ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԵՆ

Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի 20 թվականի
 թիվ որոշմամբ

**ԿԱՆՈՆՆԵՐ**

**Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման**

I. Ներածություն

Սույն կանոնները մշակվել են Եվրասիական տնտեսական միության (այսուհետ՝ Միություն) իրավունքի մաս կազմող ակտերի եւ միջազգային առաջարկությունների (Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության, Բժշկական կիրառության դեղապատրաստուկների գրանցման ժամանակ տեխնիկական պահանջների ներդաշնակեցման հարցերով միջազգային համաժողովի, Դեղապատրաստուկների հարցերով եվրոպական գործակալության) հիման վրա՝ Միության անդամ պետությունների (այսուհետ՝ անդամ պետություններ) կողմից դեղագործական եւ կենսաբանական փորձարկումների ու դեղապատրաստուկների հետագա գրանցման համար դրանց նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների փոխադարձ ճանաչման համակարգի ստեղծման ու պահպանման նպատակներով: Կենսաբանական դեղապատրաստուկների հետազոտությունների անցկացման հիմնարար սկզբունք է Միության իրավունքի մաս կազմող միջազգային պայմանագրերի եւ ակտերի պահանջների կամ անդամ պետությունների՝ այդ ոլորտին առնչվող օրենսդրության կատարումը (Միության իրավունքում հարցերի նորմատիվ իրավական կարգավորման բացակայության ժամանակ):

Դեղագործական եւ կենսաբանական փորձարկումների, նոր դեղապատրաստուկների նախակլինիկական ու կլինիկական գնահատման տեսակի եւ ծավալի ընտրությունը պետք է հիմնվի արդի գիտական տեղեկատվության վրա:

Սույն կանոնների հիմնական նպատակը դեղագործական եւ կենսաբանական փորձարկումների, նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման բարձր մակարդակն ու դրանց միանմանության պահպանումն է: Սույն կանոնները նախատեսված են անդամ պետություններում կենսաբանական դեղապատրաստուկների գրանցման վերաբերյալ դիմումին կցվող տվյալները հավաքագրելու եւ ներկայացնելու գործընթացը պարզեցնելու համար: Սույն կանոնները հարկավոր է կիրառել Եվրասիական տնտեսական միության իրավունքը կազմող միջազգային պայմանագրերի եւ ակտերի (այդ թվում՝ Միության պատշաճ դեղագործական գործունեության կանոնների) հետ միաժամանակ՝ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում:

Սույն կանոնների պահանջները տարածվում են դեղամիջոցները մշակողների, հետազոտողների եւ արտադրողների, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկների գրանցման հավաստագրեր ունեցողների եւ նրանց վստահված անձանց, դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում լիազորված մարմինների եւ անդամ պետությունների փորձագիտական կազմակերպությունների վրա:

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների դեղագործական եւ կենսաբանական, նախակլինիկական ու կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը պետք է անցկացվի՝ հաշվի առնելով ինչպես այդ պատրաստուկների (ինակտիվացված եւ կենդանի պատվաստանյութեր, ռեկոմբինանտ սպիտակուցների հիմքով բիոտեխնոլոգիական դեղապատրաստուկներ, ալերգեններ, մարդու պլազմայից պատրաստուկներ, հետերոլոգիական շիճուկներ եւ այլն) հատկանիշների եւ բնույթի, այնպես էլ կլինիկական գործունեության մեջ դրանց կիրառության ոլորտի հետ կապված առանձնահատկությունները:

Կենսաբանական դեղային պատրաստուկների դասակարգում

Կենսաբանական դեղապատրաստուկներին են վերաբերում իմունաբանական (իմունակենսաբանական) դեղապատրաստուկները, կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկները, մարդու պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկները, պրոբիոտիկների (էուբիոտիկների) պատրաստուկները, բակտերիոֆագների պատրաստուկները, բարձր տեխնոլոգիական դեղապատրաստուկները, ինչպես նաեւ այն դեղապատրաստուկները, որոնք պարունակում են ոչ ռեկոմբինանտ ծագման ներքոհիշյալ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերը, որոնք արտադրված են կամ արտազատված կենսաբանական աղբյուրներից (մարդու հյուսվածքներից, հեղուկներից եւ օրգաններից, կենդանական ծագման հումքից, միկրոօրգանիզմներից կամ դրանց կենսագործունեության արգասիքներից)՝ մարդու քորիոնիկ գոնադոտրոպին, մենոտրոպին, ուրոֆոլիտրոպին, ստրեպտոկինազա, ստրեպտոդորնազա, ուրոկինազա, ապրոտինին, գիալուրոնիդազա, պրոտամին, բոտուլինատոքսիններ, ԲՑԺ ներմիզապարկային ինստիլյացիայի համար, հեպարին, խոնդրոիտինի սուլֆատ, դալտեպարին, էնօքսապարին, նադրոպարին, տինզապարին, ռեվիպարին, պարնապարին, ցերտոպարին, նատրիումի դանապարոիդ, պանկրեատին, ասպարագինազա, բժշկական կիրառության կենդանական ծագման հակա-T-լիմֆոցիտար իմունոգլոբուլին, ոչխարի բազմակլոնալ հակադիգօքսին, մարդու ինտերֆերոն ալֆա, եզան ինսուլին, խոզի ինսուլին, պեպսին, տրիպսին, խիմոտրիպսին, կենդանական ծագման գլյուկագոն, մանրէների լիզատներ, հորթերի արյան ցածրամոլեկուլային ֆրակցիա, ցերեբրոլիզին, կենդանական ծագման ֆոսֆոլիպիդներ, կոլագենազա, կենդանական ծագման դեզօքսիրիբոնուկլեազա, կենդանական ծագման ֆիբրինոլիզին, միկրոօրգանիզմների բջիջների բաղադրիչներ:

Ներկայացված ցանկը սպառիչ չէ, համապատասխան դեպքերում կենսաբանական դեղապատրաստուկներին կարող են դասվել դեղագործական բաղադրամասեր պարունակող, վերեւում չնշված դեղապատրաստուկներ:

Սույն կանոնները չեն տարածվում ամբողջական արյան, մարդու արյան պլազմայի եւ բջիջների (բացառությամբ արդյունաբերական գործընթաց ներառող մեթոդով պատրաստված արյան պլազմայի), ինչպես նաեւ հակաբիոտիկների վրա, եթե Միության իրավունքի մաս կազմող այլ ակտերում հղումներ չեն կատարվել սույն կանոններին:

II. Սահմանումները

Սույն կանոնների նպատակներով գործածվում են հետեւյալ հասկացությունները, որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը՝

«ալերգեն»՝ մոլեկուլ, որը նպաստում է IgE պատասխանի եւ (կամ) I տիպի ալերգիկ ռեակցիայի առաջացմանը.

«բջիջների բանկ»՝ կոնտեյներների հավաքածու, որն ունի կազմով միասեռ պարունակություն եւ պահվում է հատուկ պայմաններում. Յուրաքանչյուր կոնտեյներ պարունակում է բջիջների մեկ պուլի մեկ բաժին.

«կենսահամանման դեղապատրաստուկ», «կենսաանալոգ»,

«կենսանման դեղապատրաստուկ», «կենսահամանման»՝ կենսաբանական դեղապատրաստուկ, որը պարունակում է գրանցված կենսաբանական օրիգինալ (համեմատման) պատրաստուկի ակտիվ նյութի տարբերակ եւ որի համար օրիգինալ (համեմատման) պատրաստուկի հետ համեմատական հետազոտությունների հիման վրա ցույց են տրված համընկումներ (միանմանություն) ըստ որակի, կենսաբանական ակտիվության, արդյունավետության եւ անվտանգության ցուցանիշների.

«կենսաբանական դեղապատրաստուկներ»՝ դեղապատրաստուկներ, որոնց ակտիվ նյութն արտադրված է կամ անջատված կենսաբանական աղբյուրից եւ որի հատկությունների բնութագրման ու որակի վերահսկողություն համար անհրաժեշտ է անալիզի կենսաբանական ու ֆիզիկա-քիմիական մեթոդները համադրել արտադրական գործընթացի գնահատման եւ դրա վերահսկողության մեթոդների հետ.

«կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկ»՝ դեղապատրաստուկ, որն արտադրված է կենսատեխնոլոգիական գործընթացների օգնությամբ եւ ռեկոմբինատ ԴՆԹ-ի, գեների հսկվող էքսպրեսիայի, կենսաբանորեն ակտիվ սպիտակուցների արտադրումը կոդավորող տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ մեթոդների, հիբրիդոմային տեխնոլոգիաների, մոնոկլոնալային հակամարմինների կամ կենսատեխնոլոգիական այլ գործընթացների կիրառմամբ.

«պատվաստանյութ»՝ դեղապատրաստուկ, որը նախատեսված է ակտիվ իմունիտետի ձեւավորման համար՝ մարդու մոտ վարակիչ հիվանդությունները կանխարգելելու նպատակով.

«վիրուս»՝ ներբջջային կրկնապատկվող վարակիչ ագենտներ, որոնք պոտենցիալ պաթոգեն են, ունեն միայն մեկ տեսակի նուկլեինաթթու (ՌՆԹ կամ ԴՆԹ), ունակ չեն աճելու եւ չեն ենթարկվում երկակի տրոհման, բազմանում են իրենց գենետիկական նյութի ձեւով.

«վիրուսանման մասնիկներ»՝ կառուցվածքներ, որոնք նկատելի են էլեկտրոնային մանրադիտակով, որոնց մորֆոլոգիան համընկնում է հայտնի վիրուսների մորֆոլոգիայի հետ.

«բջիջների գլխավոր բանկ», «ԲԳԲ»՝ բջիջների մեկ պուլի մեկ բաժին, որը որպես կանոն, ստացվում է որոշակի պայմաններում բջիջների ընտրված կլոնից, բաշխվում է բազմաթիվ կոնտեյներներում եւ պահվում է որոշակի պայմաններում. ԲԳԲ-ն կիրառվում է բջիջների բոլոր աշխատանքային բանկերն ստանալու համար: Համապատասխան հիմնավորման բացակայության դեպքում նոր ԲԳԲ-ի (որը ստացվել է բջիջների կամ ԳԲԳ-ի նախորդ սկզբնական կլոնից) հիման վրա անցկացվող փորձարկումները պետք է համընկնեն նախորդ ԳԲԳ-ի փորձարկումների արդյունքների հետ.

«իմունոգենություն»՝ դեղապատրաստուկի (որպես կանոն՝ կենսաբանական)՝ իր եւ հարակից սպիտակուցների վրա իմունային պատասխան առաջացնելու կամ իմունաբանորեն միջնորդավորված անցանկալի կլինիկական երեւույթների հանգեցնելու հատկությունը.

«պատվաստանյութի իմունոգենություն»՝ պատվաստանյութի դեղաբանական էֆեկտ, որը կայանում է վարակիչ հիվանդության որոշակի հարուցիչի կամ դրա կենսագործունեության արգասիքի նկատմամբ իմունային պատասխանի առաջացման մեջ եւ սահմանում է պատվաստանյութի կանխարգելիչ արդյունավետությունը.

«իմունաբանական դեղապատրաստուկ», «իմունակենսաբանական դեղապատրաստուկ»՝ դեղապատրաստուկ, որը նախատեսված է ակտիվ կամ պասիվ իմունիտետի ձեւավորման, կամ իմունիտետի առկայության ախտորոշման կամ ալերգիկ նյութի վրա իմունաբանական պատասխանի՝ ձեռք բերված սպեցիֆիկ փոփոխության ախտորոշման (մշակման) համար. Իմունաբանական (իմունակենսաբանական) դեղապատրաստուկների շարքին են դասվում պատվաստանյութերը, անատօքսինները, տօքսինները, շիճուկները, իմունոգլոբուլիններն ու ալերգենները.

«ապաակտիվացում»՝ վիրուսի վարակունակության նվազեցում, որը պայմանավորված է դրա քիմիական կամ ֆիզիկական ձեւափոխմամբ.

«վիրուսներից մաքրման գործընթացի հետազոտություն»՝ վիրուսներից մաքրման հետազոտություն, որտեղ օգտագործվում են ոչ սպեցիֆիկ, «համապատասխան» եւ (կամ) սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներ՝ արտադրական գործընթացի՝ վիրուսների վերացման եւ (կամ) ապաակտիվացման ունակությունը որոշելու համար.

«համադրելիության հետազոտություն»՝ հետազոտություն՝ ուղղված անփոփոխ տեխնոլոգիայով արտադրված կենսաբանական դեղապատրաստուկի եւ դրա արտադրության տեխնոլոգիայի (գործընթացի) մեջ փոփոխություններ մտցնելուց հետո կենսաբանական դեղապատրաստուկի միջեւ կլինիկական տեսանկյունից էական տարբերությունների բացակայությունը հաստատելուն.

«համադրելիության հետազոտություն կենսանմանության գնահատման շրջանակներում» (biosimilarity exercise)՝ դեղագործական եւ կենսաբանական փորձարկումների, նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների համալիր՝ ուղղված դեղապատրաստուկի մշակման գործընթացում օրիգինալ (համապատասխան) եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների միջեւ կլինիկական տեսանկյունից էական տարբերությունների բացակայությունը հաստատելուն.

«պրոդուցենտ բջիջներ»՝ բջիջներ, որոնք օգտագործվում են պատրաստուկի արտադրության համար.

«բջիջների գիծ»՝ բջիջների պոպուլյացիայի տիպ, որն առաջացնում է սկզբնական բջիջների պոպուլյացիայի հետեւողական ենթակուլտիվացման միջոցով, որից կարելի է բջիջների բանկ ձեւավորել.

«բջիջների in vitro տարիք», «բջիջների կյանքի in vitro տեւողություն»՝ ԲԳԲ-ով կոնտեյների հալեցման պահից սկսած մինչեւ արտադրական տարա ստանալու ժամանակահատվածը, որը չափվում է լրացած քրոնոլոգիական ժամանակով, բջիջների պոպուլյացիայի կրկնապատկման աստիճանով կամ բջիջների պատվաստման քանակով ենթակուլտիվացման ժամանակ՝ կուլտուրաների նոսրացման որոշակի ընթացակարգի օգնությամբ.

«բջջային սուբստրատ»՝ բջիջներ, որոնք օգտագործվում են արտադրանքի արտադրության համար.

«պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկներ»՝ դեղապատրաստուկներ, որոնք արտադրված են արդյունաբերական եղանակով մարդու արյան բաղադրիչներից: Տվյալ պատրաստուկների շարքին են դասվում ալբումինները, արյան մակարդման գործոններն ու մարդկային ծագման իմունոգլոբուլինները.

«դիպլոիդ բջիջների գիծ», «դիպլոիդ բջջային գիծ»՝ բջջային գիծ, որն ունի կյանքի սահմանափակ in vitro տեւողություն եւ որի մեջ քրոմոսոմները զույգ են (էուպլոիդ) եւ կառուցվածքայնորեն նույնական այն տեսակի քրոմոսոմներին, որոնցից եւ ստացվել են այդ բջիջները.

«ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուս»՝ վիրուս, որն օգտագործվում է վիրուսներից մաքրման գործընթացի բնութագիրը սահմանելու համար, որի նպատակն արտադրական գործընթացի՝ վիրուսների վերացման եւ (կամ) ապաակտիվացման ընդհանուր ունակության բնութագիրն է, այսինքն՝ մաքրման գործընթացի կայունության (հուսալիության) բնութագիրը.

«ոչ էնդոգեն վիրուս»՝ վիրուս, որը ԲԳԲ է ներթափանցել արտաքին աղբյուրներից.

«փորձա-արդյունաբերական սերիա», «պիլոտային (փորձնական) սերիա».

«վալիդացիոն սերիա»՝ այն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի սերիա, որն արտադրված է արտադրության արդյունաբերական եղանակին միանգամայն համապատասխանող եւ այն վերարտադրող եղանակով.

«վիրուսներից մաքրում»՝ վիրուսների հեռացում վիրուսի մասնիկների ֆիզիկական վերացման կամ դրա վարակունակության ապաակտիվացման եղանակով.

«վերահյուսվող բջջային գիծ»՝ բջջային գիծ, որն ունի աճի անվերջ հնարավորություն: Նման բջջային գիծը հաճախ անվանում են անմահ.

«կողմնակի վիրուս»՝ չկանխամտածված կերպով ներմուծված կոնտամինացնող վիրուս.

«բջիջների՝ արտադրության համար սահմանային in vitro տարիք»՝ մեծություն, որը հավասար է կամ չի գերազանցում արտադրական գործընթացի համար նշված պայմաններում բջիջների կուլտիվացման համար առաջարկվող շարունակականությունը.

«ալերգենների պատրաստուկներ»՝ դեղապատրաստուկներ, որոնք պարունակում են ալերգեններ կամ ալերգենների ածանցյալներ, որոնք կիրառվում են ալերգիկ հիվանդությունների in vivo ախտորոշման կամ բուժման նպատակով.

«բակտերոֆագների պատրաստուկներ»՝ պատրաստուկներ, որոնց հիմքում են ընկած այնպիսի վիրուսներ, որոնք կարող են ներթափանցել բակտերիալ բջջի մեջ, բազմանալ այդտեղ, առաջացնել դրա քայքայումը կամ լիզոգեն վիճակի անցումը (ֆագոկրություն).

«արդյունաբերական սերիա»՝ դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում նշված արտադրական տարածքում արտադրական սարքավորումների օգտագործմամբ արտադրական եղանակով արտադրված դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի սերիա.

«բջիջների աշխատանքային բանկ», «ԲԱԲ»՝ բջիջների բանկ, որը կազմված է տրված պայմաններում ԲԳԲ-ի կուլտիվացման ժամանակ ստացված բջիջների հոմոգեն սուսպենզիայի բաժիններից.

«համապատասխան» վիրուս»՝ վիրուս, որն օգտագործվում է գործընթացի վերլուծության հետազոտության համար եւ որը կամ համարվում է հայտնաբերված վիրուս կամ պատկանում է վիրուսների այն տեսակին, որոնք կոնտամինացնում էին կամ մեծ հավանականությամբ կարող են կոնտամինացնել բջջային սուբստրատը կամ ինչ որ ռեակտիվներ կամ նյութեր, որոնք օգտագործվում են արտադրության գործընթացում.

«ծնողական բջիջներ», «ելքային բջիջներ», «ընդունող բջիջներ» (host-cells)՝ բջիջներ, որոնք օգտագործվում են բջջային սուբստրատ կամ միջանկյալ բջջային գիծ ստեղծելու համար. Էքսպրեսիոն համակարգերի օգտագործման դեպքում միկրոօրգանիզմների հիման վրա ծնողական բջիջները սովորաբար կոչվում են ընդունող բջիջներ: Ինչ վերաբերում է հիբրիդոմաներին, ապա ծնողական բջիջներին անվանում են նաեւ միաձուլվող բջիջներ.

«սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուս՝ վիրուս, որը համարվում է հայտնաբերված կամ կասկածելի վիրուսի հետ սերտորեն կապված (պատկանում է միեւնույն ազգին կամ ընտանիքին), ունի դրա հետ համընկնող ֆիզիկական եւ քիմիական հատկություններ.

«վիրուսների վերացում»՝ վիրուսային մասնիկների ֆիզիկական առանձնացում ամբողջական արտադրանքից.

«էնդոգեն վիրուս»՝ վիրուս, որի գենոմը բջջային գծի աղբյուր հանդիսացող տեսակի գեներատիվ գծի մի մաս է եւ որը կովալենտ կապով ինտեգրված է կենդանու գենոմի մեջ, որից ստացված է ծնողական բջջային գիծը: Սույն կանոնների նպատակներով այս կատեգորիային են դասվում կանխամտածված կերպով ներմուծված ոչ ինտեգրված վիրուսները, օրինակ՝ Էպշտեյն-Բարրի վիրուսը, որն օգտագործվում է բջջային սուբստրատի հավերժացման համար, կամ կովերի պապիլոմավիրուսը: Սույն կանոններում օգտագործվում են հետեւյալ հապավումները՝

|  |  |
| --- | --- |
| ՄԻԱՎ՝ | մարդու իմունային անբավարարության վիրուս |
| ԱՀԿ՝ | Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն |
| ԲՀՔ՝ | բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատոգրաֆիա |
| ԲԳԲ՝ | բջիջների գլխավոր բանկ |
| ԴՏԳ՝ | դանդաղեցված տիպի գերզգայունություն  |
| ԱՏԳ՝ | անհապաղ տիպի գերզգայունություն |
| ՎՄ՝ | վստահելի միջակայք |
| ԴՆԹ՝ | դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու |
| ԻՖԱ՝ | իմունաֆերմենտային անալիզ |
| ԼԴ50՝ | կենդանիների 50 %-ի մոտ մահ առաջացնող բաժնեչափ |
| ՄՄ՝ | միջազգային միավոր |
| ՌԿՊ՝ | ռիսկերի կառավարման պլան |
| ՊՇՌ՝ | պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա |
| ՌՆԹ՝ | ռիբոնուկլեինաթթու |
| ՏՍԷ՝ | տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպատիա |
| ՖԴ՝ | ֆարմակոդինամիկա |
| ՖԿ՝ | ֆարմակոկինետիկա |
| ԿՆՀ՝ | կենտրոնական նյարդային համակարգ |
| ԴՈԱՆ՝ | դեղապատրաստուկի որակի ամբողջական նկարագիր |
| HRQoL՝ | առողջության հետ կապված կյանքի որակ |
| Ig՝ | իմունոգլոբուլին |
| IL՝ | ինտերլեյկին |
| TGF β՝ | տրանսֆորմացնող աճի գործոն բետա |
| VAS՝ | տեսողական անալոգային սանդղակ |
| Тh՝ | T օգնական լիմֆոցիտներ |

III. Կանոնների հիմնական տեքստը

Գլուխ 1. Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների արտադրության ժամանակ օգտագործվող բջջային սուբստրատների անջատումն ու բնութագիրը

1. Ներածություն, կիրառման ոլորտը

Բջիջներից ստացվող կենսաբանական դեղապատրաստուկների որակի հետ կապված մի շարք խնդիրներ պայմանավորված են կողմնակի կոնտամինանտների առկայությամբ կամ պատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործվող բջիջների հատկանիշներով: Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի կիրառմամբ ստացվող պատրաստուկներին, բացի այդ, բնորոշ են նաեւ բջջային սուբստրատի էքսպրեսվող կառուցվածքի հետ կապված որակի խնդիրները: Այդպիսով՝ բջջային սուբստրատի եւ բջջային սուբստրատը շոշափող գործընթացների հատկությունների արդյունքում կարող են ազդել դեղապատրաստուկի որակի եւ դրա կիրառության անվտանգության վրա: Բացի այդ՝ այս պատրաստուկների որակի արդյունավետ հսկողությունը պահանջում է բջջային սուբստրատի հետ բոլոր մանիպուլյացիաների պատշաճ ստուգում:

Սույն գլուխը լրացնում է սույն կանոնների այլ գլուխներ եւ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի (այսուհետ՝ Հանձնաժողով) հանձնարարականը, ինչը թույլ է տալիս Metazoa-ի եւ միկրոօրգանիզմների բջիջների կուլտուրաներից պատրաստուկներ ստանալու տեխնոլոգիայի կենսաբանական պարամետրերի հետ կապված որակի արդյունքների գնահատման նկատմամբ բազմակողմանի մոտեցում ապահովել:

Սույն գլխի գործողությունը տարածվում է այն բջջային սուբստրատների վրա, որոնց հետ կապված, ստեղծվել է բջիջների բանկի համակարգ: Սույն կանոնների նպատակներով բջջային սուբստրատ ասելով հասկանում ենք մարդկային կամ իրենց մեջ ներառում են Metazoa-ի ենթաթագավորությանը կենդանական ծագման աղբյուրներից անջատված մանրէային բջիջներ կամ բջիջների գծեր, որոնք ունեն բժշկական կիրառության կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների՝ in vivo կամ ex vivo պայմաններում արտադրության համար անհրաժեշտ լիարժեք ներուժ: In vitro պայմաններում ախտորոշական կիրառության համար նախատեսված ռեակտիվները սույն գլխում չեն դիտարկվում: Կենդանական ծագման բջջային գծի աղբյուրներն պատկանող բոլոր օրգանիզմները: Նկարագրված են կյանքի անսահմանափակ in vitro տեւողությամբ վերահյուսվող բջջային գծերը, կյանքի սահմանափակ in vitro ժամկետով դիպլոիդ բջիջները, ինչպես նաեւ միկրոկենսաբանական ծագման բջջային սուբստրատները (բակտերիաներ, սնկեր, խմորիչներ եւ միաբջիջ այլ օրգանիզմներ):

Սույն գլուխն իր մեջ ներառում է մարդու եւ կենդանիների բջջային գծի ստացման ստանդարտների, մանրէային բջիջների, ինչպես նաեւ կենսաբանական դեղապատրաստուկների արտադրության համար օգտագործվող բջիջների բանկերի ձեւավորման եւ բնութագրի վերաբերյալ հարցեր, առաջարկություններ այն տվյալների ստացման առնչությամբ, որոնք անդամ պետություններում կենսաբանական պատրաստուկի գրանցման համար հայտ ներկայացնելիս անհրաժեշտ է ընդգրկել գրանցման դոսյեում:

Սույն գլուխը վերաբերում է կենսաբանական այն պատրաստուկներին, որոնք ստացվել են բջիջների բանկից կուլտիվացվող բջիջներից, բացառությամբ այնպիսի մանրէային մետաբոլիտների, ինչպիսիք են՝ հակաբիոտիկները, ամինոթթուները, ածխաջրերն ու այլ ցածրամոլեկուլյար նյութեր: Գենային թերապիայի կամ պատվաստանյութի համար պատրաստուկների ստացման համար օգտագործվող բջիջների բանկերը պետք է համապատասխանեն սույն գլխում նշված պահանջներին: Որոշ կենսաբանական պատրաստուկներ (օրինակ՝ որոշակի վիրուսային պատվաստանյութեր) արտադրում են անմիջականորեն կենդանիների հյուսվածքներից կամ օրգաններից ստացված առաջնային բջջային կուլտուրաների վրա: Առաջնային բջիջները չեն օգտագործվում բջիջների բանկ ստեղծելու համար, դրա համար սույն կանոնները դրանց վրա չեն տարածվում: Սակայն, հավելվածում ներկայացվում են այլ մոտեցումներ, որոնք կարող են կիրառվել նման առաջնային բջիջների նկատմամբ:

2. Բջջային սուբստրատների նկատմամբ պահանջները

2.1. Բջջային սուբստրատի աղբյուրը, պատմությունն ու ստացումը

Անհրաժետ է ներկայացնել առաջնային փաստաթղթեր, որտեղ նկարագրվում են ընդհանուր տեղեկություններ կենսաբանական պատրաստուկի արտադրության համար օգտագործվող կենսաբանական սուբստրատի, ինչպես նաեւ յուրաքանչյուր ծնողական բջջային գծի մասին, որից բջջային սուբստրատն ամբողջությամբ կամ մասամբ անջատվել էր: Բջջային սուբստրատի գիտական հետազոտությունները եւ մշակման փուլում անցկացվող միջոցառումները կարող են էական ազդեցություն ունենալ կոնկրետ բջջային սուբստրատի արտադրության մեջ օգտագործման հետ կապված ռիսկերի վրա: Դրա առնչությամբ ներկայացված տեղեկատվությունը թեթեւացնում է ռիսկերի բազմակողմանի գնահատումը, որը թույլ է տալիս երաշխավորել պատրաստուկի որակն ու կիրառության անվտանգությունը:

Բջջային սուբստրատի հետ անցկացվող բոլոր մանիպուլյացիաներն անհրաժեշտ է մանրամասն փաստաթղթավորել մշակման ողջ գործընթացում: Բջջի պատմության նկարագրությունն այն բազմաթիվ միջոցներից մեկն է, որոնք օգտագործվում են բջջային սուբստրատի բնութագիրը սահմանելիս: Որպես կանոն, բջիջների պատմության մասին տվյալների անբավարարությունը չի կարող խոչընդոտ լինել դեղապատրաստուկի գրանցման համար, սակայն տվյալների անհրաժեշտ ծավալի բացակայությունն արդյունքում կարող է հանգեցնել բջջային սուբստրատի բնութագրի համար օգտագործվող այլ մեթոդներից բարձր կախվածության:

2.1.2. Բջիջների ծագումը, աղբյուրն ու պատմությունը

Անհրաժեշտ է մատնանշել այն բջիջների աղբյուրը (կուլտուրաների հավաքածուն կամ լաբորատոր հավաքածուն), որից ստացվել է բջջային սուբստրատը եւ համապատասխան հղումներ կատարել գիտական գրականության աղբյուրին: Նախընտրելի են անմիջապես մայր լաբորատորիայից ստացված տվյալները: Եթե այդ տեղեկություններն անհասանելի են, ապա կարելի է օգտվել գրականության տվյալներից:

Մարդու բջջային գծերի համար անհրաժեշտ է նկարագրել սկզբնական դոնորի հետեւյալ բնութագրերը՝ հյուսվածքի կամ օրգանի ծագումը, էթնիկական կամ աշխարհագրական ծագումը, տարիքը, սեռը եւ ընդհանուր ֆիզիոլոգիական վիճակը: Առկայության դեպքում, դոնորի՝ պաթոգեն ագենտների առկայության վերաբերյալ ցանկացած ստուգման արդյունքների հետ մեկտեղ հարկավոր է ներկայացնել տվյալներ դոնորի առողջական վիճակի մասին կամ անամնեզ: Քանի որ մարդու դիպլոիդ ֆիբրոբլաստների համար դոնորի տարիքը կարող է ազդել բջջային գծի կյանքի in vitro տեւողության վրա, տվյալներն (առկայության դեպքում) անհրաժեշտ է ներկայացնել: Կենդանական բջիջների գիծ օգտագործելու ժամանակ աղբյուրը նկարագրելիս անհրաժեշտ է նշել հյուսվածքի կամ օրգանի տեսակները, ցեղը, բուծման պայմանները, ծագումը, աշխարհագրական ծագումը, տարիքը, սեռը, ինչպես նաեւ պաթոգեն ագենտների առկայության վերաբերյալ ստուգման արդյունքներն ու սկզբնական դոնորի ընդհանուր ֆիզիոլոգիական վիճակը:

Միկրոօրգանիզմների օգտագործման ժամանակ արտադրողները պետք է նշեն դրանց տեսակը, շտամը եւ այն օրգանիզմի գենոտիպային ու ֆենոտիպային հայտնի բնութագրերը, որից անջատվել է բջջային սուբստրատը: Արտադրողները պետք է նաեւ ներկայացնեն տվյալներ պաթոգենության, տոքսիգենության վերաբերյալ եւ այլ տեղեկություններ կենսաբանական վտանգավորության (եթե նման բան պատահել է) վերաբերյալ:

Պետք է փաստաթղթերով ձեւակերպվի բջիջների կուլտիվացման պատմությունը: Բջիջների in vitro կուլտիվացման ընթացակարգերի եւ բջջային գծեր ստեղծելուն առնչվող բոլոր ընթացակարգերի (օրինակ՝ ֆիզիկական, քիմիական, կենսաբանական մեթոդների օգտագործում կամ նուկլեոտիդային հաջորդականությունների ներմուծում) հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է նկարագրել բջիջների անջատման համար սկզբնական փուլում կիրառված մեթոդը: Անհրաժեշտ է նկարագրել տեղի ունեցած գենետիկական բոլոր մանիպուլյացիաները կամ գենետիկական ընտրությունը (սելեկցիան): Այդ բջիջների նույնականացմանը, բնութագրերին եւ դրանց՝ էնդոգեն կամ կողմնակի ագենտների առկայության վերաբերյալ ստուգման արդյունքներին առնչվող հասանելի ամբողջ տեղեկությունները պետք է նույնպես ներկայացվեն:

Metazoa-ից ստացված վերահյուսվող բջջային գծերի համար, սովորաբար, բավարար է լինում կուլտիվացման շարունակականության որոշումը՝ կամ պոպուլյացիայի կրկնապատկման թվի կամ ենթակուլտիվացման թվի գնահատման եղանակով՝ բուծման որոշակի գործակցի կամ կուլտիվացման ժամանակի (օրական) դեպքում: Կյանքի սահմանափակ in vitro ժամկետով դիպլոիդ բջիջների գծի համար կարեւոր է հետազոտության, մշակման եւ արտադրության բոլոր փուլերում կրկնապատկման թվի հստակ գնահատումը: Միկրոօրգանիզների բջիջների համար բավարար է համարվում բջջային սուբստրատի ստեղծումից հետո ենթակուլտիվացման հաճախականության որոշման վերաբերյալ փաստեր պարունակող փաստաթղթերը ներկայացնելը:

Բջջային սուբստրատ ստանալու հետ կապված՝ դիմողները պետք է մանրակրկիտ վերլուծության ենթարկեն այն գործընթացները, որոնց օգտագործման ժամանակ հնարավոր է վարակիչ ագենտների հոսք: Պետք է ներկայացված լինի մշակային միջավայրերի բաղադրիչների նկարագրությունը, հատկապես տեղեկություններ այն մասին, թե ինչպես կարող են դրանք ազդել մարդկային եւ կենդանական ծագման այնպիսի բաղադրիչների բջիջների վրա, ինչպիսիք են՝ շիճուկը, ֆերմենտները, հիդրոլիզատները կամ այլ կենդանի բջիջներ: Նկարագրությունը պետք է ներառի պատրաստման եւ հսկողության աղբյուրը, մեթոդը, փորձարկումների արդյունքներն ու որակի ապահովումը: Կարող են համապատասխան հղումներ արվել գրականության աղբյուրներին, եթե նման աղբյուրներ հասանելի են: Այդ տեղեկությունները թույլ կտան մանրամասն վերլուծել նշված աղբյուրներից կողմնակի ագենտների ներթափանցման հնարավոր եղանակները եւ կդառնան պատրաստուկի համար «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության վերլուծության բաղկացուցիչ մասը:

2.1.3. Բջջային սուբստրատի ստեղծումը (պրոդուցենտ բջիջների ստացումը)

Առանցքային փուլ է համապատասխան ծնողական բջջային գծի ընտրությունը: Ռեկոմբինանտ պատրաստուկների համար, որպես կանոն, ծնողական բջջային գիծ է ծառայում ռեցիպիենտ բջջային գիծը, որը չի ենթարկվել տրանսֆեկցիայի: Նման դեպքում խորհւրդ է տրվում օգտագործել ծնողական (ելքային) բջիջների բնութագրված բանկերը: Ծնողական (ելքային) բջիջների բնութագրված բանկը կարող է ներկայացնել տվյալներ, որոնց հիմա վրա կարող է անցկացվել ԲԳԲ-ի որակի գնահատում, հատկապես այն դեպքերում, երբ բազմաթիվ բջջային սուբստրատներ ձեւավորված են միեւնույն ծնողական բջիջներից: Օրինակ՝ միելոմայի բջջային գիծը հիբրոդոմայի համար կարող է պատրաստվել որպես ծնողական (ելքային) բջջային գիծ:

Բջջային սուբստրատի ստեղծման գործընթացում պահանջվող բնութագրերի վերջնական մշակման ժամանակ հնարավոր է մեկ կամ մի քանի սպեցիֆիկ պրոցեդուրաների կիրառում: Դրանց շարքին են դասվում, օրինակ, բջիջների միավորումը (հիբրիդացում), տրանսֆեկցիան, կլոնների ընտրությունը, գաղութների հատկացումը, կլոնավորումը, գենի ամպլիֆիկացիան ու կուլտիվացման հատուկ պայմաններին կամ միջավայրերին ադապտացումը: Բջջային սուբստրատի մշակման ժամանակ կիրառվող մեթոդաբանության վերաբերյալ տեղեկությունները կարող են օգնել բջջային սուբստրատի պատմությունը հասկանալն ապահովելուն: Որոշ բջջային սուբստրատներ, օրինակ՝ մարդու դիպլոիդ ֆիբրոբլաստները, կարող են չպահանջել ինտենսիվ մշակում կամ նախնական կլոնավորում բջիջների բանկի ստեղծումից առաջ:

Ռեկոմբինանտ պատրաստուկներում բջջային սուբստրատներ են ծառայում տրանսֆորմացված բջիջնեը, որոնք պարունակում են պահանջվող հաջորդականությունները, որոնք կլոնավորված են եղել նախորդող նյութի միակ բջջից: Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի կիրառմամբ բջջային սուբստրատներ ստեղծելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնլ սույն կանոնների 5.2 գլխի առաջարկությունները: Ոչ ռեկոմբինանտ պատրաստուկների համար (այդ թվում՝ ոչ ռեկոմբինանտ պատվաստանյութերի) բջջային սուբստրատ են ծառայում ծնողական (ելքային) բջիջների գծից բջիջները, որոնք ընտրվել են ԲԳԲ-ի ստեղծման համար, առանց հետագա մոդիֆիկացիայի: Հիբրիդներից ստացվող պատրաստուկների համար բջջային սուբստրատ է ծառայում հիբրիդոմային բջջային գիծը, որն ստացվել է միելոմայի ծնողական բջջային գծի՝ այլ ծնողական բջիջների, օրինակ՝ փայծաղի իմունային բջիջների հետ միաձուլումից:

2.2. Բջիջների բանկի ստեղծումը

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների արտադրության համար սերիական ենթակուլտիվացված բջիջների օգտագործման համեմատաբար կարեւոր առավելություններից մեկը յուրաքանչյուր արտադրական սերիայի համար բնութագրված ընդհանուր աղբյուր ունենալու, այսինքն՝ բջիջների պահածոյացված բանկ ունենալու հնարավորությունն է: Արտադրողները կարող են ստեղծել բջիջների իրենց սեփական բանկը կամ դրանք ստանալ արտաքին աղբյուրներից: Արտադրողները պարտավոր են ապահովել բջիջների յուրաքանչյուր բանկի որակը եւ դրանցից յուրաքանչյուրի հետ անցկացնել անհրաժեշտ հետազոտություններ:

2.2.1. Բջիջների բանկերի համակարգը:

Բջիջների բանկի երկմակարդակ կառուցվածքի գաղափարը, երբ ԲԳԲ-ն օգտագործվում է ԲԱԲ-ի համար, որպես կանոն, համարվում է որպես առավել պրակտիկ մոտեցում, որն ապահովում է բջջային սուբստրատի ստացումը պատրաստուկի անընդմեջ արտադրության համար: Արտադրողները պետք է նկարագրեն բանկից (բանկերից) բջիջների անընդմեջ ստացումն ապահովելու ռազմավարությունը՝ ներառյալ արտադրության ժամանակ բջիջների բանկի ծախսման ակնկալվող արագությունը, բջջային նոր բանկերի ստեղծման գործընթացների միջեւ ակնկալվող միջակայքերը ու ցուցանիշները, որոնցով սերտիֆիկատավորվում (բնութագրվում) են բջիջների բանկերը:

Որպես կանոն, սկզբում ստեղծվում է ԲԳԲ-ն, սովորաբար անմիջապես ելքային կլոնից կամ բջիջների նախնական բանկից, որն ստացվել է ելքային կլոնից: Կլոններից բջիջների բանկի պատրաստումը պարտադիր չէ որոշակի տիպի բջիջների (օրինակ՝ դիպլոիդ բջիջների, որոնց in vitro կյանքի տեւողությունը սահմանափակ է) համար կամ տեխնիկական այլ գործոնների առկայության դեպքում, որոնք բջիջների կլոնավորումը դարձնում են ոչ պրակտիկ կամ այն դեպքերում, երբ չկլոնավորված բջջային պոպուլյացիան արդեն բավականին հոմոգեն է առաջարկվող կիրառության համար:

ԲԱԲ ստեղծելու համար օգտագործվում են ԲԳԲ-ից վերցված բջիջներով մեկ կամ ավելի կոնտեյներներ: Հենց ԲԱԲ-ն է, որպես կանոն, անմիջականորեն օգտագործվում արտադրական գործընթացի կարիքների համար: Ըստ անհրաժեշտության, ԲԳԲ-ից ստեղծվում են լրացուցիչ ԲԱԲ-եր: Թարմ պատրաստված ԲԱԲ-ը պետք է համապատասխան ձեւով որակավորված լինի դրա բնութագրերը սահմանելու եւ հետազոտություններն անցկացնելու եղանակներով:

ԲԳԲ-ն եւ ԲԱԲ-ն իրարից կարող են տարբերվել մի շարք պարամետրերով, օրինակ՝ մշակային միջավայրերի բաղադրիչներով եւ կուլտիվացման պայմաններով: Բացի այդ, ԲԳԲ-ի եւ ԲԱԲ-ի պատրաստման ժամանակ օգտագործվող կուլտիվացման պայմանները կարող են տարբերվել արտադրության գործընթացում օգտագործվողներից: Եթե բջիջների կուլտիվացման գործընթացի փոփոխությունները բացասական ազդեցություն չեն ունենում պատրաստուկի որակի վրա, ապա բջիջների կրկնակի կլոնավորում կամ ԲԳԲ-ի կամ ԲԱԲ-ի կրկնակի ստեղծում չի պահանջվում: Անհրաժեշտ է համոզվել, որ բնութագրված բանկն ապահովում է մշտական որակի արտադրանքի ստացումը:

Թույլատրվում է միայն ԲԳԲ-ից բաղկացած եւ ԲԱԲ չպարունակող միամակարդակ բանկի օգտագործումը, օրինակ՝ եթե պատրաստուկի արտադրության համար ամեն տարի պահանջվում է բջիջներով լի կոնտեյներների՝ համեմատաբար ոչ մեծ քանակ:

Մանրէային էքսպրեսվող որոշ համակարգերում բջջային սուբստրատներով լի կոնտեյներների յուրաքանչյուր նոր սերիայի համար անցկացվում է նոր տրանսֆորմացում՝ ընդունող բջիջների պատշաճորեն հետազոտված բանկերի մեկ բաժնի եւ յուրաքանչյուր նոր տրանսֆորմացման համար պլազմիդների բանկերի օգտագործմամբ: Բացի այդ՝ անցկացվում է տրանսֆորմացված բջջային սուբստրատի յուրաքանչյուր բանկի հետազոտություն: Տրանսֆորմացված բջջային սուբստրատի նման բանկը դիտարկվում է որպես ԲԳԲ եւ արտադրական գործընթացի համար օգտագործվում է որպես բջջային սուբստրատի աղբյուր: Ընդունող բջիջների բանկերը, պլազմիդների բանկերն ու ԲԳԲ-ն պահվում են կոնսերվացման համապատասխան մեթոդների օգնությամբ: Այս այլընտրանքային համակարգը համարվում է բավարար, քանի որ բակտերիաների եւ խմորիչների տրանսֆորմացիան, որպես կանոն, հեշտությամբ վերարտադրվող գործընթաց է՝ ի տարբերություն Metazoa բջիջների տրանսֆեկցիայի համար կիրառվող գործընթացի: Արտադրողները պետք է ներկայացնեն տեղեկություններ ընդունող բջիջների, ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի մոլեկուլների (ինչպիսիք պլազմիդներն են), բջիջների բանկի տրանսֆորմացիայի եւ ստեղծման մեթոդի, ինչպես նաեւ դրանց հատկությունների բնութագրման հետ կապված հետազոտությունների արդյունքների մասին:

2.2.2. Բջիջների բանկի ստեղծման եւ պահման ընթացակարգերը:

Անհրաժեշտ է կանխել կոնտամինացված բջջային սուբստրատի (կամ բջիջների բանկի) օգտագործումը պատրաստուկի արտադրության գործընթացում եւ խուսափել պատրաստուկի հասանելիության կամ արտադրության աստիճանի իջեցումից, կամ մշակման ընթացքում ժամանակի կորստից, որոնք առաջանում են բջիջների բանկի կրկնակի ստեղծման անհրաժեշտության արդյունքում, որը կոնտամինացման արդյունքում դարձել է ոչ պիտանի: Բջիջների բանկի փորձարկումների ոչ մի ռեժիմ թույլ չի տալիս ամբողջությամբ բացահայտել բոլոր հնարավոր կոնտամինանտները, այդ իսկ պատճառով նկարագրված կանխարգելիչ միջոցառումների օգտագործումը բջիջների բանկի ստեղծման ժամանակ կարեւոր է կոնտամինացիայի բացակայության հետ կապված բավարար վստահություն ապահովելու, ինչպես նաեւ բջջային սուբստրատի հուսալի աղբյուր ստեղծելու համար:

Արտադրողները պետք է նկարագրեն բանկի ստեղծման համար օգտագործվող համակարգի տեսակը, բջիջների բանկի չափսը, կոնտեյների (սրվակներ, ամպուլաներ կամ հարմար այլ տարողություններ) տեսակն ու խցանափակման օգտագործվող համակարգը, բջիջների բանկի պատրաստման մեթոդները՝ ներառյալ օգտագործվող կրիոպրոտեկտանտներն ու միջավայրը, ինչպես նաեւ կրիոկոնսերվացման (սառնապահպանման) եւ պահման պայմանները:

Արտադրողները պետք է նկարագրեն մանրէային կոնտամինացիայի եւ լաբորատորիայում առկա բջիջների այլ տեսակներով խաչաձեւ կոնտամինացիայի կանխարգելման գործում օգտագործվող ընթացակարգերը, ինչպես նաեւ նկարագրեն բջիջների բանկի տարաներին հետեւել թույլ տվող ընթացակարգերը: Այս միջոցառումների շարքին են դասվում փաստաթղթավորման համակարգերի, ինչպես նաեւ պիտակավորման համակարգերի նկարագրությունը, որը կարող է դիմակայել կոնսերվացման, պահման եւ վերականգնման գործընթացներին՝ առանց կոնտեյների վրա նշված տեղեկության կորստի:

Արտադրողները պետք է նկարագրեն բջիջների բանկի ստեղծման եւ պահման տեխնոլոգիան: Որպես կանոն, բջիջները բանկի համար պատրաստվում են կուլտիվացման ծավալների մեծացման ճանապարհով՝ անոթների քանակի աստիճանաբար աճի կամ մեծ չափի անոթների օգտագործման հաշվին այնքան ժամանակ, մինչեւ ստացվի բջիջների պուլ, որը բավական կլինի բջիջների բանկի համար բջիջներով կոնտեյներների անհրաժեշտ քանակություն ստեղծելու համար: Յուրաքանչյուր կոնտեյների պարունակության միասեռ զանգված ապահովելու համար բանկի ստեղծման համար բջիջների յուրաքանչյուր պուլ պետք է պատրաստված լինի կուլտիվացման համար նախատեսված բոլոր անոթներից (մեկ անոթից ավելի օգտագործման դեպքում) բջիջների միավորման միջոցով:

Կոնսերվացման համար նախատեսված միջավայրում սուսպենդավորված բջիջների բաժինները միավորված պուլից տեղափոխվում են մանրէազերծ կոնտեյներներ, որոնք ապա փաթեթավորվում են եւ պահվում անհրաժեշտ պայմաններում: Օրինակ՝ կրիոպրոտեկտոր պարունակող միջավայրերում կենդանիների բջիջները սառեցվում են խցանափակված կոնտեյներներում նախատեսված՝ վերահսկվող պայմաններում, ապա պահման համար փոխադրվում են հեղուկ ազոտի կամ դրա գոլորշիների մեջ կամ համապատասխան գերցածր ջերմաստիճաններում: Կախված օգտագործվող օրգանիզմից՝ թույլատրվում է կիրառել կոնսերվացման եւ պահման այլ մեթոդներ: Թեեւ դրանք պետք է թույլ տան բազմացումից հետո բջիջների կենսունակության այնպիսի աստիճան պահպանել, որը կլինի եւ մշտական եւ արտադրական նպատակների համար պիտանի:

Դեղապատրաստուկների մշտական, անընդմեջ արտադրություն ապահովելու համար արտադրողները պետք է նախատեսեն վթարային իրավիճակներից պաշտպանության այնպիսի միջոցներ, որոնք կարող են բջիջների բանկը հասցնել օգտագործման համար անպիտան վիճակի: Նման իրավիճակների շարքին են դասվում հրդեհները, էլեկտրականության անջատման խնդիրներն ու մարդկային գործոնը: Արտադրողները պետք է նկարագրեն նման դեպքերի համար ձեռնարկվող կանխարգելիչ միջոցառումների պլանը: Օրինակ՝ նման միջոցառումների շարքին կարելի է դասել բջիջների բանկի կոնտեյներները մի քանի սառցախցիկներում պահելը, էլեկտրասնման ռեզերվային աղբյուրների օգտագործումը, պահման կոնտեյներների համար հեղուկ ազոտով ավտոմատացված լցման համակարգերի օգտագործումը, ԲԳԲ եւ ԲԱԲ մասերի պահումը հեռավոր շինություններում կամ ԲԳԲ-ի վերականգնումը:

Արտադրության գործընթացում բջիջների in vitro տարիքը գնահատելու համար ելակետ պետք է ծառայի ԲԳԲ-ով մեկ կամ մի քանի կոնտեյներների հալման պահը: Դիպլոիդ բջիջների գծերի նկատմամբ բջիջների կյանքի in vitro տեւողությունը հարկավոր է գնահատել՝ ելնելով բջջային պոպուլյացիայի կրկնապատկման արագությունից: Դիպլոիդ բջիջների համար հարկավոր է սահմանել բջջային պոպուլյացիայի կրկնապատկման թույլատրելի աստիճանը, այսինքն՝ այն աստիճանը, երբ սկսվում է կենսաբանական ծերացումը:

2.3. Բջիջների բանկի բնութագրումը սահմանելու եւ հետազոտության ընդհանուր սկզբունքները

Բջիջների բանկից բջջային սուբստրատների բնութագրերի սահմանումն ու հետազոտությունը կենսաբանական եւ կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների հսկողության կլինիկական բաղադրամաս է: ԲԳԲ-ի բնութագրերի սահմանումն արտադրողին թույլ է տալիս այդ աղբյուրը գնահատել այլ բջջային գծերի բջիջների, կողմնակի ագենտների, էնդոգեն ագենտների եւ մոլեկուլային կոնտամինանտների (օրինակ՝ ընդունող օրգանիզմից տոքսինների կամ հակաբիոտիկների) առկայության տեսանկյունից: Նման ստուգման խնդիրը բջջային սուբստրատի իսկության, մաքրության եւ արտադրության մեջ օգտագործման համար պիտանիության հաստատումն է: Որոշ դեպքերում նպատակահարմար է անցկացնել այնպիսի լրացուցիչ փորձարկումներ, ինչպիսին քաղցկեղածնության կամ կարիոտիպավորման ստուգումն է: Կոնկրետ բջջային սուբստրատի համար ընտրված փորձարկումների անցկացման ծրագիրը կարող է տարբերվել՝ կախված բջիջների կենսաբանական հատկություններից (օրինակ՝ աճի համար սննդարար նյութերի կարիքից), բջջային սուբստրատի կուլտիվացման պատմությունից (ներառյալ մարդկային կամ կենդանական ծագման կենսաբանական ռեագենտների օգտագործումը) եւ համապատասխան վերլուծական մեթոդիկաների առկայությունից: Բջջային սուբստրատի բնութագրերը սահմանելիս հետազոտությունների ծավալը կարող է ազդել արտադրության հաջորդ փուլերում անհրաժեշտ ստանդարտ փորձարկումների տեսքի կամ մասշտաբի վրա: Յուրաքանչյուր ԲԳԲ-ի համար արտադրողները պետք է մեկ անգամ անցկացնեն բջջային սուբստրատի՝ իսկության եւ մաքրության համար նախատեսված փորձարկում, ինչպես նաեւ բջիջների կուլտիվացման մեջ կայունության փորձարկում՝ գրանցման ենթակա յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի համար: Բացի այդ՝ հարկավոր է մաքրության եւ իսկության փորձարկումները յուրաքանչյուր ԲԱԲ-ի համար անցկացնել մեկ անգամ: Դիմողները պետք է նաեւ ուշադրություն դարձնեն սույն կանոնների 2-րդ գլխի դրույթներին: Անհրաժեշտ է ներքոհիշյալների թվից անցկացնել համապատասխան փորձարկումներ, դրանց նկարագրությունն ու ստացված արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի կազմում:

Էկզոգեն էքսպրեսվող կառուցվածքներ պարունակող, ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի կիրառմամբ ստեղծված բջջային գծերի բնութագրերը սահմանելիս հարկավոր է ղեկավարվել սույն կանոնների նաեւ 5.2 գլխի դրույթներով: Անալոգային մեթոդների օգնությամբ նպատակահարմար է նաեւ անցկացնել ծածկագրող հաջորդականությունների վերլուծություն որոշ բջջային գծերում, որոնց ստացման ժամանակ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ չի օգտագործվել, եթե գենային հաջորդականությունները բնութագրված են եւ լավ ուսումնասիրված: Սակայն, պարտադիր չէ անցկացնել այնպիսի բարդ բնական նյութեր ծածկագրող հաջորդականությունների հետազոտություններ, ինչպիսիք են, օրինակ՝ մանրէային պատվաստանյութերի հակածինները, հիբրիդոմաներից մոնոկլոնալ հակամարմինները, հարակից գենային պատրաստուկների ընտանիքները:

Բջջային սուբստրատի բնութագրերը սահմանելիս եւ փորձարկումներ անցկացնելիս արտադրողներին խորհուրդ է տրվում օգտագործել ժամանակակից մեթոդներ եւ տեխնոլոգիական նվաճումներ (դրանց առկայության դեպքում)՝ պայմանով, որ նոր մեթոդների առանձնահատկությունը, զգայունությունն ու բարձր ճշգրտությունն առնվազն համարժեք են գործող մեթոդների այդ նույն պարամետրերին:

Արտադրողները կարող են ԲԳԲ-ի փոխարեն անցկացնել ԲԱԲ-ի բնութագրերի սահմանում՝ համապատասխան հիմնավորում ներկայացնելու պայմանով:

2.3.1. Իսկության փորձարկումներ:

Բջիջների բանկում բջիջների իսկության մեջ համոզվելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան փորձարկումներ: Իսկության ստուգման ժամանակ կարող են գնահատվել պատրաստուկի մշակման ժամանակ սահմանված ինչպես ֆենոտիպային, այնպես էլ գենոտիպային բնութագրերը: Պարտադիր չէ անցկացնել հնարավոր բոլոր փորձարկումները, սակայն, իրականացված փորձարկումների ծավալը պետք է հիմնավորված լինի: Իսկության փորձարկումները սովորաբար անցկացվում են ԲԳԲ-ի նկատմամբ: Բացի այդ՝ իսկության փորձարկումների սահմանափակ ծավալը, որպես կանոն, անցկացվում է յուրաքանչյուր ԲԱԲ-ի նկատմամբ:

2.3.1.1. Metazoa-ի բջիջները:

Որպես ամրացվող կուլտուրաներ աճեցվող՝ մարդու կամ կենդանիների բջիջների մորֆոլոգիական վերլուծությունը կարող է այլ ստուգումների համադրությամբ օգտակար միջոց լինել: Մարդու կամ կենդանիների բջջային գծերի ծագումը հաստատելու համար հիմնականում բավարար է լինում իզոֆերմենտային անալիզի անցկացումը, սակայն, հնարավոր է նաեւ այլ ստուգումների անցկացում՝ կախված բջջային գծի պատմությունից: Նույնականացնելու համար այն օրգանիզմի տեսքը, որից ստացվել են բջիջները, կարող են օգտագործվել այլ մեթոդիկաներ, ներառյալ օրինակ՝ քրոմոսոմների տարբերակիչ գունավորումը (բենդինգային ցիտոգենետիկա) կամ տեսակին հատուկ հակաշիճուկների օգտագործումը: Այլընտրանքային մոտեցում է համարվում եզակի մարկերների առկայության ցուցադրումը, օրինակ՝ բենդինգային ցիտոգենետիկայի օգտագործումը եզակի մարկերային քրոմոսոմը հայտնաբերելու համար կամ ԴՆԹ անալիզը գենոմային պոլիմորֆիզմը (օրինակ՝ արգելված ֆրագմենտների երկարության պոլիմորֆիզմը, տանդեմային կրկնությունների կամ գենոմային դինուկլեոտիդների կրկնությունների թվի փոփոխականությունը) հայտնաբերելու համար: Իսկության բավարար փորձարկում է նաեւ համարվում աղբյուր հանդիսացած կենդանու տեսակի սահմանումը եւ բջջային գծի համար ուսումնասիրված եզակի մարկերների առկայությունը: Պահանջվող արտադրանքի էքսպրեսիան կարող է որպես լրացում ծառայել իսկության հաստատմանը:

2.3.1.2. Միկրոօրգանիզմների բջիջները:

Միկրոօրգանիզմների բջիջների մեծամասնության համար սելեկտիվ միջավայրի հիման վրա աճի անալիզը սովորաբար բավարար է լինում՝ ընդունող բջիջների բանկի եւ տրանսֆորմացված բջիջների բանկի համար տեսակի մակարդակով ընդունող բջիջների իսկությունը հաստատելու համար: E. coli դեպքում, երբ կարող են օգտագործված լինել տարբեր շտամներ, որպես իսկության փորձարկման լրացուցիչ մեթոդներ հարկավոր է դիտարկել կենսաբանական բնութագրերի սահմանման այնպիսի մեթոդ, ինչպիսին ֆագոտեսակավորումն է: Պլազմիդների բանկերի համար իսկության գնահատումը կարող է իրականացվել էքսպրեսվող կառուցվածքի անալիզի միջոցով՝ սույն կանոնների 5.2 գլխին համաձայն: Պահանջվող արտադրանքի էքսպրեսիան կարող է նաեւ օգտագործվել էքսպրեսվող կառուցվածքի իսկությունը հաստատելու համար:

2.3.2. Մաքրության փորձարկումներ:

Բջջային գծի մշակման եւ բջիջների բանկի ստեղծման կարեւորագույն (ծայրահեղ) ասպեկտ է ԲԳԲ-ի եւ ԲԱԲ-ի կենսաբանական մաքրության գնահատումը, այսինքն՝ ապացույցն այն բանի, որ դրանք ազատ են կողմնակի մանրէային եւ բջջային կոնտամինանտներից: Այդ փորձարկումները պլանավորելիս եւ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել սելեկտիվ ագենտների ու հակաբիոտիկների ազդեցությունը կողմնակի մանրէային կոնտամինանտների բացահայտման վրա:

2.3.2.1. Metazoa-ի բջիջները

Միկրոկենսաբանական մաքրության (կենսաբեռի) գնահատման փորձարկում (բակտերիաների եւ սնկերի առկայություն) անցկացնելու համար հարկավոր է օգտագործել անհատական կոնտեյներներ (կոնտեյներների ընդհանուր թվից 1 %, սակայն ոչ պակաս, քան 2 կոնտեյներ) ԲԳԲ-ի եւ ԲԱԲ-ի համար: Մնացած ցուցանիշների նկատմամբ հարկավոր է օգտագործել միկրոկենսաբանական ցուցանիշների կամ մանրէազերծման փորձարկումների մեթոդաբանությունը, որը նախատեսված է Եվրասիական տնտեսական միության դեղաբանական ձեռնարկով (այսուհետ՝ Միության դեղաբանական ձեռնարկ) կամ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի՝ 2015 թվականի սեպտեմբերի 22-ի թիվ 119 որոշմամբ հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական միության անդամ պետությունների դեղաբանական ձեռնարկների ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան այլ ձեռնարկներով:

ԲԳԲ-ն եւ ԲԱԲ-ն պետք է միկրոպլազմայի պարունակության փորձարկում անցնեն: Բավարար են համարվում Միության դեղաբանական ձեռնարկների մեթոդիկաները, որոնք ընդգրկում են ագարի եւ մսապեպտոնային արգանակի վրա ցանքսը, ինչպես նաեւ ինդիկատոր բջջային կուլտուրայի մեթոդը: Որպես կանոն, փորձարկում անցկացնելու համար մեկ կոնտեյներից վերցված բջիջները բավարար են: Ոչ կաթնասուն կենդանիների բջիջների գծերի համար կարող են պիտանի լինել հսկողության այլընտրանքային մեթոդներ եւ (կամ) փորձարկումներ անցկացնելու այլընտրանքային պայմաններ: Համապատասխան մեթոդիկա ընտրելու համար արտադրողները կարող են խորհրդակցել անդամ պետությունների լիազորված անձանց հետ:

Վիրուսներով հնարավոր կոնտամինացումը հայտնաբերելու համար պետք է մշակված լինի բջջային սուբստրատների՝ վիրուսների առկայության հսկողության ռազմավարություն, որը թույլ է տալիս համապատասխան սքրինինգ-թեստերի եւ համապատասխան սպեցիֆիկ փորձարկումների կիրառմամբ հայտնաբերել վիրուսների լայն շրջանակը՝ ելնելով բջջային գծի կուլտիվացման պատմությունից: Դիմողները պետք է կիրառեն սույն կանոնների 2-րդ գլխի պահանջները: Ինչ վերաբերում է սույն կանոնների 2-րդ գլխում չհիշատակված պատրասուկների դասին, ապա հարկավոր է ղեկավարվել կենդանիների բջիջների օգտագործման վերաբերյալ ԱՀԿ առաջարկություններով:

Բջջային սուբստրատների մաքրությունը կարող է խաթարվել բջջային այլ գծերի՝ այդ նույն կամ այլ տեսակի կենդանիներից առաջացող կոնտամինացիայի արդյունքում: Անհրաժեշտ փորձարկումների ընտրությունը կախված է այլ բջջային գծերով խաչաձեւ կոնտամինացիայի հնարավորության գոյությունից: Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է տարբեր բջջային գծերի աճի պահպանումը միեւնույն լաբորատորիայում: Բջիջների բանկի ստեղծմանն ուղղված պրոցեդուրաներ անցկացնելիս, որոնք նախատեսում են բաց մանիպուլյացիաների անցկացում, անհրաժեշտ է բացառել բաց մանիպուլյացիաների միաժամանակ անցկացումն այլ բջջային գծերի հետ: Եթե բջիջների բանկի հետ տարվող աշխատանքերի իրականացման շինության մեջ գտնվել է այլ բջջային գիծ այն պահին, երբ անցկացվել են բաց մանիպուլյացիաներ բջիջների բանկի հետ (օրինակ՝ բջիջների կուլտիվացում, միավորում, ընտրված բջջային գծի բաժինների ընտրություն), ապա անհրաժեշտ է անցկացնել դրանց մեջ երկրորդ բջջային գծից բջիջների (կամ դրանցից ստացված արտադրանքի) առկայության փորձարկում: Որպես կանոն, սույն գլխի 2.3.1 ենթաբաժնում նշված՝ բջիջների իսկության գնահատման մեթոդները բավարար են՝ այլ բջջային գծերով խաչաձեւ կոնտամինացիայի երեւան գալու համար: Խաչաձեւ կոնտամինացիայի բացակայության լրացուցիչ հաստատում կարող է լինել սահմանված պահանջներին համապատասխանող պատրաստուկի ստացումը:

2.3.2.2. Միկրոօրգանիզմների բջիջները

Միկրոօրգանիզմների բջիջների բանկերում կողմնակի մարէային եւ բջջային կոնտամինանտների սպեցիֆիկ փորձարկում պլանավորելիս եւ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել բանկերում առկա բջիջների հատկությունները, գիտական գրականության մեջ հիշատակված հնարավոր կոնտամինանտները, բջիջների կուլտիվացման ժամանակ օգտագործվող աղբյուրները, մեթոդներն ու նյութերը, ինչպես նաեւ այլ օրգանիզմներ, որոնք գտնվում են լաբորատորիայում, որտեղ ստեղծվում է բջիջների բանկը: Օրինակ՝ հնարավոր է մեկուսացված գաղութների բնութագրերի վիզուալ գնահատման անցկացում բջջային սուբստրատի աճին աջակցող եւ չաջակցող միկրոկենսաբանական տարբեր միջավայրերի օգտագործմամբ: Այդուհանդերձ, արտադրողներից չի պահանջվում պարտադիր բնութագրել բջջային սուբստրատի կայուն մուտանտները, որոնք առաջանում են այդպիսի հետազոտությունների ժամանակ, կամ նման փորձարկումների այլ արտեֆակտեր (հետազոտության արդյունքը խեղաթյուրող երեւույթ): Նման փորձարկումների նպատակն ավելի շատ գոյություն ունեցող կոնտամինանտների բացահայտումն է:

2.3.3. Բջջային սուբստրատի կայունությունը:

Բջիջների բնութագրերի ուսումնասիրության ուղղություններից մեկը արտադրության մեջ ամբողջական օգտագործման համար դրանց պիտանելիության սահմանումն է: Բջջային սուբստրատի կայունության հետ կապված երկու խնդիր կա՝ ընդհանուր արտադրանքի արտադրության կայունություն եւ արտադրողականության պահպանում որոշակի պայմաններում դրա պահման ժամանակ:

Արտադրության համար կուլտիվացման ժամանակ կայունության գնահատման նպատակներով անհրաժեշտ է հետազոտություն անցկացնել ոչ պակաս, քան երկու ժամանակավոր կետերում՝ առաջին՝ ենթակուլտիվացման նվազագույն քանակի ենթարկվող բջիջների վրա, երկրորդ՝ արտադրության համար սահմանային բջջային in vitro տարիքի դեպքում կամ դրա գերազանցման դեպքում գրանցման դոսյեում նկարագրված բջիջների վրա: Արտադրության համար սահմանային բջջային in vitro տարիքը հարկավոր է սահմանել՝ հիմնվելով այն պրոդուցենտ բջիջների վրա ստացված տվյալների վրա, որոնք աճեցվում են փորձա-արդյունաբերական կամ արդյունաբերական մասշտաբով՝ մինչեւ առաջարկվող սահմանային բջջային in vitro տարիքը կամ դա գերազանցող տարիքը: Որպես կանոն, պրոդուցենտ բջիջներն ստանում են ԲԱԲ-ից: ԲԳԲ-ից բջիջները կարելի է օգտագործել համապատասխան հիմնավորման դեպքում: Բջջային սուբստրատի կայունության գնահատումը սովորաբար անցկացվում է գրանցվող յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի համար մեկ անգամ:

Առաջնային նշանակություն ունի բջջային սուբստրատի՝ պահանջվող արտադրանքի արտադրության մշտականությունն ապահովելու կարողության գնահատումը: Անցկացվող փորձարկումների տեսակն ու հետազոտության օբյեկտները կախված են բջջային սուբստրատի տեսակից, արտադրանքից եւ կուլտիվացման մեթոդներից: Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի հիման վրա էքսպրեսվող կառուցվածքներ պարունակող բջջային գծերի համար էքսպրեսվող կառուցվածքի ծածկագրող ոլորտի անփոփոխությունը պետք է հաստատված լինի արտադրության համար նախատեսված բջիջների վրա, որոնք կուլտիվացվում են մինչեւ սահմանային բջջային in vitro տարիքը կամ ավելի: Նման ստուգում անցկացվում է նուկլեոտիդային հաջորդականության փորձարկման եղանակով, այդ նպատակներով նաեւ կարող են օգտագործվել արտադրանքի փորձարկումները՝ համաձայն սույն կանոնների 5.2 գլխի: Ոչ ռեկոմբինանտ բջջային գծերի համար, որոնցում պահանջվող արտադրանքի ծածկագրող հաջորդականությունն արդեն վերլուծության է ենթարկվել ԲԳԲ կամ ԲԱԲ մակարդակում, սպիտակուցը կոդավորող հաջորդականության կայունությունն արտադրական գործընթացում պետք է հաստատված լինի պրոդուցենտ բջիջներում, որոնք կուլտիվացվել են մինչեւ առաջարկվող սահմանային բջջային in vitro տարիքը կամ ավելի՝ կամ նուկլեոտիդային հաջորդականության փորձարկման կամ մաքրված սպիտակուցային արտադրանքի անալիզի եղանակով:

Եթե հնարավոր չէ արտադրանքը հետազոտել նշված եղանակով, ապա բջջային սուբստրատի կայունության գնահատման համար կարելի է օգտագործել այլ սպեցիֆիկ մեթոդներ, օրինակ՝ մորֆոլոգիական բնութագրերի, աճի պարամետրերի, կենսաքիմիական եւ իմունաբանական մարկերների, գենոտիպային կամ ֆենոտիպային այլ մարկերների սահմանումը կամ պահանջվող արտադրանքի ելքը: Որոշ դեպքերում, երբ բարդ կամ անհնար է իրականացնել ԲԳԲ-ի բնութագրերի ուղիղ համեմատությունը սահմանային բջջային in vitro տարիքի կամ դրա գերազանցման ժամանակ պրոդուցենտ բջիջների բնութագրերի հետ, արտադրության գործընթացում բջջային սուբստրատի կայունության գնահատման համար կարելի է համեմատել կուլտիվացման կամ արտադրության սկզբնական փուլում գտնվող բջիջների բնութագրերը սահմանային բջջային in vitro տարիքի կամ դրա գերազանցման ժամանակ բջիջների բնութագրերի հետ: Նման տեսակի փորձարկումների համար կարելի է օգտագործել այնպիսի ցուցանիշներ, ինչպիսիք են օրինակ՝ թթվածնի կամ գլյուկոզայի սպառման արագությունը, ամիակի կամ լակտատի անջատման արագությունը: Արտադրության համար սահմանված սահմանային բջջային in vitro տարիքի ավելացումը պետք է հաստատված լինի այն բջիջների համար տվյալներով, որոնց կուլտիվացիան շարունակվել է մինչեւ նոր առաջարկվող սահմանային բջջային in vitro տարիքը: Դիպլոիդ բջիջների գծերի համար պետք է ներկայացված լինեն այնպիսի տվյալներ, որոնք սահմանում են ԲԱԲ-ից բջիջների կյանքի տեւողության վերջնական սահմանը՝ արտադրության ժամանակ օգտագործվող պայմաններին հավասար պայմաններում:

Պահման համար սահմանված պայմաններում բջիջների բանկում բջիջների կայունությունը սովորաբար հաստատում են կլինիկական հետազոտության համար նյութի արտադրության ժամանակ: Կոնսերվացված բջիջների կենսունակության որոշման վերաբերյալ տվյալները պետք է հաստատեն, որ բջիջներն անցել են կոնսերվացման գործընթացն ու պահանջվող արտադրանքն ստանալու համար կարող են օգտագործվել: Կլինիկական հետազոտության համար նյութի արտադրության վերաբերյալ տվյալները թույլ են տալիս հավաստել, որ վերականգնված բջիջներից կարելի է ստանալ պահանջվող արտադրանքը: Հասանելի տվյալները պետք է գրանցման դոսյեի փաստաթղթերում արտացոլված լինեն: Բացի այդ, պետք է ներկայացված լինի բջիջների բանկերի կայունության դիտանցման պլանը: Առաջարկվող դիտանցոմը թույլատրվում է անցկացնել, երբ բջիջների բանկերի՝ կոնսերվացման ենթարկված մեկ կամ ավելի կոնտեյներներ հալվում են՝ արտադրական նպատակներով արտադրանքի հատկությունների մշտականությանը պատշաճորեն հետեւելու կամ արտադրության ժամանակ, կամ երբ կրիոկոնսերվացման ենթարկված մեկ կամ ավելի ԲԳԲ-ներ հալվում են նոր ԲԱԲ պատրաստելու նպատակով (դրա հետ մեկտեղ՝ նոր ԲԱԲ-երը պետք է պատշաճորեն որակավորված լինեն): Եթե երկար ժամանակ արտադրություն չի ձեռնարկվել, ապա որպես սուբստրատ արտադրող աղբյուր օգտագործվող բջիջների բանկի կենսունակության սահմանումը պետք է անցկացվի գրանցման դոսյեում նշված ժամանակի որոշակի միջակայքից հետո: Եթե բջջային սուբստրատի կենսունակությունն էականորեն ընկնում է, ապա, որպես կանոն, ԲԳԲ-ի կամ ԲԱԲ-ի հետագա փորձարկումները համարվում են ոչ նպատակահարմար:

2.3.4. Քաղցկեղածնության կարիոտիպավորումն ու հետազոտությունը:

Դիպլոիդ բջիջների գծի անվտանգության գնահատման կամ նոր բջջային գծի բնութագրման համար անցկացվում են քաղցկեղածին հատկությունների կարիոտիպավորում եւ հետազոտություն՝ կախված բջիջների տեսակից, արտադրանքի եւ արտադրական գործընթացի հատկանիշներից: Անէուպլոիդ բջիջների համեմատական պարունակությունը որոշելու համար ընդլայնված վերլուծության կիրառումը համարվում է ոչ նպատակահարմար: Կրծողների բջջային գծերի կամ դիպլոիդներին չվերաբերող նոր բջջային գծերի կարիոտիպավորում անցկացնելու անհրաժեշտություն չկա: Ինչպես նշված է սույն գլխի 2.3.1 եւ 2.3.2 ենթաբաժիններում, ցիտոգենետիկ անալիզը բավարար մեթոդ է՝ բջջային սուբստրատի իսկության կամ դրա մաքրության գնահատման համար: Արդեն իսկ հաստատված քաղցկեղածին ներուժով բջիջների քաղցկեղածնության կրկնակի փորձարկում չի պահանջվում:

Մաքրության բարձր աստիճան ունեցող, բջիջներ չպարունակող արտադրանքի համար քաղցկեղածնության կարիոտիպավորում ու հետազոտություն, որպես կանոն, չի պահանջվում՝ պայմանով, որ բացթողման ժամանակ արտադրության գործընթացի վալիդացիայի կամ սերիայի փորձարկման արդյունքներով ապացուցված է ԴՆԹ ընդունող բջիջների սահմանային մնացորդային պարունակության անընդհատությունը:

Որպես կանոն, անհրաժեշտ է բջջային սուբստրատի բնութագրում անցկացնել այն պատրաստուկների համար, որոնցում չի կարելի բացառել կենդանի բջիջների առկայությունը, կամ որոնք անջատման գործընթացում ենթարկվում են աննշան մաքրման (օրինակ՝ որոշ կենդանի վիրուսային պատվաստանյութեր): Չմաքրված պատրաստուկների համար քաղցկեղածնության հետազոտությունների եւ քրոմոսոմային անալիզի անցկացման նպատակահարմարությունը նոր բջջային սուբստրանտների նկատմամբ հարկավոր է գնահատել յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում: Հայտնի քաղծկեղածին պոտենցիալ կամ անբնականոն կարիոտիպ ունեցող բջջային գծերի օգտագործման հնարավորությունը հարկավոր է գնահատել ըստ «օգուտ-ռիսկ» հարաբերակցության, յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի համար այն դեպքերում, երբ այն բջիջներ է պարունակում, կամ երբ դրա մաքրման աստիճանը բարձր չէ:

Եթե պատրաստուկների արտադրությյան համար օգտագործվում են MRC-5 կամ WI-38 գենետիկորեն չմոդիֆիկացված բջիջներ, ապա բջջային սուբստրատներն ըստ կարիոլոգիական կամ քաղցկեղածին չափանիշների բնութագրելու անհրաժեշտություն չկա, քանի որ այդ բջջային գծերը բավարար չափով բնութագրված, իսկ արդյունքները հրապարակված են: Այնուամենայնիվ, ստեղծված յուրաքանչյուր ԲԱԲ-ի համար MRC-5 եւ WI-38 արտադրողները պետք է մեկ անգամ հաստատեն, որ արտադրության մեջ օգտագործման համար նախատեսվող պայմաններին համանման պայմաններում կուլտիվացման ժամանակ ստացված բջիջները համարվում են դիպլոիդ եւ ունեն կյանքի ակնկալվող շարունակականություն:

Նոր կամ նախկինում չբնութագրված դիպլոիդ բջիջների սուբստրատների համար պետք է ներկայացված լինի դիպլոիդ կարիոտիպի հաստատումը, իսկ քաղցկեղածնությունը պետք է սահմանված լինի՝ օգտագործելով բջիջներ ԲԳԲ-ից: Կարիոլոգիական անալիզի եւ քաղցկեղածնության գնահատման մեթոդներն ընդգրկված են ԱՀԿ «Կենսաբանական պատրաստուկներ արտադրելու համար կենդանիների բջիջները որպես in vitro սուբստրատներ օգտագործելու պահանջներ» փաստաթղթում (ԱՀԿ՝ կենսաբանության մեջ ստանդարտացման հարցերով Փորձագիտական հանձնաժողովի 47-րդ հաշվետվություն, Ժնեւ, ԱՀԿ: ԱՀԿ տեխնիկական հաշվետվությունների սերիա):

ՀԱՎԵԼՎԱԾ

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտության անցկացման կանոնների 1-ին գլխի

**ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ**

**դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում առաջնային բջջային կուլտուրաների մասին տեղեկատվությունը ներկայացնելու նկատմամբ**

1. Ներածություն

Սույն հավելվածում շարադրված սկզբունքները մեծ մասամբ վերաբերում են բնութագրված բջիջների բանկից ստացվող կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկներին։ Սակայն, մի շարք կենսաբանական դեղապատրաստուկների, մասնավորապես, որոշ վիրուսային պատվաստանյութերի արտադրության համար օգտագործվում են առաջնային բջջային կուլտուրաներ։

Քանի որ առաջնային բջջային կուլտուրաներն օգտագործվում են առաջին պասաժի շրջանակներում հյուսվածքից աղբյուրի ստեղծումից հետո, հնարավոր չէ բազմակողմանիորեն բնութագրել բջիջները՝ նախքան դրանց օգտագործումը, ինչպես դա արվում է բջիջների բանկից ստացվող բջջային սուբստրատի դեպքում։ Բացի դրանից՝ կենսաբանական պատրաստուկները, որոնց արտադրության համար օգտագործվում են առաջնային բջջային սուբստրատներ, հաճախ ինտենսիվ մշակման (օրինակ՝ մաքրման) չեն ենթարկվում։ Չնայած այս տարբերություններին՝ կենսաբանական պատրաստուկների ստեղծման համար առաջնային բջիջների սուբստրատների կիրառման պիտանիության եւ անվտանգության ապահովման համար օգտագործվում է շատ առումներով սույն կանոններում շարադրվածին համանման մեթոդ։

Սույն հավելվածում ներկայացվում է բջջային սուբստրատին վերաբերող տեղեկատվություն, որը պետք է ներառել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի մեջ, որի արտադրության համար օգտագործվում են առաջնային բջիջներ։ Այս տեղեկատվությունը բաժանվում է երեք հիմնական կատեգորիայի՝

հյուսվածքի աղբյուրին (օրգանին) եւ առաջնային բջջային սուբստրատների ստեղծման համար օգտագործվող կենդանական ծագման մյուս ելանյութերին վերաբերող տեղեկատվություն,

առաջնային բջջային սուբստրատների նախապատրաստմանը վերաբերող տեղեկատվություն,

պատրաստուկի անվտանգությունն ապահովելու նպատակով առաջնային բջջային սուբստրատների մասով իրականացվող փորձարկումներին վերաբերող տեղեկատվություն։

2. Հյուսվածքների աղբյուրները եւ մյուս ելանյութերը (հումք)

Գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացվի առաջնային բջջային սուբստրատի պատրաստման համար որպես հյուսվածքի աղբյուր օգտագործվող կենդանիների մասին տեղեկատվություն։ Հյուսվածքը պետք է վերցվի առողջ կենդանուց, որն անցել է անասնաբուժական եւ լաբորատոր հսկողություն՝ պաթոգեն ագենտների բացակայությունը հաստատելու նպատակով։ Այն դեպքերում, երբ դա հնարավոր է, կենդանի-դոնորները պետք է աճեցվեն փակ, ոչ պաթոգեն (SPF) գաղութներում կամ հոտերում։ Այն կենդանիները, որոնք օգտագործվում են որպես հյուսվածքի դոնոր, ավելի վաղ չպետք է օգտագործվեն փորձարարական հետազոտությունների համար։ Նախքան կենդանիներին հյուսվածքների ստացման համար օգտագործելը, դրանք սահմանված ժամանակահատվածի ընթացքում պետք է անցնեն պարտադիր կարանտինային հսկողություն։ Արտադրողները պետք է ստանան հատուկ պահանջներին վերաբերող հարցերի շուրջ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների պարզաբանումները։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել առաջնային բջիջների սուբստրատների ստացման համար օգտագործվող նյութերի եւ բաղադրիչների մասին տեղեկատվություն՝ ներառյալ մարդկային եւ կենդանական ծագման ռեագենտների տիպի եւ աղբյուրի նշումը։ Անհրաժեշտ է ներառել կենդանական ծագման բաղադրիչների մասով անցկացված փորձարկումների նկարագրությունը՝ հայտնաբերման ենթակա կոնտամինանտների եւ կողմնակի ագենտների բացակայության մեջ հավաստիանալու համար։

3. Առաջնային բջջային սուբստրատների պատրաստումը

Անհրաժեշտ է նկարագրել հյուսվածքից բջիջների անջատման, բջիջների առաջնային կուլտուրաների ստեղծման եւ դրանց պահպանման համար օգտագործվող մեթոդները։

4. Առաջնային բջջային սուբստրատների փորձարկումները

Անհրաժեշտ է նկարագրել փորձարկումները, որոնք անցկացվում են առաջնային բջջային սուբստրատների մասով՝ արտադրության մեջ դրանց օգտագործման հնարավորությունը գնահատելու համար։ Քանի որ առաջնային բջջային սուբստրատների բնույթը բացառում է բնութագրերի բազմակողմանի ստուգումն ու սահմանումը՝ նախքան դրանց օգտագործումը, զուգահեռաբար անցկացվում են փորձարկումներ՝ այդ սուբստրատներում կողմնակի ագենտների բացակայությունը հաստատելու նպատակով։ Այսպիսով, այդպիսի սուբստրատներում կողմնակի ագենտների բացակայությունը հաստատելու նպատակով փորձարկումներն անցկացվում են զուգահեռաբար եւ իրենց մեջ կարող են ներառել արտադրության կամ չվարակված ստուգիչ կուլտուրաների դիտարկում արտադրության գործընթացի իրականացումից առաջ, ընթացքում եւ հետո, արտադրությունից հետո կուլտուրային հեղուկի ինոկուլացիա եւ չվարակված ստուգիչ կուլտուրաներից տարբեր ընկալունակ ինդիկատորային բջջային կուլտուրաներ, որոնք ունակ են հայտնաբերելու վիրուսների լայն շրջանակ ցիտոպատիկ փոփոխությունների հետագա ուսումնասիրությամբ եւ հեմաբսորբացնող վիրուսի փորձարկումներով, ինչպես նաեւ անհրաժեշտության դեպքում՝ այլ փորձարկումներ սպեցիֆիկ ագենտների մասով (օրինակ՝ կարեւոր ռետրովիրուսներ)։ Վիրուսների մասով սպեցիֆիկ փորձարկումների մասին լրացուցիչ տեղեկությունները բնութագրված են համապատասխան ազգային (տարածաշրջանային, միջազգային) ձեռնարկներում։

Բջիջների փորձարկումների պատշաճ ռեժիմներն ու մեթոդները, որոնք օգտագործվում են որոշակի պատրաստուկների արտադրության մեջ, կարող են տարբերվել՝ որպես հյուսվածքի աղբյուր օգտագործվող կենդանի-դոնորի տեսակից, կողմնակի ագենտների հնարավոր առկայությունից, պատրաստուկի բնույթից, դրա կիրառության համար ենթադրվող ցուցումներից, արտադրական գործընթացի առանձնահատկություններից եւ դեղապատրաստուկի մասով անցկացված փորձարկումների ծավալից կախված։ Հայտատուները պետք է բացատրեն եւ հիմնավորեն կոնկրետ պատրաստուկի համար օգտագործվող մոտեցումները։

Գլուխ 2. Մարդկային եւ կենդանական ծագման բջիջների գծերից ստացված կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգության գնահատումը

1. Ներածություն

Սույն գլխում նկարագրվում են բնութագրված մարդկային կամ կենդանական (կաթնասուններ, թռչուններ եւ միջատներ) ծագման բջիջների գծերից ստացվող կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) դեղամիջոցների վիրուսային անվտանգության փորձարկումները եւ գնահատումը, ինչպես նաեւ նկարագրվում են տվյալներ, որոնք կենսաբանական դեղապատրաստուկի գրանցման ժամանակ անհրաժեշտ է ներկայացնել անդամ պետությունների լիազորված մարմիններին մատուցվող գրանցման դոսյեի կազմում։ Սույն գլխում «վիրուս» հասկացության շրջանակներում չեն դիտարկվում այնպիսի ոչ ավանդական տրանսմիսիվ ագենտներ, ինչպիսիք խոշոր եղջերավոր անասունների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի եւ ոչխարների ու այծերի սկրեյպի հարուցիչներն են։

Սույն գլխի դրույթները վերաբերում են բջջային կուլտուրաների կիրառմամբ բնութագրված բջիջների բանկից ստացվող դեղամիջոցներին։ Դրանց թվին են դասվում այն դեղապատրաստուկները, որոնք ստացվում են in vitro բջջային կուլտուրաների կիրառմամբ, օրինակ՝ ինտերֆերոններ, մոնոկլոնալ հակամարմիններ եւ ռեկոմբինանտային ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացվող պատրաստուկներ՝ ներառյալ ռեկոմբինանտային ենթամիավորային պատվաստանյութերը։ Դրանց թվին են դասվում նաեւ այն պատրաստուկները, որոնք ստացվում են in vivo հիբրիդոմային տեխնոլոգիայով ասցիտիկ (ջրգողություն) հեղուկից։ Վերջին դեպքի նկատմամբ ներկայացվում են հատուկ պահանջներ, բնութագրված բանկերից հետագայում in vivo աճեցված բջիջների թեստավորման անցկացման վերաբերյալ պահանջները ներկայացված են սույն գլխի թիվ 1 հավելվածում։

Սույն գլխի դրույթները նաեւ կիրառելի են այլ կենսաբանական միջոցների նկատմամբ, որոնց վերաբերյալ մասնավոր պահանջներն իրենց մեջ ներառում են հղում սույն գլխին։ Սույն գլուխը չի տարածվում ապաակտիվացված պատվաստանյութերի, բոլոր կենդանի պատվաստանյութերի, այդ թվում՝ գենային ինժեներիայի մեթոդով ստացված պատվաստանյութերի վրա։

Վիրուսային կոնտամինացիայի (աղտոտվածության) ռիսկը բջիջների գծերից ստացվող բոլոր կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների առանձնահատկությունն է։ Այդպիսի կոնտամինացիան կարող է լինել ելակետային բջիջների գծերի (բջիջների սուբստրատների) կոնտամինացիայի կամ վիրուսով պատահական կոնտամինացիայի արդյունք՝ արտադրության գործընթացում, եւ կարող է ունենալ լուրջ կլինիկական հետեւանքներ։ Ենթադրվում է, որ տվյալ պատրաստուկների անվտանգությունը վիրուսային կոնտամինացիայի նկատմամբ կարող է խելամիտ չափով ապահովվել վիրուսի առկայության մասով թեստավորման համակարգի կիրառման միջոցով, ինչպես նաեւ արտադրության գործընթացում վիրուսի էլիմինացման (ոչնչացման) եւ ապաակտիվացման արդյունավետությունը գնահատելու միջոցով՝ ստորեւ շարադրված առաջարկություններին համապատասխան։

Կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների պոտենցիալ վիրուսային կոնտամինացիայի հսկողության նկատմամբ մշակվել են 3 հիմնական փոխլրացնող մոտեցումներ՝

բջիջների գծերի եւ այլ հումքի՝ ներառյալ միջավայրի բաղադրիչների ընտրություն եւ փորձարկում այն վիրուսներով կոնտամինացիայի բացակայության մասով, որոնք մարդու համար կարող են լինել վարակիչ եւ (կամ) պաթոգեն,

վարակիչ վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ արտադրության գործընթացի հնարավորությունների գնահատում,

արտադրանքի փորձարկում վարակիչ վիրուսներով կոնտամինացիայի բացակայության մասով արտադրության գործընթացի համապատասխան փուլերում։

Բոլոր փորձարկումներին ներհատուկ է վիրուսների որոշման բոլոր քանակական մեթոդիկաներին բնորոշ սահամանափակում՝ վիրուսների ցածր պարունակություն հայտնաբերելու ունակությունը կախված է (վիճակագրական տեսանկյունից) ընտրանքի չափից։ Դրա հետ կապված՝ ոչ մի մեթոդ, որպես այդպիսին, չի թույլատրում սահմանել պատրաստուկի անվտանգությունը։ Պատրաստի պատրաստուկում վիրուսների բացակայության հավաստիությունը շատ դեպքերում հիմնված է ոչ միայն դրանց առկայության որոշման ուղղակի մեթոդների վրա, այլեւ այն բանի հաստատման վրա, որ մաքրման գործընթացն ունակ է էլիմինացնելու եւ (կամ) ապաակտիվացնելու վիրուսները։

Արտադրության տարբեր ընթացաշրջաններում վիրուսների փորձարկումների եւ վիրուսներից մաքրման հետազոտությունների անհրաժեշտ տեսակներն ու ծավալը կախված են տարբեր գործոններից, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել յուրաքանչյուր ընթացաշրջանում՝ անհատական կարգով։ Բջիջների բանկի բնութագրի ու որակավորման աստիճանը, հայտնաբերված վիրուսների բնույթը, սնուցիչ միջավայրերի կազմը, կուլտիվացման մեթոդները, արտադրատարածքի կառուցվածքները եւ սարքավորումները, վիրուսների փորձարկումների արդյունքները՝ բջիջների կուլտիվացումից հետո, գործընթացի՝ վիրուսների էլիմինացումն ապահովելու ունակությունը, ինչպես նաեւ պատրաստուկի տեսակն ու դրա ենթադրվող կլինիկական կիրառությունը դասվում են այն գործոնների թվին, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել։

Սույն գլխի նպատակն է արտադրանքի՝ վիրուսի առկայության (բացակայության) մասով փորձարկման նկատմամբ մոտեցումների, վիրուսներից մաքրման արդյունավետության գնահատման մասով փորձերի, վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների պլանավորման նկատմամբ առաջարկված մոտեցման եւ վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտությունների նկարագրությունը։

Արտադրողները պետք է օգտագործեն սույն գլխի ցուցումները՝ հաշվի առնելով արտադրվող պատրաստուկի եւ կիրառվող արտադրության գործընթացի առանձնահատկությունները։ Անհրաժեշտ է բացատրել եւ հիմնավորել արտադրողների կողմից վիրուսային անվտանգության ապահովման ռազմավարության մշակման համար օգտագործվող մոտեցումը։ Ի լրումն փորձաքննությունը անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից արագացնելու նպատակով մանրամասն տվյալները ներկայացնելու՝ պետք է ներկայացնել վիրուսային անվտանգության գնահատման վերաբերյալ ռեզյումեն։ Այդպիսի ռեզյումեի մեջ անհրաժեշտ է ներառել վիրուսային անվտանգության հետազոտությունների բոլոր ասպեկտների եւ սույն գլխում նշված վիրուսներով կոնտամինացիայի կանխարգելման համար օգտագործվող ռազմավարությունների նկարագրությունը։

2. Վիրուսային կոնտամինացիայի պոտենցիալ աղբյուրները

Կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների վիրուսային կոնտամինացիան կարող է առաջանալ բջիջների գծերի առաջնային աղբյուրից կամ արտադրության գործընթացի ժամանակ վիրուսի պատահական ներմուծման դեպքում։

2.A. Վիրուսներ, որոնք կարող են հայտնաբերվել բջիջների գլխավոր բանկում (ԲԳԲ)

Բջիջները կարող են ունենալ թաքնված կամ կայուն վիրուսային վարակներ (օրինակ՝ հերպետիկ) կամ վարակված լինել էնդոգեն ռետրովիրուսով, որը կարող է փոխանցվել ուղղահայաց՝ բջիջների մի սերնդից մյուսին, քանի որ վիրուսի գենոմը տեղակայված է բջջի գենոմի մեջ։ Այսպիսի վիրուսները կարող են արտահայտվել կոնստիտուտիվ կերպով կամ դրանց Էքսպրեսիան կարող է դրսեւորվել ինքնաբուխ կերպով։

Վիրուսները կարող են ԲԳԲ ընկնել հետեւյալ ձեւերով՝

վարակված կենդանիներից բջիջների գծերի ստացման դեպքում,

բջիջների գիծ ստեղծելու համար վիրուսի օգտագործման դեպքում,

այնպիսի կոնտամինացված կենսաբանական ռեագենտների օգտագործման դեպքում, ինչպիսիք կենդանիների շիճուկի բաղադրիչներն են,

բջիջների հետ աշխատելու ժամանակ տեղի ունեցող կոնտամինացիայի դեպքում։

2.B. Կողմնակի վիրուսներ, որոնք կարող են ներմուծվել արտադրության գործընթացի ժամանակ

Վիրուսները կարող են ներմուծվել դեղապատրաստուկի մեջ տարբեր ձեւերով, այդ թվում՝

այնպիսի կոնտամինացված կենսաբանական ռեագենտների օգտագործման դեպքում, ինչպիսիք կենդանիների շիճուկի բաղադրիչներն են,

անհրաժեշտ սպիտակուցը կոդավորող գեների Էքսպրեսիայի խթանման համար վիրուսի կիրառման դեպքում,

կոնտամինացված նյութի օգտագործման դեպքում, օրինակ՝ սյունակներ մոնոկլոնալ հակամարմինների աֆինային քրոմատոգրաֆիայի համար,

կոնտամինացված օժանդակ նյութի օգտագործման դեպքում՝ դեղաձեւի ստացման ժամանակ,

արտադրության գործընթացի ժամանակ տեղի ունեցող կոնտամինացիայի դեպքում, ինչպես նաեւ բջիջների եւ մշակային միջավայրերի հետ աշխատելիս։ Բջջային կուլտուրայի պարամետրերի դիտանցումը կարող է նպաստել կողմնակի վիրուսներով պոտենցիալ կոնտամինացիայի վաղ հայտնաբերմանը։

3. Բջիջների գծի որակավորումը (ատեստավորում)՝ վիրուսների առկայության մասով

Կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործելու համար բջիջների գծի բնութագրի կարեւոր մաս է կազմում վիրուսների առկայության մասով պատշաճ փորձարկումը։

3.A. Վիրուսների առկայության մասով առաջարկվող փորձարկումները՝ ԲԳԲ-ի, ԲԱԲ-ի եւ արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջների դեպքում

Վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների օրինակները, որոնք անհրաժեշտ է անցկացնել մեկ անգամ տարբեր մակարդակների բջիջների, այդ թվում՝ ԲԳԲ-ի, ԲԱԲ-ի եւ արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջների դեպքում, ներկայացված են 1-ին աղյուսակում։

Աղյուսակ 1

Վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների օրինակները, որոնք անհրաժեշտ է անցկացնել մեկ անգամ տարբեր մակարդակների բջիջների դեպքում

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Փորձարկումներ** | **ԲԳԲ** | **ԲԱԲ[[1]](#footnote-1)1** | **Սահմանային in vitro տարիքի բջիջներ [[2]](#footnote-2)2** |
| Ռետրովիրուսների եւ այլ էնդոգեն վիրուսների առկայության մասով փորձարկումներ  |
| Վարակունակությունը  | + | - | + |
| էլեկտրոնային միկրոսկոպիա[[3]](#footnote-3)3 | +3 | - | +3 |
| Հետադարձ տրանսկրիպտազա[[4]](#footnote-4)4 | +4 | - | +4 |
| Այլ վիրուս-սպեցիֆիկ թեստեր[[5]](#footnote-5)5  | եթե կիրառելի է5 | - | եթե կիրառելի է5 |
| Փորձարկումներ ոչ էնդոգեն կամ կողմնակի վիրուսների առկայության մասով  |
| In vitro փորձարկումներ | + | -[[6]](#footnote-6)6 | + |
| In vitro փորձարկումներ | + | -6 | + |
| Հակամարմինների մշակման փորձարկումներ[[7]](#footnote-7)7 | +7 | - | - |
| Այլ վիրուս-սպեցիֆիկ թեստեր[[8]](#footnote-8)8 | +8 | - | - |

3.A.1. Բջիջների գլխավոր բանկը:

ԲԳԲ-ի բջիջների մասով պետք է անցկացնել ինտենսիվ հետազոտություններ էնդոգեն եւ ոչ էնդոգեն վիրուսային կոնտամինացիայի բացահայտման վերաբերյալ։ Հետերոհիբրիդային բջիջների գծերի նկատմամբ, որոնցում մեկ կամ ավել զուգընկերներ մարդակերպ կամ ոչ մարդակերպ կապիկներ են, անհրաժեշտ է անցկացնել մարդակերպ եւ ոչ մարդակերպ կապիկների վիրուսների փորձարկումներ, քանի որ այդպիսի բջիջների վիրուսային կոնտամինացիան կարող է վտանգավոր լինել։

Ոչ էնդոգեն վիրուսների բացահայտումը պետք է ներառի in vitro եւ in vivo ինոկուլացիոն փորձարկումներ եւ ցանկացած այլ հատուկ մեթոդ, այդ թվում՝ այնպիսի տեսակասպեցիֆիկ թեստեր, ինչպիսին է մկների հակամարմինների արտադրանքի թեստը (MAP-mouse antibodies production), որը հարմար է հնարավոր կոնտամինացնող վիրուսների որոշման համար՝ հաշվի առնելով բջիջների գծի պասաժների պատմությունը։

3.A.2. Բջիջների աշխատանքային բանկը:

Յուրաքանչյուր ԲԱԲ՝ որպես կենսատեխնոլոգիական արտադրանքի արտադրության համար ելակետային բջջային սուբստրատ, անհրաժեշտ է ստուգել վիրուսների առկայության մասով կամ անմիջականորեն, կամ ԲԱԲ-ից ստացված բջիջների՝ արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքի անալիզի անցկացման միջոցով։ Եթե ԲԱԲ-ում ոչ էնդոգեն վիրուսների առկայության մասով անցկացվել են փորձարկումներ, իսկ մինչեւ արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքը կամ տարիքից ավել կուլտիվացվող բջիջները, որոնք ստացվում են ԲԳԲ-ից, փորձարկվել են կողմնակի վիրուսների առկայության մասով, ապա սկզբնական ԲԱԲ-ի մասով պարտադիր չէ անցկացնել նման փորձարկումներ։ ԲԱԲ-ի մասով հակամարմինների առաջացման թեստ սովորաբար չի անցկացվում։ Ընդունելի է նաեւ այլընտրանքային մոտեցում, որին համապատասխան հետազոտությունների ամբողջ հավաքածուն անցկացվում է ԲԱԲ-ի, այլ ոչ թե ԲԳԲ-ի նկատմամբ։

3.A.3. Արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջները։

Արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքը սահմանվում է փորձաարդյունաբերական կամ արդյունաբերական արտադրության պայմաններում մինչեւ ենթադրվող սահմանային in vitro բջջային տարիքը կամ տարիքից ավել աճեցված պրոդուցենտ բջիջներից ստացվող տվյալների հիման վրա։ Բջիջ-պրոդուցենտներն ստացվում են ԲԱԲ-ի ընդարձակման միջոցով. դրանց ստացման համար թույլատրվում է նաեւ օգտագործել ԲԳԲ-ն։ Սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջներն անհրաժեշտ է մեկ անգամ ստուգել էնդոգեն վիրուսների առկայության մասով, որոնք կարող էին չհայտնաբերվել ԲԳԲ-ում կամ ԲԱԲ-ում։ Ծայրահեղ դեպքում, արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջների միանգամյա փորձարկումը (in vitro եւ in vivo) թույլ է տալիս համոզվել, որ արտադրության գործընթացը ենթակա չէ կողմնակի վիրուսներով կոնտամինացիայի։ Եթե այս փուլում հայտնաբերվում են կողմնակի վիրուսներ, ապա գործընթացը անհրաժեշտ է ենթարկել մանրակրկիտ ստուգման՝ կոնտամինացիայի պատճառը որոշելու եւ անհրաժեշտության դեպքում այն ամբողջովին վերակազմակերպելու համար։

3.B. Վիրուսների հայտնաբերման եւ նույնականացման համար առաջարկվող փորձարկումները

Էնդոգեն եւ կողմնակի վիրուսների բացահայտման համար կարող են օգտագործվել քանակության որոշման տարբեր մեթոդներ։ 2-րդ աղյուսակում ներկայացված են այնպիսի փորձարկումների օրինակներ, այդ թվում՝ օգտագործման համար առաջարկվող քանակության որոշման բոլոր արձանագրությունները, սակայն այս ցանկը սպառիչ կամ խստորեն սահմանված չէ։

Աղյուսակ 2

Վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների օրինակներ

| Փորձարկումներ | Փորձարկվող նյութը | Հայտնաբերման ունակությունը | Հայտնաբերման սահմանափակումները |
| --- | --- | --- | --- |
| Հակամարմինների առաջացումը  | բջիջների լիզատը եւ դրանց մշակային միջավայրը | սպեցիֆիկ վիրուսային հակածինները | կենդանիների թեստ-համակարգի համար ոչ վարակիչ հակածիններ |
| In vivo վիրուսի սկրինինգը | բջիջների լիզատը եւ դրանց մշակային միջավայրը | մարդու համար պաթոգեն վիրուսների լայն շրջանակ | հարուցիչներ, որոնք չեն ռեպլիկացվում կամ հարուցում հիվանդություններ թեստ-համակարգերում |
| In vitro վիրուսի սկրինինգ՝ 1) Բջիջների բանկի բնութագրման համար | բջիջների լիզատը եւ դրանց մշակային միջավայրը (համատեղ կուլտիվացման դեպքում հետազոտվող նյութը պետք է պարունակի ինտակտ բջիջներ) | մարդու համար պաթոգեն վիրուսների լայն շրջանակ | հարուցիչներ, որոնք ռեպլիկացման ունակ չեն կամ չեն հարուցում ախտահարումներ թեստ-­համակարգերում |
| 2) արտադրության սկրինինգի համար  | չմշակված արտադրանքի հավաքում կամ բջիջների լիզատ եւ դրանց մշակային միջավայրերը արդյունաբերական ռեակտորից  |  |  |
| Տրանսմիսիոն էլեկտրոնային միկրոսկոպիա՝ |  | վիրուսների եւ վիրուսանման մասնիկների | որակական վերլուծություն՝ նույնականության գնահատմամբ |
| բջջային սուբստրատի  | կենսունակ բջիջներ |  |  |
| 2) բջջային կուլտուրայի սուպերնատանտի  | կուլտուրայի անբջիջ սուպերնատանտ  |  |  |
| Հետադարձ տրանսկրիպտազա | անբջիջ կուլտուրայի  | սուպերնատանտ  | ռետրովիրուսներ եւ էքսպրեսված ռետրովիրուսային հետադարձ տրանսկրիպտազա | որոշում է միայն օպտիմալ ակտիվությամբ ֆերմենտներ նախընտրելի պայմաններում, մեկնաբանությունը կարող է դժվարություն ներկայացնել՝ բջջային ֆերմենտների, որոշ կոնցենտրացված նմուշներում ֆոնի առկայության հետ կապված |
| Ռետրովիրուսների վարակունակությունը (RV) | անբջիջ կուլտուրայի | սուպերնատանտ | վարակիչ ռետրովիրուսներ | ռետրովիրուսներ, որոնք ունակ չեն ռեպլիկացվելու կամ չեն ձեւավորում դիսկրետ (ընդհատ) օջախներ կամ կուտակումներ ընտրված թեստ-համակարգում |
| Համատեղ կուլտիվացում  | կենսունակ բջիջներ | վարակիչ ռետրովիրուսներ | ռետրովիրուսներ, որոնք ռեպլիկացվելու ունակ չեն |  |
| 1) վարակունակության վերջնակետը  |  |  | ռետրովիրուսներ, որոնք ունակ չեն ռեպլիկացվելու կամ չեն ձեւավորում ընդհատուն օջախներ կամ կուտակումներ ընտրված թեստ-համակարգում |  |
| 2) տրանսմիսիոն էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի վերջնակետը  |  |  | որակական վերլուծություն նույնականության գնահատմամբ, բացի այդ, բարդ է տարբերել հետազոտվող նյութը ինդիկատորային բջիջներից |  |
| 3) հետադարձ տրանսկրիպտազայի վերջնակետը  |  |  |  | որոշում է միայն օպտիմալ ակտիվությամբ ֆերմենտներ նախընտրելի պայմաններում։ Մեկնաբանությունը կարող է դժվարություն ներկայացնել՝ բջջային ֆերմենտների, որոշ կոնցենտրացված նմուշներում ֆոնի առկայության հետ կապված |
| ՊՇՌ | բջիջներ, կուլտուրային հեղուկ եւ այլ նյութեր  | վիրուսի սպեցիֆիկ հաջորդականություններ | պետք է առկա լինեն պրայմերներ, չի որոշում վիրուսի վարակունակությունը |

Քանի որ օգտագործվող մեթոդիկաների մեծամասնությունը կարող է փոփոխվել՝ հաշվի առնելով գիտական առաջընթացը, հնարավոր է այլընտրանքային մոտեցումների օգտագործումը դրանց կիրառությունը հիմնավորող տվյալների առկայության դեպքում։ Արտադրողներին առաջարկվում է անդամ պետությունների լիազորված մարմինների հետ քննարկել այդպիսի այլընտրանքային մոտեցումները։ Առանձին իրավիճակներում կարող է պահանջվել այլ փորձարկումների անցկացում։ Փորձարկումները պետք է ներառեն բավականաչափ զգայունությունն ու սպեցիֆիկությունը երաշխավորող պատշաճ ստուգիչ նյութեր։ Բոլոր այն դեպքերում, երբ ըստ կենդանու տեսքի բջջային սուբստրատի ծագման աղբյուրի մասով կարելի է հարաբերականորեն մեծ հավանականությամբ հայտնաբերել որոշակի վիրուսի առկայությունը, կարող է պահանջվել հատուկ փորձարկումների անցկացումը եւ (կամ) այլ մոտեցումների կիրառումը։ Եթե արտադրության մեջ օգտագործվող բջիջների գիծն ստացվել է մարդակերպ կամ ոչ մարդակերպ կապիկներից, ապա անհրաժեշտ է այն լրացուցիչ (պատշաճ հիմնավորման բացակայության դեպքում) ստուգել մարդու այնպիսի վիրուսների բացակայության մասով, ինչպիսիք են իմունային անբավարարություն եւ հեպատիտ առաջացնող վիրուսները։ Այս եւ այլ սպեցիֆիկ վիրուսներին բնորոշ նուկլեինաթթուների հաջորդականությունը բացահայտելու համար կարող է օգտագործվել ՊՇՌ-ն։ Այնուհետեւ ներկայացված է դրույթների ընդհանուր սկզբունքների համառոտ նկարագրությունը, որոնց համապատասխան, արտադրողը պետք է հիմնավորի իր գործողությունները։

3.B.1. Փորձարկումներ՝ ռետրովիրուսների առկայության մասով։

ԲԳԲ-ի բջիջների եւ մինչեւ արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքը եւ տարիքից ավել կուլտիվացվող բջիջների փորձարկման դեպքում պետք է անցկացնել փորձարկումներ ռետրովիրուսների առկայության մասով՝ ներառյալ վարակունակության գնահատումը՝ զգայուն բջջային կուլտուրաների եւ էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի մասով։ Եթե վարակունակությունը չի բացահայտվել եւ էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի միջոցով չեն հայտնաբերվել ռետրովիրուսներ կամ ռետրովիրուսանման մասնիկներ, ապա իրականացվում են հետադարձ տրանսկրիպտազայի օգտագործմամբ հետազոտություններ կամ այլ համապատասխան փորձարկումներ այն ռետրովիրուսների մասով, որոնք կարող են չունենալ վարակունակություն։ Ինդուկցիայի հետազոտությունները տվյալ դեպքում արդյունավետ չեն։

3.B.2. In vitro հետազոտություններ։

In vitro հետազոտություններն անցկացվում են 2-րդ աղյուսակում նշված հետազոտվող նյութի՝ տարբեր ընկալունակ ինդիկատորային բջջային կուլտուրաներ ինոկուլացիայի միջոցով, ինչը թույլ է տալիս որոշել մարդու եւ կենդանիների մեծ թվով վիրուսներ։ Բջիջների ընտրությունը փորձարկումների համար սահմանվում է ըստ կենդանիների տեսակների, որոնցից ստացվել է փորձարկման ենթակա բջիջների բանկը, ընդ որում, անհրաժեշտ է ներառել մարդու վիրուսների նկատմամբ զգայուն մարդակերպ կամ ոչ մարդակերպ կապիկների բջիջների գծերը։ Հետազոտությունների մեթոդն ու նյութն ընտրվում է՝ կախված վիրուսի տիպից, որի առկայությունը նյութում ենթադրվում է՝ հաշվի առնելով բջիջների ծագումն ու դրանց հետ կատարվող մանիպուլյացիաները։ Անհրաժեշտ է անցկացնել ինչպես ցիտոպատիկ, այնպես էլ հեմադսորբացնող վիրուսների հայտնաբերում։

3.B.3. In vivo հետազոտություններ։

Չկուլտիվացվող վիրուսների (բջջային կուլտուրաներում չաճող) հայտնաբերման համար 2-րդ աղյուսակում նշված հետազոտվող նյութը ներարկվում է կենդանիներին, այդ թվում՝ նորածին եւ հասուն մկներին, ինչպես նաեւ թռչունների զարգացող սաղմերին։ Հետազոտվող բջիջների գծերի ծագումից կախված՝ հնարավոր է անցկացնել կենդանիների այլ տեսակների հետազոտություններ։ Պետք է վերահսկել փորձարկվող կենդանիների առողջական վիճակը, եւ պետք է հետազոտել ցանկացած շեղում նորմայից՝ հիվանդության պատճառը որոշելու նպատակով։

3.B.4. Հակամարմինների առաջացման փորձարկումներ։

Տեսակ-սպեցիֆիկ վիրուսները, որոնք առկա են կրծողների բջիջների գծերում, կարելի է հայտնաբերել 2-րդ աղյուսակում նշված հետազոտվող նյութի՝ վիրուսով չվարակված (ոչ վիրուսակիր) կենդանիներին ինոկուլացիայի միջոցով՝ որոշակի ժամանակ անց դրսեւորվող շիճուկային հակամարմինների կամ ֆերմենտային ակտիվության հետագա որոշման միջոցով։ Որպես օրինակ կարելի է բերել մկների (MAP), առնետների (RAP), գերմանամկների (HAP) հակամարմինների արտադրանքի թեստերը։ Վիրուսների ցանկը, որոնց հայտնաբերման համար անցկացվում են հակամարմինների արտադրանքի փորձարկումներ, ներկայացված են 3-րդ աղյուսակում։

Աղյուսակ 3

Վիրուսներ, որոնց հայտնաբերման համար անցկացվում են հակամարմինների արտադրանքի փորձարկումներ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Մկների (map) հակամարմինների արտադրանքի թեստ | Գերմանամկների (hap) հակամարմինների արտադրանքի թեստ | Առնետների (rap) հակամարմինների արտադրանքի թեստ |
| Էկտրոմելիայի վիրուս2,3 | Լիմֆոցիտային խորիոմենինգիտի վիրուս (LCM)1,3  | Խանտաան վիրուս1,3 |
| Խանտաան վիրուս1,3 | Մկների թոքաբորբի վիրուս (PVM)2,3  | Առնետների Կիլհամի վիրուս (KRV)2,3  |
| K-վիրուս2 | 3-րդ տիպի ռեովիրուս (Rео3)1,3 | Մկների էնցեֆալոմիելիտի վիրուս (Theilers, GDVII)2  |
| Լակտատդեհիդրոգենազի վիրուս (LDM)1,3 | Սենդայ վիրուս1,3 | Մկների թոքաբորբի վիրուս (PVM)2,3 |
| Լիմֆոցիտային խորիոմենինգիտի վիրուս (LCM)1,3 | SV5 | Առնետների կորոնավիրուս (RCV)2 |
| Մկների մանր վիրուս2,3 |  | 3-րդ տիպի ռեովիրուս (Rео3)1,3 |
| Մկների ադենովիրուս (MAV)2,3 |  | Սենդայ վիրուս1,3 |
| Մկների ցիտոմեգալովիրուս (MCMV)2,3 |  | Սիալոդակրիոադեիտի վիրուս (SDAV)2  |
| Մկների էնցեֆալոմիելիտի վիրուս (Theilers, GDVII)2 |  | Տոոլան վիրուս (HI)2,3  |
| Մկների հեպատիտի վիրուս(MHV)2 |  |  |
| Մկների ռոտավիրուս (EDIM)2,3  |  |  |
| Մկների թոքաբորբի վիրուս (PVM)2,3 |  |  |
| Պոլիոմավիրուս2  |  |  |
| 3-րդ տիպի ռեովիրուս (Rео3)1,3 |  |  |
| Սենդայ վիրուս1,3 |  |  |
| Ուրցագեղձի վիրուս2 |  |  |

—————————

1 Վիրուսներ, որոնց մասով ապացուցված է դրանց վարակունակությունը մարդու կամ պրիմատների նկատմամբ։

2 Վիրուսներ, որոնց մասով բացակայում են մարդու

նկատմամբ վարակունակությունն ապացուցող տվյալներ։

3 Վիրուսներ, որոնք ունակ են in vitro ռեպլիկացվելու մարդու կամ պրիմատների բջիջներում։

3.C. Բջիջների գծերի ընդունելիությունը

Արտադրանքի արտադրություն համար օգտագործվող որոշ բջիջների գծեր պարունակում են էնդոգեն ռետրովիրուսներ, այլ վիրուսներ կամ վիրուսային հաջորդականություններ։ Այդպիսի դեպքերում արտադրության կազմակերպման վերաբերյալ առաջարկությունները նկարագրված են սույն գլխի 5-րդ բաժնում։ Էնդոգեն ռետրովիրուս չհանդիսացող վիրուսներ պարունակող բջիջների գծերի ընդունելիությունը անդամ պետությունների լիազորված մարմինների կողմից սահմանվում է անհատական կարգով՝ հաշվի առնելով օգուտի եւ ռիսկի վերլուծությունը, ելնելով պատրաստուկի օգուտից եւ դրա ենթադրվող կլինիկական կիրառությունից, կոնտամինացնող վիրուսների հատկություններից, դրանց՝ մարդուն վարակելու կամ նրա մոտ հիվանդություններ հարուցելու պոտենցիալից, պատրաստուկի մաքրման գործընթացից (օրինակ՝ վիրուսներից մաքրման տվյալների վերլուծություն) եւ մաքրված չբաժնեծրարված արտադրանքի՝ վիրուսների մասով անցկացված փորձարկումների ծավալից։

4. Չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքի փորձարկումը վիրուսների առկայության մասով

Չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքը բջիջների եւ մշակային միջավայրերի մեկ կամ մի քանի միացյալ հավաքումն է։ Եթե բջիջների հասանելիությունը դժվարացված է (օրինակ՝ սնամեջ մանրաթելերի կամ համանման համակարգերի օգտագործման դեպքում), ապա չմշակված արտադրանքը կարող է այդպիսի կենսառեակտորից ստացված հեղուկ լինել։ Նախքան հետագա մշակումը արդյունաբերական կենսառեակտորից ընտրված չմշակված արտադրանքի ներկայացուցչական նմուշը ամենահամապատասխան նյութերից մեկն է, որում մեծ հավանականությամբ կարելի է հայտնաբերել կողմնակի վիրուսներով կոնտամինացիա։ Վիրուսների առկայության համապատասխան փորձարկումները կարելի է անցկացնել չմշակված արտադրանքի մասով, եթե միայն մասնիկների սկզբնական մշակումը չի գերազանցում վիրուսների մասով փորձարկման զգայունությունը (օրինակ՝ չմշակված արտադրանքը կարող է տոքսիկ լինել հետազոտվող բջջային կուլտուրաների համար այն դեպքում, երբ մասամբ մշակված արտադրանքը կարող է տոքսիկ չլինել)։

Որոշ դեպքերում ավելի ընդունելի կարող է լինել նախքան հետագա մշակումը արդյունաբերական կենսառեակտորից ընտրված ինչպես ինտակտ, այնպես էլ քայքայված բջիջներ եւ կուլտուրային սուպերտենանտներ պարունակող խառնուրդի անալիզը։ Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել արտադրության փորձաարդյունաբերական կամ արդյունաբերական մասշտաբով արտադրված չմշակված արտադրանքի առնվազն 3 սերիաների դեպքում ստացված տվյալները։

Արտադրողներին առաջարկվում է մշակել արտադրանքի արդյունաբերական սերիաներում կողմնակի վիրուսների առկայության մասով մշտական գնահատման ծրագրեր: Չմշակված արտադրանքում վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների անցկացման ծավալը, քանակը եւ հաճախականությունը սահմանվում են՝ հաշվի առնելով մի քանի գործոն՝ պահանջվող դեղապատրաստուկի արտադրության համար օգտագործվող բջիջների գծերի բնույթը, բջիջների գծերի որակավորման ժամանակ վիրուսների առկայության մասով անցկացված փորձարկումների արդյունքներն ու ծավալը, կուլտիվացման մեթոդը, հումքի աղբյուրները եւ վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտությունների արդյունքները։ Չմշակված արտադրանքի փորձարկման նպատակով, որպես կանոն, անցկացվում են in vitro սկրինինգային փորձարկումներ՝ մեկ կամ մի քանի բջիջների գծերի օգտագործմամբ։ Անհրաժեշտության դեպքում կարող են կիրառվել ՊՇՌ-ի հիման վրա մեթոդներ կամ այլ համապատասխան մեթոդներ։

Հավաքված նյութը, որում կողմնակի վիրուս է հայտնաբերվել, չպետք է օգտագործվի արտադրանքի արտադրության համար։ Եթե այդ փուլում հայտնաբերվում են կողմնակի վիրուսներ, ապա արտադրության գործընթացը անհրաժեշտ է մանրակրկիտ վերլուծել՝ կոնտամինացիայի պատճառը որոշելու եւ համապատասխան միջոցներ ձեռնարկելու համար։

5. Հիմնավորումն ու գործողությունների ծրագիրը վիրուսներից մաքրման հետազոտությունների եւ մաքրված չբաժնեծրարված արտադրանքում վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների անցկացման դեպքում

Անհրաժեշտ է մշակել վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների անցկացման ամենահամապատասխան եւ ռացիոնալ արձանագրությունը՝ արտադրության տարբեր փուլերում ԲԳԲ-ից սկսած ընդհուպ մինչեւ դեղապատրաստուկ ստանալը՝ ներառյալ չմշակված արտադրանքի վիրուսներից մաքրման արդյունավետության գնահատումն ու բնութագիրը։ Տվյալ սխեմայում վիրուսներից մաքրման բնութագրերի գնահատումն ու նկարագրությունը հիմնական դեր են խաղում. դրանց նպատակը հուսալի հաստատում ստանալն է այն մասին, որ արտադրանքը վիրուսով կոնտամինացված չէ։

Վիրուսների ընտրության ժամանակ, որոնք օգտագործվելու են վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտություններում, նպատակահարմար է արտադրանքը առկայության մասով հայտնի վիրուսներից մաքրելու գործընթացի հնարավորությունների վերլուծության անհրաժեշտությունը տարանջատել գործընթացի կայունության գնահատման պահանջից՝ ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներից մաքրման նկարագրության միջոցով։ Պատրաստուկի վիրուսային անվտանգության գնահատման դեպքում գործընթացի վերլուծության համար անհրաժեշտ է իմանալ այն վիրուսների քանակը, որոնք կարող են պարունակվել դրանում (օրինակ՝ չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքում), եւ այն վիրուսների քանակը, որոնք կարելի է ապաակտիվացնել եւ էլիմինացնել մաքրման գործընթացում։ Ապաակտիվացման ընթացակարգերի ժամանակավոր կախվածության իմացությունը թույլ է տալիս համոզվել դրանց արդյունավետության մեջ։ Հայտնի կոնտամինանտներից մաքրման վերլուծության դեպքում պահանջվում է ժամանակից կախված ապաակտիվացման մանրակրկիտ հետազոտությունների անցկացում, ապաակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման վերարտադրելիության հաստատում եւ գործընթացի պարամետրերի վերլուծություն։ Արտադրության գործընթացի՝ ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործմամբ մաքրման հուսալիության տեսանկյունից նկարագրության դեպքում հետազոտության դիզայնում անհրաժեշտ է հատուկ ուշադրություն դարձնել ոչ թաղանթավոր վիրուսներին։ Վիրուսներից մաքրման նկարագրության համար անհրաժեշտ հետազոտությունների ծավալը կախված է բջիջների գծերի եւ չմշակված արտադրանքի փորձարկման արդյունքներից։ Այդպիսի հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել սույն գլխի 6-րդ բաժնով նախատեսված մեթոդաբանությամբ։

Գործընթացի վերլուծության անցկացման, վիրուսներից մաքրման նկարագրությունների եւ վիրուսների մասով բջիջների եւ (կամ) չմշակված արտադրանքի փորձարկումների արդյունքներից կախված՝ մաքրված արտադրանքի՝ վիրուսների մասով փորձարկման գործողությունների ծրագրի օրինակը ներկայացված է 4-րդ աղյուսակում։

Աղյուսակ 4

Վիրուսներից մաքրման գործընթացի անցկացման եւ մաքրված արտադրանքում վիրուսների մասով փորձարկումների գործողությունների ծրագրի օրինակ

|  |
| --- |
| Իրավիճակը |
| Կարգավիճակը | 1 | 2 | 3[[9]](#footnote-9)2 | 42 | 52 |
| Վիրուսի առկայությունը[[10]](#footnote-10)1 | - | - | + | + | (+)[[11]](#footnote-11)3 |
| Վիրուսանման մասնիկներ1 | - | - | - | - | (+)3 |
| Ռետրովիրուսանման մասնիկներ1 | - | + | - | - | (+)3 |
| Հայտնաբերվել է վիրուս | կիրառելի չէ | + | + | + | - |
| Մարդու համար պաթոգեն վիրուս | կիրառելի չէ | -[[12]](#footnote-12)4 | -4 | + | հայտնի չէ |
| Գործողություններ |
| Վիրուսներից մաքրման գործընթացի բնութագիրը ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործման դեպքում | այո[[13]](#footnote-13)5 | այո5 | այո5 | այո5 | այո[[14]](#footnote-14)7 |
| Վիրուսներից մաքրման գործընթացի գնահատումը «ռելեւանտ» կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործման դեպքում | ոչ | այո[[15]](#footnote-15)6 | այո6 | այո6 | այո7 |
| Մաքրված արտադրանքում վիրուսի առկայության մասով փորձարկումներ | կիրառելի չէ | այո[[16]](#footnote-16)8 | այո8 | այո8 | այո8 |

Այնուհետեւ ուսումնասիրվում են այդպիսի գործողությունների ծրագրի տարբեր տարբերակներ։ Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է մաքրման նկարագրությունը կատարել ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործմամբ։ Առավել հաճախ հանդիպում են 1-ին եւ 2-րդ իրավիճակները։ Կրծողների ռետրովիրուսներ չհանդիսացող, վիրուսով կոնտամինացված բջիջ-պրոդուցենտները, որպես կանոն, չեն օգտագործվում։ Եթե առկա են համոզիչ եւ պատշաճորեն հիմնավորված հիմքեր 3-րդ, 4-րդ եւ 5-րդ իրավիճակներում նկարագրված բջիջների գծի օգտագործմամբ պատրաստուկների արտադրության համար, ապա դրանք պետք է համաձայնեցնել անդամ պետության լիազորված մարմնի հետ։ 3-րդ, 4-րդ եւ 5-րդ դեպքերում անհրաժեշտ է նախատեսել վալիդացված արդյունավետ փուլեր, որոնք ուղղված են արտադրության գործընթացում հայտնաբերված վիրուսի ապաակտիվացմանը եւ (կամ) էլիմինացմանը։

Իրավիճակ 1. Եթե բջիջներում եւ չմշակված արտադրանքում չեն հայտնաբերվել վիրուսներ, վիրուսանման մասնիկներ եւ ռետրովիրուսանման մասնիկներ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել վիրուսների էլիմինացման եւ ապաակտիվացման հետազոտություններ՝ ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործմամբ։

Իրավիճակ 2. Եթե հայտնաբերվել են միայն կրծողների ռետրովիրուսներ եւ ռետրովիրուսանման մասնիկներ, որոնք համարվում են ոչ պաթոգեն (օրինակ՝ կրծողների A- եւ R-տիպերի մասնիկներ), ապա անհրաժեշտ է անցկացնել գործընթացի վերլուծություն՝ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների, օրինակ՝ մկների լեյկոզի վիրուսի օգտագործմամբ։ Մաքրված արտադրանքի փորձարկումը անհրաժեշտ է անցկացնել ուսումնասիրվող վիրուսի նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ։ Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներկայացնել չմշակված արտադրանքի` փորձաարդյունաբերական կամ արդյունաբերական եղանակով ստացված առնվազն երեք սերիաների մասին տվյալները։ Պատրաստուկների արտադրության համար որպես սուբստրատներ հաճախ օգտագործվում են այնպիսի բջիջների գծեր, ինչպիսիք են CHO-ն, C127-ն, BHK-ն եւ մկների հիբրիդոմայի բջիջների գծերը, որոնց վերաբերյալ պատրաստուկների վիրուսային կոնտամինացիայով պայմանավորված անվտանգության հետ կապված խնդիրների մասին տվյալներ չեն ստացվել։ Այն բջիջների գծերի նկատմամբ, որոնց էնդոգեն մասնիկները լավ նկարագրված են եւ որոնց մաքրումը կարգավորված է, մաքրված արտադրանքում ոչ վարակիչ մասնիկների առկայության որոշումը, որպես կանոն, չի պահանջվում։ Անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություններ ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործմամբ, ինչպես նկարագրված է 1-ին իրավիճակում։

Իրավիճակ 3. Եթե բջիջները կամ չմշակված արտադրանքը պարունակում են վիրուսներ (բացառությամբ կրծողների ռետրովիրուսների), որոնց մասով հայտնի չէ դրանց վարակունակությունը մարդու նկատմամբ (օրինակ՝ սույն գլխի 3-րդ աղյուսակի 2-րդ ծանոթագրության մեջ նշված վիրուսներ, բացառությամբ կրծողների ռետրովիրուսների (իրավիճակ 2)), ապա վիրուսների էլիմինացման եւ ապաակտիվացման ուսումնասիրության վերաբերյալ հետազոտություններում անհրաժեշտ է օգտագործել հայտնաբերված վիրուսը։ Եթե հայտնաբերված վիրուսն հնարավոր չէ օգտագործել, ապա մաքրման ընդունելիության հաստատման նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել «ռելեւանտ» կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուս։ Նույնականացված վիրուսների (կամ «ռելեւանտ», կամ սպեցիֆիկ «մոդելային»)՝ ժամանակից կախված ապաակտիվացումը ապաակտիվացման կրիտիկական ընթացաշրջաններում պետք է դառնա այդպիսի վիրուսների առկայության մասով գործընթացի վերլուծության մասը։ Մաքրված արտադրանքի փորձարկումը անհրաժեշտ է անցկացնել ուսումնասիրվող վիրուսի նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ։ Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներկայացնել չմշակված արտադրանքի` փորձաարդյունաբերական կամ արդյունաբերական եղանակով ստացված առնվազն երեք սերիաների մասին տվյալները։

Իրավիճակ 4. Եթե հայտնաբերվել է մարդու հայտնի պաթոգեն (օրինակ՝ սույն գլխի 3-րդ աղյուսակի 1-ին ծանոթագրության մեջ նշված), ապա արտադրանքի օգտագործումը թույլատրվում է բացառիկ դեպքերում։ Դրա հետ կապված՝ վիրուսների էլիմինացման եւ ապաակտիվացման ուսումնասիրության վերաբերյալ հետազոտություններում առաջարկվում է կիրառել հայտնաբերված վիրուսը՝ դրա նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ։ Եթե հայտնաբերված վիրուսը հնարավոր չէ օգտագործել, ապա անհրաժեշտ է օգտագործել «ռելեւանտ» եւ (կամ) սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուս։ Անհրաժեշտ է հաստատել մաքրման եւ ապաակտիվացման ընթացքում գործընթացի՝ ընտրված վիրուսները էլիմինացնելու եւ ապաակտիվացնելու ունակությունը: Գործընթացի վերլուծության ընթացքում ապաակտիվացման առանցքային փուլերում անհրաժեշտ է ժամանակից կախված ապաակտիվացման մասին տվյալներ ստանալ։ Մաքրված արտադրանքի փորձարկումը անհրաժեշտ է անցկացնել ուսումնասիրվող վիրուսի նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ։ Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներկայացնել չմշակված արտադրանքի փորձաարդյունաբերական կամ արդյունաբերական եղանակով ստացված առնվազն երեք սերիաների մասին տվյալները։

Իրավիճակ 5. Եթե բջիջներում կամ չմշակված արտադրանքում հայտնաբերվում է վիրուս, որը հնարավոր չէ դասակարգել առկա մեթոդների օգնությամբ, ապա արտադրանքը, որպես կանոն, համարվում է ոչ պիտանի, քանի որ վիրուսը կարող է լինել պաթոգեն։ Շատ հազվագյուտ դեպքերում այդպիսի բջիջների գծի օգտագործմամբ պատրաստուկի արտադրության համար համոզիչ եւ հիմնավորված պատճառների առկայության դեպքում, նախքան արտադրության գործընթացը շարունակելը, անդամ պետության լիազորված մարմնի հետ անհրաժեշտ է համաձայնեցում։

6. Վիրուսներից մաքրման ընթացակարգերի գնահատումն ու բնութագիրը

Վիրուսների էլիմինացման եւ (կամ) ապաակտիվացման ընթացակարգերի վերլուծությունն ու նկարագրությունը կարեւոր դեր են խաղում կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) պատրաստուկների անվտանգության ապահովման մեջ։ Կենսաբանական պատրաստուկների կոնտամինացիան ագենտներով, որոնց առկայությունը հայտնի չի եղել եւ չի ենթադրվել, տեղի է ունեցել, եթե այդ պատրաստուկները ստացվել են բազմակողմանիորեն չնկարագրված բջիջների գծերից։ Վիրուսներից մաքրման գնահատումն ապահովում է որոշակի համոզվածություն այն բանում, որ բոլոր անհայտ, չկասկածվող եւ վտանգավոր վիրուսները էլիմինացվելու են։ Հետազոտությունները պետք է անցկացնել պատշաճ փաստաթղթավորմամբ եւ հսկողությամբ։

Վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտությունների նպատակներն են արտադրության գործընթացի այն փուլերի գնահատումը, որոնք կարելի է արդյունավետ համարել վիրուսների ապաակտիվացման (էլիմինացման) համար, եւ այդ փուլերի միջոցով արտադրանքում վիրուսների պարունակության գումարային նվազեցման քանակական գնահատումը։ Դրան կարելի է հասնել չմշակված նյութում եւ (կամ) արտադրության գործընթացի տարբեր փուլերում ստացվող տարբեր ֆրակցիաներում վիրուսների զգալի քանակության կանխամտածված վայրկենական ավելացման հաշվին, եւ այն բանի հաշվին, որ հետագա փուլերում կարելի է հասնել դրանց անհրաժեշտ էլիմինացմանն ու ապաակտիվացմանը։ Եթե պատշաճ մաքրման կարելի է հասնել ավելի քիչ փուլերի հաշվին, ապա արտադրության գործընթացի մնացած փուլերի գնահատումն ու նկարագրությունը վիրուսային անվտանգության գնահատման տեսանկյունից չի պահանջվում։ Պետք է հասկանալ, որ արտադրության գործընթացի մնացած փուլերը կարող են անուղղակիորեն ազդել ձեռք բերված ապաակտիվացման (էլիմինացման) վրա։ Արտադրողները պետք է բացատրեն եւ հիմնավորեն վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտությունների անցկացման համար օգտագործված մեթոդը։

Վիրուսների վարակունակության նվազեցմանը կարելի է հասնել վիրուսային մասնիկների էլիմինացման կամ դրանց ապաակտիվացման հաշվին։ Արտադրության գործընթացի յուրաքանչյուր ուսումնասիրված փուլում անհրաժեշտ է նկարագրել վիրուսի վարակունակության նվազեցման հնարավոր մեխանիզմները եւ նշել, թե արդյոք դրանք ձեռք են բերվել ապաակտիվացման, թե էլիմինացման հաշվին։ Ապաակտիվացման փուլերի հետազոտությունն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ փորձանմուշները ընտրվեն տարբեր ժամանակային կետերում, ընդ որում, պետք է կառուցել ապաակտիվացման կոր՝ սույն գլխի 6.B.5 ենթաբաժնին համապատասխան։

Վիրուսներից մաքրման գնահատման վերաբերյալ հետազոտություններն անցկացվում են ԲԳԲ-ում պարունակող վիրուսներից մաքրումը հաստատելու եւ (կամ) որոշակի աստիճանի համոզվածություն ապահովելու նպատակներով այն բանում, որ այն կողմնակի վիրուսները, որոնք կարող էին չհայտնաբերվել կամ կոնտամինացնել արտադրության գործընթացը, վերացվել են։ Վիրուսային ծանրաբեռնվածություն նվազեցման գործոնները, որպես կանոն, արտահայտվում են լոգարիթմական կոորդինատներում, այսինքն՝ չնայած վիրուսի մնացորդային վարակունակությունը երբեք չի հասցվի զրոյի՝ այն կարելի է զգալիորեն նվազեցնել մաթեմատիկական տեսանկյունից։

Ի լրումն առկայության մասով հայտնի վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտությունների՝ անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություններ գործընթացի՝ այլ վիրուսներ էլիմինացնելու եւ (կամ) ապաակտիվացնելու հնարավորությունների գնահատման վերաբերյալ։ Տարբեր կենսաքիմիական եւ կենսաֆիզիկական հատկություններ ունեցող այն վիրուսների օգտագործմամբ, որոնց պարունակությունը հայտնի չէ կամ դրանց առկայությունը ենթադրելի չէ, հետազոտությունների նպատակը, որպես կանոն, ընթացակարգերի ուսումնասիրության հուսալիության, բայց ոչ դրանց ապաակտիվացման կամ էլիմինացման որոշակի աստիճանի ապահովման մեջ (սպեցիֆիկ ռիսկ) է։ Ցանկալի է ապահովել արտադրության գործընթացի՝ վիրուսներն ապաակտիվացնելու կամ էլիմինացնելու ունակությունը՝ սույն գլխի 6.C ենթաբաժնին համապատասխան։ Այդպիսի հետազոտություններն ուղղված չեն անվտանգության սպեցիֆիկ (որոշակի) ռիսկի գնահատմանը, այսինքն՝ տվյալ ռիսկի դեպքում չի պահանջվում հասնել մաքրման որոշակի աստիճանի։

6.A. Վիրուսների էլիմինացման գնահատման եւ բնութագրման համար վիրուսների ընտրությունը

Համակարգի՝ արտադրանքը վիրուսներից մաքրելու ընդհանուր ունակությունը փորձարկելու համար մաքրման գնահատման եւ գործընթացի նկարագրության վերաբերյալ հետազոտություններում անհրաժեշտ է ներառել իրենց հատկություններով այն վիրուսներին հիշեցնող վիրուսները, որոնք կարող են կոնտամինացնել պատրաստուկը եւ ունեն ֆիզիկաքիմիական հատկությունների լայն ընդգրկույթ։ Ղեկավարվելով սույն գլխով՝ արտադրողը պետք է հիմնավորի վիրուսների ընտրությունը՝ գնահատման եւ նկարագրության վերաբերյալ հետազոտությունների նպատակներին համապատասխան եւ սույն գլխի հիման վրա։

6.A.1. «Ռելեւանտ» վիրուսներ եւ «մոդելային» վիրուսներ։

Վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտության անցկացման հիմնական ասպեկտը սահմանելն է, թե դրանում ինչպիսի վիրուսներ պետք է ներառվեն։ Այդպիսի վիրուսները բաժանվում են երեք կատեգորիայի՝ «ռելեւանտ» վիրուսներ, սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներ եւ ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներ։

Անհրաժեշտ է հաստատել մաքրման եւ (կամ) ապաակտիվացման գործընթացի՝ «ռելեւանտ» վիրուսները հեռացնելու եւ (կամ) ապաակտիվացնելու ունակությունը։ Եթե առկա չէ «ռելեւանտ» վիրուս կամ այն ադապտացված չէ վիրուսներից մաքրման գործընթացի գնահատման վերաբերյալ հետազոտությունների համար (օրինակ՝ այն հնարավոր չէ in vitro աճեցնել բավականաչափ բարձր տիտրով), ապա որպես փոխարինում անհրաժեշտ է օգտագործել սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներ։

Կրծողներից ստացված բջիջների գծերը սովորաբար պարունակում են էնդոգեն ռետրովիրուսի մասնիկներ կամ ռետրովիրուսանման մասնիկներ, որոնք կարող են լինել վարակիչ (С-տիպի մասնիկներ) կամ ոչ վարակիչ (A- եւ R-տիպի ցիտոպլազմատիկ մասնիկներ)։ Անհրաժեշտ է որոշել արտադրության գործընթացի՝ ռետրովիրուսներն էլիմինացնելու եւ (կամ) ապաակտիվացնելու ունակությունն այդպիսի բջիջների օգտագործմամբ ստացված արտադրանքում։ Դրան կարելի է հասնել մկների լեյկեմիայի վիրուսի՝ մկներից ստացված բջիջների համար «մոդելային» վիրուսի օգտագործման միջոցով։ Օրինակ՝ Էպշտեյն-Բարրի վիրուսով (EBV) B-լիմֆոցիտների իմորտալիզացիայի եւ մոնոկլոնալ հակամարմիններ արտազատող մարդու բջիջների գծերի ստացման դեպքում անհրաժեշտ է որոշել արտադրության գործընթացի՝ հերպեսի վիրուսն էլիմինացնելու եւ (կամ) ապաակտիվացնելու ունակությունը։ Որպես սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուս կարելի է նաեւ օգտագործել պսեւդոկատաղության վիրուսը։

Եթե արտադրության գործընթացի՝ վիրուսներն էլիմինացնելու եւ (կամ) ապաակտիվացնելու ընդհանուր ունակության նկարագրությունը (մաքրման գործընթացի հուսալիության նկարագրություն) հանդիսանում է որպես նպատակ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել մաքրման բնութագրի վերաբերյալ հետազոտություններ՝ տարբեր հատկություններ ունեցող ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործմամբ։ Այդպիսի վերլուծության մեջ կարելի է կիրառել «ռելեւանտ» եւ (կամ) սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործմամբ անցկացրած հետազոտությունների արդյունքները։ Բոլոր տիպերի վիրուսների մասով փորձարկումների անցկացում չի պահանջվում։ Անհրաժեշտ է նախապատվություն տալ այն վիրուսներին, որոնք զգալի կայունություն են դրսեւորում ֆիզիկական եւ (կամ) քիմիական ազդեցությունների նկատմամբ։ Այդպիսի վիրուսների ուսումնասիրության արդյունքները ծառայում են որպես աղբյուր արտադրության գործընթացի՝ վիրուսներն էլիմինացնելու եւ (կամ) ապաակտիվացնելու ընդհանուր ունակության մասին ապացուցողական տեղեկությունների համար։ Օգտագործված վիրուսների ընտրությունն ու քանակը կախված է բջիջների գծերի եւ արտադրության գործընթացի նկարագրության որակից ու աստիճանից։

Ֆիզիկաքիմիական կառուցվածքների լայն ընդգրկույթ ունեցող համապատասխան «մոդելային» վիրուսների օրինակները եւ վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտություններում օգտագործվող վիրուսների օրինակները ներկայացված են սույն գլխի թիվ 2 հավելվածում։

6.A.2. Այլ ասպեկտների ուսումնասիրություն։

Նախընտրելի է օգտագործել վիրուսներ, որոնք կարելի է աճեցնել (հարստացնել) մինչեւ բարձր տիտր, սակայն դա միշտ չէ, որ հնարավոր է։

Անհրաժեշտ է տրամադրության տակ ունենալ յուրաքանչյուր օգտագործված վիրուսի քանակության որոշման արդյունավետ եւ հուսալի մեթոդիկա արտադրության յուրաքանչյուր հետազոտվող փուլում։

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել պոտենցիալ վտանգը, որը կարող է հասցվել մաքրման հետազոտություններ անցկացնող անձնակազմի առողջությանը։

6.B. Վիրուսների մաքրման բնութագրերի գնահատման եւ նկարագրության վերաբերյալ հետազոտությունների անցկացման դիզայնն ու պարտադիր պայմանները

6.B.1. Արտադրական շինություններ, սարքավորումներ եւ անձնակազմ։

Միության՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատված պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններին համապատասխան՝ արտադրական սարքավորումների մեջ չի թույլատրվում որեւէ վիրուս ներմուծել։ Սրա հետ կապված՝ վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտությունները պետք է անցկացնել վիրուսների հետ աշխատանքի համար կահավորված առանձին լաբորատորիայում՝ վիրուսաբանական որակավորում ունեցող անձնակազմի կողմից մաքրման գործընթացի փոքրացված տարբերակի պլանավորմամբ եւ պատրաստմամբ զբաղվող արտադրական անձնակազմի հետ համագործակցությամբ։

6.B.2. Արտադրության համակարգը փոքրացված մասշտաբով։

Անհրաժեշտ է ապացուցել արտադրության փոքրացված մասշտաբի վալիդությունը (պիտանիությունը)։ Փոքրացված մասշտաբով մաքրման մակարդակը պետք է առավելագույնս համապատասխանի արտադրության մեթոդին։ Անհրաժեշտ է հաստատել, որ բոլոր պարամետրերը (քրոմատոգրաֆիայի սարքավորումներ, սյունակի սորբենտի շերտի բարձրություն, (column bed-height), հոսքի գծային արագություն (linear flow-rate), հոսքի արագության եւ սորբենտի շերտի ծավալի հարաբերակցությունը (flow-rate-to-bed-volume ratio) (կոնտակտի ժամանակը), բուֆերային լուծույթների եւ գելերի տեսակներ, pH արժեք, սպիտակուցի, աղի եւ արտադրանքի ջերմաստիճանն ու կոնցենտրացիան) առավելագույնս մոտեցված են արտադրության արդյունաբերական եղանակին։ Անհրաժեշտ է ստանալ էլյուցիայի նույն պրոֆիլը։ Ընթացակարգերի դեպքում պետք է հետեւել համանման պահանջներին։ Անխուսափելի շեղումներն անհրաժեշտ է վերլուծել արդյունքների վրա դրանց ունեցած ազդեցության տեսանկյունից։

6.B.3. Վիրուսների փուլ առ փուլ էլիմինացման վերլուծությունը։

Վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտությունների անցկացման դեպքում ցանկալի է գնահատել արտադրության մեկից ավելի փուլերի ներդրումը վիրուսների էլիմինացման մեջ։ Փուլերը, որոնց ժամանակ ամենայն հավանականությամբ վերանում են վիրուսները, անհրաժեշտ է առանձին գնահատել դրանց՝ վիրուսներն էլիմինացնելու եւ ապաակտիվացնելու ունակության մասով, ընդ որում, պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել առանձին փուլերի ճշգրիտ սահմանազատմանը։ Փորձարկման ենթակա յուրաքանչյուր փուլում նյութը պետք է պարունակի յուրաքանչյուր փուլի արդյունավետության գնահատման համար անհրաժեշտ վիրուսի բավարար քանակություն։ Որպես կանոն, փորձարկման ենթակա յուրաքանչյուր փուլում վիրուսն ավելացվում է ներարտադրական նյութի մեջ։ Որոշ դեպքերում բավական է միայն չմշակված արտադրանքում ավելացնել բարձր տիտրի վիրուս եւ չափել դրա կոնցենտրացիան հաջորդական փուլերի միջեւ ընկած ժամանակահատվածում։ Եթե վիրուսի էլիմինացումը ձեռք է բերվում անջատման ընթացակարգերի օգնությամբ, ապա առաջարկվում է անհրաժեշտության եւ հնարավորության դեպքում ուսումնասիրել վիրուսային ծանրաբեռնվածության բաշխումը տարբեր ֆրակցիաների միջեւ։ Եթե արտադրության գործընթացի բազմաթիվ փուլերում օգտագործվում են վիրուլիցիդ բուֆերային լուծույթներ, ապա որպես ամբողջ գործընթացի գնահատման մաս թույլատրվում է օգտագործել այլընտրանքային ռազմավարություններ, օրինակ՝ պակաս վիրուլիցիդ բուֆերային լուծույթների զուգահեռաբար ավելացումը։ Վիրուսի տիտրը անհրաժեշտ է սահմանել յուրաքանչյուր հետազոտվող փուլից առաջ եւ հետո։ Արդյունքների անհրաժեշտ վիճակագրական նշանակալիությունն ապահովելու նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել վարակունակության քանակության որոշման բարձր զգայունություն եւ վերարտադրելիություն ունեցող մեթոդիկաներ` բավարար քանակի կրկնողություններով։ Բավարար հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է օգտագործել քանակական մեթոդներ, որոնք ուղղված չեն վարակունակության հայտնաբերմանը։ Մեթոդների զգայունության ապահովման նպատակով վարակունակության որոշման բոլոր մեթոդների մեջ անհրաժեշտ է ներառել պատշաճ վիրուսային հսկողություն։ Բացի այդ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել ցածր կոնցենտրացիաներում վիրուսի փորձանմուշների ընտրության առանձնահատկությունները՝ վիրուսների մասով փորձարկումների արդյունքների մեկնաբանման վիճակագրական մոտեցումների նկատմամբ պահանջներին համապատասխան՝ համաձայն սույն գլխի թիվ 3 հավելվածի։

6.B.4. Վիրուսների ֆիզիկական էլիմինացման եւ ապաակտիվացման ներդրման սահմանումը։

Վիրուսի վարակունակության նվազեցմանը կարելի է հասնել դրա էլիմինացման կամ ապաակտիվացման հաշվին։ Արտադրության գործընթացի յուրաքանչյուր ուսումնասիրված փուլում անհրաժեշտ է նկարագրել վիրուսի վարակունակության նվազեցման հնարավոր մեխանիզմները եւ նշել, թե արդյոք դրանք ձեռք են բերվել ապաակտիվացման, թե էլիմինացիայի հաշվին։ Եթե արտադրության գործընթացը թույլ չի տալիս հասնել վարակունակության բավարար նվազեցման, իսկ վիրուսի էլիմինացումը դիտարկվում է որպես պատրաստուկի անվտանգության հիմնական գործոն, ապա անհրաժեշտ է ներդնել ապաակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման հատուկ կամ լրացուցիչ փուլեր։ Որոշակի փուլում կարող է պահանջվել էլիմինացման եւ ապաակտիվացման սահմանազատումը (օրինակ՝ եթե կա հավանականություն, որ մեկից ավելի փուլերում օգտագործված բուֆերային լուծույթը կարող է ազդել ապաակտիվացման վրա յուրաքանչյուր փուլում, այսինքն՝ բուֆերային լուծույթի ազդեցությունը ապաակտիվացման վրա բաշխվում է մի քանի քրոմատոգրաֆիական փուլերի միջեւ, ընդ որում՝ անհրաժեշտ է որոշել այդ քրոմատագրաֆիական փուլերից յուրաքանչյուրի հաշվին ձեռք բերված էլիմինացման աստիճանը)։

6.B.5. Ապաակտիվացման գնահատումը։

Վիրուսի ապաակտիվացման գնահատման համար պետք է չմշակված արտադրանքում կամ միջանկյալ նյութի մեջ ներմուծել վարակիչ վիրուս եւ հաշվարկել վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնը (գործակիցը)։ Պետք է հաշվի առնել, որ վիրուսի ապաակտիվացումը առաջին կարգի պարզ գործընթաց չէ, սովորաբար այն ավելի բարդ գործընթաց է եւ ունի արագ ֆազ 1 եւ դանդաղ ֆազ 2. Հենց այդ պատճառով հետազոտությունը պետք է այնպես պլանավորել, որ փորձանմուշների ընտրությունն անցկացվի տարբեր ժամանակային կետերում եւ կառուցվի ապաակտիվացման կորը։ Բացի նվազագույն էքսպոզիցիային համապատասխանող ժամանակային կետից` ապաակտիվացման վերաբերյալ հետազոտություններում առաջարկվում է ներառել մեկից ոչ պակաս ժամանակային կետ, որը նախորդում է նվազագույն էքսպոզիցիայի կետին եւ տարբերվում է զրոյից։ Լրացուցիչ տվյալները հատկապես անհրաժեշտ են, եթե «ռելեւանտ» վիրուսը պաթոգեն է մարդու համար եւ ստեղծվել է դրա արդյունավետ ապաակտիվացման գործընթացը։ Սակայն, ապաակտիվացման հետազոտություններում, որոնցում ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսները կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներն օգտագործվում են որպես վիրուսային մասնիկների փոխնյութեր (օրինակ՝ ներցիտոպլազմատիկ ռետրովիրուսանման մասնիկները չինական համստերիկի ձվարանի բջիջներում), մաքրման վերարտադրելիությունն անհրաժեշտ է հաստատել առնվազն 2 հետազոտություններում։ Սկզբնական վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է որոշել վիրուսի հայտնաբերման միջոցով այն ելանյութի մեջ ավելացնելուց հետո։ Եթե դա հնարավոր է, ապա սկզբնական վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը հաշվարկվում է ելանյութի մեջ ավելացվող պատրաստուկում առկա վիրուսի տիտրով։ Եթե ապաակտիվացման բարձր արագությունը թույլ չի տալիս կառուցել ապաակտիվացման կոր՝ գործընթացի պայմանների օգտագործմամբ, ապա անհրաժեշտ է նախատեսել պատշաճ հսկողություն՝ հաստատելու, որ ապաակտիվացման ընթացքում վարակունակությունը վերացվել է։

6.B.6. Քրոմատոգրաֆիական սյունակների օգտագործումն ու ռեգեներացիան։

Ժամանակի ընթացքում կամ կրկնակի (բազմակի) օգտագործման դեպքում մաքրման գործընթացում օգտագործվող քրոմատոգրաֆիական սյունակների եւ այլ համակարգերի՝ վիրուսի էլիմինացման ունակությունը կարող է փոփոխվել։ Վիրուսներից մաքրման կայունության սահմանումը բազմակի կիրառումից հետո հիմնավորում է սյունակների կրկնակի օգտագործման հնարավորությունը։ Անհրաժեշտ է հաստատել, որ վիրուսները, որոնք պոտենցիալ կասեցվել են արտադրական համակարգի կողմից, պատշաճորեն ոչնչացվել եւ հեռացվել են՝ նախքան դրա կրկնակի օգտագործումը։ Որպես այդպիսի հաստատում, օրինակ, կարող է ծառայել այն բանի ցուցադրումը, որ մաքրման եւ ռեգեներացիայի ընթացակարգերն ապաակտիվացնում կամ էլիմինացնում են վիրուսը։

6.B.7. Հատուկ նախազգուշական միջոցներ։

Բարձր տիտրով վիրուսների պատրաստման դեպքում անհրաժեշտ է զգույշ լինել՝ թույլ չտալու դրանց ագրեգացումը (միացքավորում), ինչը կարող է բարելավել ֆիզիկական էլիմինացումը, բայց նվազեցնել ապաակտիվացումը եւ այդ կերպ աղճատել կորելյացիան փաստացի արտադրության նկատմամբ։

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել վիրուսի նվազագույն քանակությունը, որի պարունակությունը կարելի է ստույգ որոշել։

Նախքան փորձանմուշների նոսրացումը՝ դրանց նոսրացման, կոնցենտրացման, ֆիլտրման կամ պահպանման հետեւանքով վիրուսի վարակունակության նվազեցման վերլուծության նպատակով հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է ներառել քանակության որոշման զուգահեռ ստուգիչ մեթոդիկաներ։

Վիրուսների «ավելացումը» անհրաժեշտ է կատարել ոչ մեծ ծավալով, որպեսզի արտադրանքը չնոսրանա կամ չփոփոխվեն դրա հատկությունները։ Փորձարկվող սպիտակուցի փորձանմուշը դրա նոսրացումից հետո այլեւս նույնական չէ արդյունաբերական եղանակով ստացվող արտադրանքի հետ։

Բուֆերային լուծույթների, սնուցիչ միջավայրերի, ռեակտիվների եւ այլնի ոչ մեծ տարբերությունները կարող են զգալիորեն ազդել վիրուսներից մաքրման վրա։

Վիրուսների ապաակտիվացումը կախված է ժամանակից, այդ պատճառով այն ժամանակը, որի ընթացքում արտադրանքը, որի մեջ ավելացվել է վիրուսը, մնում է որոշակի բուֆերային լուծույթի կամ որոշակի քրոմատոգրաֆիական սյունակի մեջ, պետք է համապատասխանի արտադրության արդյունաբերական գործընթացի պայմաններին։

Բուֆերային լուծույթները եւ արտադրանքն անհրաժեշտ է առանձին գնահատել տոքսիկության մասով եւ վիրուսի տիտրի որոշման համար կիրառվող մեթոդիկաների արդյունքների վրա ունեցած ազդեցության մասով, քանի որ այդ բաղադրիչները կարող են բացասաբար ազդել ինդիկատորային բջիջների վրա։ Եթե այդպիսի լուծույթները տոքսիկ են ինդիկատորային բջիջների համար, ապա կարող է պահանջվել ավելացված վիրուս պարունակող բուֆերային լուծույթի նոսրացում, pH-ի կարգավորում կամ դիալիզ։ Եթե արտադրանքն ունի սեփական հակավիրուսային ակտիվություն, ապա կարող է պահանջվել մաքրման հետազոտության անցկացում առանց արտադրանքի՝ «իմիտացիոն» ցիկլով («mock» run), չնայած այդ դեպքում արտադրանքի բացառումը կամ դրա փոխարինումը հակավիրուսային ակտիվությոն չունեցող համանման սպիտակուցով կարող է ազդել վիրուսների վարքի վրա արտադրության որոշ փուլերում։ Անհրաժեշտ է ներառել բացառապես որոշման մեթոդիկաների համար փորձանմուշների պատրաստման նպատակով օգտագործվող ընթացակարգերի՝ ավելացված վիրուսի էլիմինացման եւ (կամ) ապաակտիվացման վրա ունեցած ազդեցության գնահատման բավարար հսկողություն (օրինակ՝ դիալիզ, պահպանում)։

Մաքրման շատ սխեմաներում կրկնակի օգտագործվում են միեւնույն կամ նման բուֆերային լուծույթներ կամ սյունակներ։ Տվյալների վերլուծության դեպքում դա անհրաժեշտ է հաշվի առնել։ Վիրուսի էլիմինացման կոնկրետ մեթոդի արդյունավետությունը կարող է կախված լինել արտադրության այն փուլից, որի ժամանակ այն օգտագործվում է։

Եթե արտադրության պայմանները կամ բուֆերային լուծույթները չափից դուրս ցիտոտոքսիկ կամ վիրուլիցիդ են, ապա վիրուսային ծանրաբեռնվածության ամբողջական գործոնները (գործակիցները) կարող են թերագնահատվել, այդ դեպքում գնահատումն իրականացվում է անհատական կարգով։ Հաշվի առնելով վիրուսներից մաքրման վերաբերյալ հետազոտությունների ներքին սահմանափակումները կամ անհամապատասխան դիզայնը՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության ընդհանուր գործոնները (գործակիցները) նույնպես կարող են վերագնահատվել։

6.C. Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանությունը

Վիրուսների ինակտիվացումը եւ (կամ) էլիմինացումը գնահատելու նպատակներն են արտադրության գործընթացի՝ վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման համար արդյունավետ համարվող արտադրության փուլերի վերլուծությունն ու նկարագրությունը, եւ վիրուսների պարունակության նվազեցման քանակական որոշումը, որը տեղի է ունենում արտադրության ընթացքում։ Վիրուսային կոնտամինանտների առկայության դեպքում (2-5 իրավիճակներ) դեղապատրաստուկի անվտանգության պատշաճ մակարդակն ապահովելու համար անհրաժեշտ է ոչ միայն հաստատել վիրուսը էլիմինացնելու կամ ինակտիվացնելու փաստը, այլեւ ցույց տալ, որ վիրուսներից մաքրման գործընթացում մնում է արդյունավետության պաշար: Արտադրության ընթացքում էլիմինացված կամ ինակտիվացված վիրուսների քանակն անհրաժեշտ է համեմատել չմշակված արտադրանքում պարունակվող քանակի հետ։

Այդպիսի համեմատություն կատարելու համար անհրաժեշտ է գնահատել չմշակված արտադրանքում վիրուսների պարունակությունը։ Այդպիսի գնահատումն իրականացվում է՝ օգտագործելով վարակունակությունը որոշելու մեթոդիկան կամ այլ մեթոդիկա, ինչպես օրինակ՝ տրանսմիսիոն էլեկտրոնային միկրոսկոպիա (ՏԷՄ)։ Մաքրման ամբողջ գործընթացով պետք է էլիմինացնել վիրուսների զգալիորեն ավելի շատ քանակություն, քան չմշակված արտադրանքի ծավալում դրա պարունակությունն է, ինչը համարժեք է դեղապատրաստուկի մեկ դեղաչափին։ Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտություններում վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու գործոնների (գործակիցների) հաշվարկը կատարվում է սույն գլխի 4-րդ հավելվածի համաձայն, մեկ դեղաչափի մեջ մասնիկների ակնկալվող քանակի հաշվարկը՝ սույն գլխի թիվ 5 հավելվածի համաձայն։

Վիրուսների տարբեր կարգերից մաքրման մեխանիզմները կարող են տարբերվել։ Վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման գործընթացների արդյունավետությունը հաստատող տվյալները վերլուծելիս անհրաժեշտ է օգտագործել գործոնների համակցություններ.

օգտագործված թեստ-վիրուսների պիտանիությունը,

մաքրման հետազոտությունների բովանդակային պլանը,

վիրուսային ծանրաբեռնվածության ստացված նվազեցումը (լոգարիթմներով),

ինակտիվացման՝ ժամանակից կախվածությունը,

արտադրության գործընթացի պարամետրերի փոփոխության պոտենցիալ ազդեցությունը վիրուսի ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման վրա,

վերլուծական մեթոդիկաների զգայունությունը (որոշելու եւ հայտնաբերելու սահմանները),

վիրուսների որոշ կարգերի մասով ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման գործընթացների ընտրողականությունը (սելեկտիվությունը)։

Հետեւյալ յուրաքանչյուր եղանակով կարելի է ապահովել արդյունավետ մաքրում. բազմափուլ ինակտիվացում, բազմափուլ լրացուցիչ անջատում կամ ինակտիվացման եւ անջատման փուլերի համակցություն։ «Մոդելային» վիրուսների անջատումը կարող է տեղի ունենալ այլ կերպ, քան որոնվող վիրուսի անջատումը, քանի որ անջատման մեթոդները կարող են պայմանավորված լինել վիրուսի ֆիզիկաքիմիական բարձր սպեցիֆիկություն ունեցող հատկություններով, որոնք ազդում են նրանց՝ գելային մատրիցաների հետ փոխազդեցության եւ պրեցիպիտացիայի հատկությունների վրա։ Արտադրության՝ անջատման վրա ազդող պարամետրերը ենթակա են պատշաճ նկարագրության եւ վերահսկողության։ Տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել մակերեւութային հատկություններով, օրինակ՝ գլիկոզիլացմամբ։ Այնուամենայնիվ, չնայած այդպիսի պոտենցիալ տարբերություններին՝ արդյունավետ էլիմինացման կարելի է հասնել անջատման լրացուցիչ փուլերի համակցության կամ ինակտիվացման եւ անջատման փուլերի համակցության միջոցով։ Այսպիսով, անջատման լավ պլանավորված փուլերը, օրինակ՝ քրոմատագրման ընթացակարգերը, ֆիլտրացումը եւ լուծամզումը, կարող են վիրուսների էլիմինացման արդյունավետ եղանակ լինել, եթե դրանք իրականացվում են լավ վերահսկվող պայմաններում։ Վիրուսների էլիմինացման արդյունավետ փուլը պետք է բնորոշվի վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման մասով վերարտադրելիությամբ, ինչն անհրաժեշտ է հաստատել երկուսից ոչ պակաս անկախ հետազոտություններով։

Նվազեցման ընդհանուր գործոնը (գործակիցը), որպես կանոն, արտահայտվում է առանձին գործոնների միագումարի տեսքով։ Եթե նվազեցման առանձին գործոնը (գործակիցը) 1,0 lg կամ պակաս է, ապա այն համարվում է աննշան եւ հիմնավորվածության բացակայության դեպքում հաշվի չի առնվում նվազեցման ընդհանուր գործոնի (գործակցի) հաշվարկի ընթացքում։

Եթե արտադրության գործընթացը թույլ չի տալիս հասնելու վարակունակության նվազեցման գոհացուցիչ մակարդակի, իսկ վիրուսի էլիմինացումը դիտվում է որպես պատրաստուկի անվտանգության հիմնական գործոն, ապա անհրաժեշտ է ներդնել ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման լրացուցիչ փուլեր։ Արտադրողները բոլոր վիրուսների մասով պետք է հիմնավորեն նվազեցման ստացված գործոնների (գործակիցների) ընդունելիությունը։ Արդյունքները պետք է գնահատվեն նշված գործոնների հիման վրա։

6.D. Վիրուսների մաքրման մասով հետազոտությունների սահմանափակումը

Վիրուսների մաքրման մասով հետազոտություններն ազդում են դեղապատրաստուկի անվտանգության ընդունելի մակարդակի ապահովման վրա, սակայն ինքնին չեն սահմանում դրա անվտանգությունը։ Այնուամենայնիվ, բովանդակային պլանի մի շարք տարրեր եւ վիրուսներից մաքրման հետազոտությունների անցկացումը կարող են հանգեցնել գործընթացի՝ վիրուսների վարակունակությունը նվազեցնելու կարողության սխալ գնահատման։ Այդպիսի գործոնների թվին են դասվում հետեւյալը.

Մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործված վիրուսային պատրաստուկները, որպես կանոն, ստացվում են հյուսվածքների կուլտուրաների հիման վրա։ Արտադրության փուլում հյուսվածքների կուլտուրաներից ստացված վիրուսի վարքը կարող է տարբերվել բնական վիրուսի հատկություններից, օրինակ՝ եթե բնական եւ աճեցված վիրուսները տարբերվում են մաքրությամբ կամ ագրեգացիայի (միակցման) մակարդակով։

Վիրուսների վարակունակության ինակտիվացումը, որպես կանոն, նկարագրվում է երկֆազ կոր գծով, որում առաջնային արագ ֆազից անցում է կատարվում դանդաղին։ Գոյություն ունի հավանականություն, որ ինակտիվացման առաջին փուլում մնացած վիրուսները կարող են ավելի կայուն լինել հետագա փուլերի նկատմամբ։ Օրինակ, եթե ռեզիստենտ ֆրակցիան ստանում է վիրուսային խմբի ձեւ, ապա վարակունակությունը կարող է կայուն լինել տարբեր քիմիական ազդեցությունների եւ տաքացման նկատմամբ։

Ընդհանուր գործընթացի՝ վարակունակությունը թուլացնելու հնարավորությունն արտահայտվում է յուրաքանչյուր փուլում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման լոգարիթմների գումարի տեսքով։ Տարբեր փուլերում, մասնավորապես՝ աննշան չափով նվազեցմամբ (օրինակ 1,0 lg-ից ոչ պակաս) փուլերում նվազեցման գործոնների (գործակիցների) միագումարումը կարող է հանգեցնել վիրուսի էլիմինացման գնահատման իրական ցուցանիշների բարձրացման։ Բացի այդ, առանց պատշաճ հիմքի նվազեցման՝ նույնական կամ նման ընթացակարգերը կրկնելու հաշվին ստացված գործոնների (գործակիցների) միագումարում չի թույլատրվում։

Նվազեցման գործոնների (գործակիցների)՝ տիտրը նվազեցնելու լոգարիթմի տեսքով արտահայտումը նշանակում է, որ չնայած վիրուսի մնացորդային վարակունակության էական թուլացմանը, այն երբեք չի հասնի զրոյի։ Օրինակ, մեկ միլիլիտրում 8,0 lg վարակիչ միավոր պարունակող պատրաստուկի վարակունակության նվազեցումը 8,0 lg գործոնի համար տալիս է 0,0 lg՝ մեկ միլիլիտրում կամ մեկ միլիլիտրում մեկ վարակիչ միավոր՝ հաշվի առնելով մեթոդիկայի հայտնաբերման սահմանը։

Մշակման փորձարարաարդյունաբերական եղանակը կարող է տարբերվել արդյունաբերականից, նույնիսկ եթե հաշվի չառնենք գործընթացի փոքրացված մասշտաբով բովանդակային պլանը։

Վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու՝ ինակտիվացման նման մեխանիզմների հաշվին ստացված առանձին գործոնների (գործակիցների) գումարումը կարող է հանգեցնել վիրուսների համատեղ մաքրման վերագնահատմանը։

6.E. Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը

Վիրուսների մաքրման հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանության համար դրանք պետք է ներառեն տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը։ Ստացված եզրակացությունները գնահատելու համար հետազոտությունների արդյունքները պետք է վիճակագրության առումով կարեւոր լինեն՝ սույն գլխի թիվ 3 հավելվածին համապատասխան։

6.F. Վիրուսներից մաքրման կրկնակի գնահատումը

Արտադրության կամ մաքրման գործընթացում էական փոփոխություններ կատարելու դեպքում անհրաժեշտ է գնահատել վիրուսներից մաքրման վրա դրանց ուղղակի կամ անուղղակի ազդեցությունը, եւ անհրաժեշտության դեպքում համակարգը ենթարկել կրկնակի գնահատման։ Օրինակ, արտադրության գործընթացների փոփոխությունները կարող են դառնալ վիրուսների արտադրանքը բջիջների գծով փոփոխելու պատճառ, արտադրության փուլերի փոփոխությունները կարող են ազդել վիրուսներից մաքրման մակարդակի վրա։

7. Եզրակացություն

Սույն գլխում բնութագրվում են վիրուսային կոնտամինացիայի ռիսկերի գնահատման եւ արտադրանքի՝ վիրուսներից մաքրման նկատմամբ մոտեցումները, որոնք ներդրում ունեն մարդու կամ կենդանիների բջիջների գծից ստացվող անվտանգ կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների արտադրության մեջ եւ նկարագրվում են մի շարք ռազմավարությունների նշանակությունը՝ ներառյալ.

բջջային սուբստրատի ելանյութի մանրամասն նկարագրությունը (սկրինինգ)՝ վիրուսային կոնտամինանտների առկայության համար,

մարդու օրգանիզմի վրա ազդեցություն ունեցող կոնտամինանտների հայտնաբերման միջոցով ռիսկի գնահատումը,

չմշակված արտադրանքում կողմնակի վիրուսների հետազոտության պատշաճ ծրագրերի ներդրումը,

վիրուսներից մաքրման հետազոտությունների մանրամասն պլանավորումը՝ արտադրության միեւնույն գործընթացում օգտագործելով վիրուսների ինակտիվացման կամ էլիմինացման տարբեր մեթոդներ՝ նպատակ ունենալով հասնելու վիրուսներից մաքրման առավելագույն մակարդակի,

վիրուսների ինակտիվացման եւ էլիմինացման վերլուծություններին ուղղված հետազոտությունների անցկացումը։

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 1

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 2-րդ գլխի

**ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ**

**բնութագրված այն բջիջների բանկից ստացված պատրաստուկներին ներկայացվող, որոնք հետագայում աճեցվել են in vivo պայմաններում**

Կենդանիներից, բջիջների բնութագրված բանկերի պատվաստված բջիջներից ստացված հեղուկների համար արտադրվող պատրաստուկների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել կենդանիների մասին լրացուցիչ տեղեկություններ։

Հնարավորության դեպքում կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) արտադրանքի արտադրության ընթացքում օգտագործվող կենդանիներին անհրաժեշտ է ընտրել ոչ պաթոգեն գաղութներից։ Վիրուսների (օրինակ, սույն կանոնների 2-րդ գլխի 3-րդ աղյուսակում նշված վիրուսների) առկայության մասով պետք է անցկացնել լիարժեք հետազոտություններ։ Պետք է նկարագրել նոր ժամանած եւ հիվանդացած կենդանիների համար կարանտինային միջոցառումները, ինչպես նաեւ պետք է ապահովել բուծարանում կիրառվող մեկուսացման, մաքրման եւ դեկոնտամինացիայի բոլոր մեթոդների բավարար լինելը՝ կողմնակի ագենտների տարածումը զսպելու նպատակով։ Սա կարելի է անել ծրագիր-ազդանշանիչ օգտագործելու դեպքում։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն ագենտների ցանկը, որոնց նկատմամբ փորձարկումներ են անցկացվում։ Բուծարանում կամ դրան անմիջապես մոտ պետք է կազմակերպել անասնաբուժական ծառայություն։ Անհրաժեշտ է նկարագրել, թե որքան լավ է վիվարիումը մեկուսացված արտադրական օբյեկտի մյուս բաժիններից։ Արտադրանքի արտադրության ընթացքում անձնակազմի կողմից օգտագործվող մեթոդները վիրուսային անվտանգությունն ապահովելու համար պետք է բավարար լինեն։

Անհրաժեշտ է ամբողջությամբ նկարագրել կենդանիներին պահելու գործընթացները, այդ թվում՝ օրաբաժինը, մաքրելու եւ կերակրելու ժամանակացույցը, անհրաժեշտության դեպքում պարբերաբար իրականացվող անասնաբուժական վերահսկողության մասին դրույթը, ինչպես նաեւ այն կենդանիներին պահելու մասին տեղեկություններ, որոնցով պատվաստվել է հարուցիչը։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել կենդանիների նախնական իմունացման, պատվաստուկի պատրաստման ռեժիմների նկարագրությունը, ինչպես նաեւ պատվաստման վայրի եւ մեթոդի մասին տեղեկություններ։

Կենդանիներից հավաքված ելանյութը կարող է դիտարկվել որպես կենսառեակտորից ստացված չմշակված արտադրանքի համարժեք։ Հենց այդ պատճառով էլ դրա նկատմամբ կիրառվում են փորձարկումների համար սույն կանոնների 2-րդ գլխի 4-րդ կետում նշված բոլոր դրույթները։ Ի հավելումն դրա, արտադրողը պետք է գնահատի չմշակված արտադրանքում կենսաբեռնվածությունը, որոշի, թե նյութում արդյոք բացակայում են միկրոպլազմաները, եւ անցկացնել տեսակին հատուկ փորձեր, ինչպես նաեւ in vivo պայմաններում փորձարկումներ հասուն եւ նորածին մկների վրա։

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 2

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 2-րդ գլխի

**ՑԱՆԿ**

**Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործվող վիրուսների**

I. Օգտակար «մոդելային» վիրուսներ

Որպես ֆիզիկաքիմիական կառուցվածքների լայն լրակազմ ունեցող ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներ օգտագործվում են.

SV40 (մակակաների պոլիոմավիրուս 1), մարդու պոլիոմիելիտի վիրուս 1 (Սէբինի), կենդանիների պարվովիրուսներ կամ այլ ոչ խոշոր ոչ թաղանթավոր վիրուսներ,

գրիպի եւ պարագրիպի վիրուսներ, Սինդբիս վիրուս կամ այլ ոչ թաղանթավոր վիրուսներ՝ միջինից մինչեւ խոշոր չափերի,

հերպեսի վիրուսներ (օրինակ, ՊՀՎ-1 կամ կեղծ կատաղության վիրուս) կամ ԴՆԹ-վիրուսներ՝ միջինից մինչեւ խոշոր չափերի։

Նշված վիրուսները միայն օրինակներ են, նրանց կիրառությունը պարտադիր չէ։

Որպես կրծողների բջիջների գծի մասով սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներ օգտագործվում են մկների ռետրովիրուսները։

II. Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործվող վիրուսները

Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործվող որոշ վիրուսներ թվարկված են Ա-1 աղյուսակում։ Քանի որ սա բացառապես օրինակելի ցանկ է, եւ այդ աղյուսակում ընդգրկված որեւէ վիրուսի օգտագործումը պարտադիր չէ, արտադրողներն իրավունք ունեն առաջարկելու այլ վիրուսներ հատկապես այն դեպքում, երբ դրանք ավելի հարմար են արտադրության առանձին գործընթացի համար։ Որպես կանոն, անհրաժեշտ է վերլուծել գործընթացի՝ տարբեր բնութագրեր ունեցող առնվազն երեք տարբեր վիրուսներից արտադրանքը մաքրելու կարողությունը։

Աղյուսակ A-1

Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործվող վիրուսներ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Վիրուս | Ընտանիք | Ցեղ | Բնական տեր | Գենոմ | Թաղանթ | Չափ (նմ) | Ձեւ | Դիմադրողականություն\* |
| [[17]](#footnote-17)Բշտային ստոմատիտի վիրուս | ռաբդովիրուսներ | վեզիկուլովիրուս | ձի, կով | ՌՆԹ | Այո | 7050 | գնդակ | ցածր |
| Պարագրիպի վիրուս | պարամիքսովիրուսներ | պարամիքսովիրուս | տարբեր | ՌՆԹ | Այո | 100-200 | պլեոսֆերա | ցածր |
| Մկների լեյկեմիայի վիրուս (MuLV) | ռետրովիրուսներ | C տիպի օնկովիրուս | մուկ | ՌՆԹ | Այո | 80-110 | գնդաձեւ | ցածր |
| Սինդբիս վիրուս | տոգավիրուսներ | ալֆավիրուս | մարդ | ՌՆԹ | Այո | 60-70 | գնդաձեւ | ցածր |
| Կովերի վիրուսային դիարեայի վիրուս(BVDV) | ֆլավիվիրուսներ | պեստիվիրուս | կով | ՌՆԹ | Այո | 50-70 | պլեոսֆերա | ցածր |
| Կեղծ կատաղության վիրուս | հերպեսվիրուսներ |  | խոզ | ԴՆԹ | Այո | 120-200 | գնդաձեւ | միջին |
| Պոլիոմիելիտի վիրուս1 տիպի | պիկորնավիրուսներ | էնտերովիրուս | մարդ | ՌՆԹ | Ոչ | 25-30 | իկոսաէդրային | միջին |
| Էնցոֆալոմիոկարդիտի վիրուս(EMC) | պիկորնավիրուսներ | կարդիովիրուս | մուկ | ՌՆԹ | Ոչ | 25-30 | իկոսաէդրային | միջին |
| Ռեովիրուս 3 | ռեովիրուսներ | օրտոռեովիրուս | տարբեր | ՌՆԹ | Ոչ | 60-80 | գնդաձեւ | միջին |
| SV40 | պապովավիրուսներ | պոլիոմավիրուս | կապիկ | ԴՆԹ | Ոչ | 40-50 | իկոսաէդրային | շատ բարձր |
| Պարվովիրուսներ(շների, խոզերի)  | պարվովիրուսներ | պարվովիրուս | շուն, խոզ | ԴՆԹ | Ոչ | 18-24 | իկոսաէդրային | շատ բարձր |

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 3

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 2-րդ գլխի

**ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ**

**վիրուսների մասով փորձարկումների արդյունքների մեկնաբանության վիճակագրական մոտեցումներին ներկայացվող**

1. Վիրուսների տիտրը որոշելիս ի հայտ են գալիս այն նույն խնդիրները, ինչ վերլուծության բոլոր կենսաբանական մեթոդների դեպքում։ Հետազոտության հավաստիությունը որոշելիս անհրաժեշտ է վերլուծել վիրուսի տիտրերը եւ դրանց արդյունքում ստացվող վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնները (գործակիցները) որոշելու ճշտությունն (accuracy) ու անցկացնել մեթոդիկայի վալիդացում։ Վիճակագրական վերլուծության նպատակն է հաստատել վիրուսաբանական տվյալների՝ կոմպետենտության ընդունելի մակարդակով հետազոտությունների անցկացումը։

2. Վերլուծական մեթոդիկաները կարող են լինել որակական եւ քանակական։ Որակական մեթոդիկաների թվին են դասվում կենդանիների վրա փորձարկվող վարակունակությունը որոշելու մեթոդիկաները եւ հյուսվածքների կուլտուրայի վրա փորձարկվող վարակիչ դեղաչափի մեթոդիկաները (TCID), որոնցով հաշվարկվում է վարակված եւ չվարակված կենդանիների կամ բջիջների քանակը։ Այնուհետեւ, ըստ վարակված կենդանիների կամ բջիջների մասնաբաժնի՝ որոշվում են վարակիչ տիտրերը։ Քանակական մեթոդիկաներում որոշվող վարակելիությունը պայմանավորված է վիրուսային ծանրաբեռնվածությամբ։ Որակական մեթոդիկաների թվին են դասվում թիթեղիկների առաջացման մեթոդիկաները, որոցում յուրաքանչյուր թիթեղիկ դիտվում է որպես մեկ վարակիչ միավոր, ՊՇՌ իրական ժամանակում: Թե՛ որակական, թե՛ քանակական վերլուծական մեթոդիկաների կիրառության արդյունքները ենթակա են վիճակագրական մշակման։

3. Մեթոդիկաների արդյունքների փոփոխականությունը կարող է պայմանավորված լինել բազմացման ընթացքում կատարված սխալներով, այն վերլուծական համակարգերում վիճակագրական (պատահական) էֆեկտներով եւ տարբերություններով, որոնք կամ անհայտ են կամ դժվարությամբ են ենթարկվում վերահսկողության։ Տարբեր վերլուծական ցիկլերի արդյունքները համեմատելիս (ցիկլերի միջեւ տարբերություն (between-assay variation)) այդպիսի էֆեկտների մեծությունը մեկ ցիկլի ներսում ստացված արդյունքներից (ցիկլերի ներսում տարբերություն (within-assay variation)) ավելի բարձր է լինում։

4. Մեկ ցիկլի ներսում արդյունքների վստահելի միջակայքերի 95 % սահմանը, որպես կանոն, պետք է լինի միջինից  0,5 lg միջակայքում։ Ցիկլի ներսում փոփոխականությունը գնահատվում է ստանդարտ վիճակագրական թեստերի միջոցով։ Ցիկլերի միջեւ տարբերությունը կարելի է որոշել այն համեմատվող պատրաստուկը ներառելու միջոցով, որի ակտիվության (potency) արժեքը պետք է լինի լաբորատորիայի սահմանած միջին արժեքի  0,5 lg-ում՝ մեթոդիկան կիրառելի լինելու համար։ Պատշաճ հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է օգտագործել ամենավատ ճշգրտությունն ունեցող մեթոդիկան։

5. Հնարավորության դեպքում «համապատասխան» եւ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների կիրառմամբ մաքրման հետազոտություններում անհրաժեշտ է հաշվարկել վստահելի միջակայքի 95 % սահմանները՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու սահմանված գործոնի (գործակցի) համար։ Եթե ելանյութի ուսումնասիրության վիրուսաբանական մեթոդիկաների համար վստահելի միջակայքերի 95 % սահմանները հավասար են ± s, իսկ մշակման հաջորդ փուլում նյութի ուսումնասիրության վիրուսաբանական մեթոդիկաների համար՝ հավասար են ± a, ապա նվազեցման գործոնի (գործակցի) համար վստահելի միջակայքի 95 % սահմանները հավասար են.

Ցածր կոնցենտրացիայում վիրուսների հայտնաբերման հավանականությունը

5. Ակնհայտ է, որ վիրուսի ցածր կոնցենտրացիայի դեպքում (օրինակ, մեկ լիտրում 10-1000 վարակիչ մասնիկ) քիչ միլիլիտր ծավալով փորձանմուշը կարող է չպարունակել վարակիչ մասնիկներ։ Հավանականությունը (p), որ այդպիսի փորձանմուշը չի պարունակում ինֆեկցիոն վիրուսներ, հավասար է.

որտեղ՝

V՝ փորձարկման ենթակա նյութի ընդհանուր ծավալը (լ).

v՝ փորձանմուշի ծավալը (լ).

n՝ V ծավալում ստատիկ կերպով բաշխված վարակիչ մասնիկների բացարձակ քանակը։

Եթե V ≫ v, ապա հավասարումը մոտավոր նկարագրվում է Պուասոնի բաշխմամբ.

որտեղ՝ c՝ մեկ լիտրում վարակիչ մասնիկների կոնցենտրացիա, այդ դեպքում с-ի մեծությունը որոշվում է հետեւյալ բանաձեւով.

Օրինակ. Եթե փորձարկվող նմուշի ծավալը 1 մլ է, ապա հավանականությունը (p), որ այն չի պարունակի վիրուսներ, որոնց իրական կոնցենտրացիան տատանվում է մեկ լիտրում 10-1000 վարակիչ մասնիկների տիրույթում, հավասար է.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| c | 10 | 100 | 1000 |
| p | 0,99 | 0,90 | 0,37 |

Այսինքն՝ մեկ լիտրում 1000 վիրուս կոնցենտրացիայի դեպքում 1 միլիլիտր ծավալով 37 %-անոց փորձանմուշը չի պարունակի վիրուսային մասնիկներ։

6. Եթե փորձանմուշների միայն մի մասն է փորձարկվում վիրուսներ հայտնաբերելու նպատակով եւ արդյունքները բացասական են, ապա անհրաժեշտ է հաշվարկել այն վիրուսների քանակը, որ պետք է առկա լինի նմուշների ընդհանուր ծավալում` արդյունքները դրական լինելու համար։ Ստացված արժեքն անհրաժեշտ է հաշվի առնել վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնը հաշվարկելիս։ Առաջարկվում է հաշվարկել 95 % վստահելի միջակայքերը։ Այնուամենայնիվ, հաշվի առնելով նյութի անբավարար քանակը՝ որոշ դեպքերում դրանց հաշվարկն անհնար է։

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 4

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 2-րդ գլխի

**ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ**

**վիրուսներից մաքրումը որոշելու նպատակով անցկացվող հետազոտություններում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնների (գործակիցների) հաշվարկի վերաբերյալ**

Մաքրման կամ ինակտիվացման առանձին փուլում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնը (գործակիցը) արտահայտվում է հաջորդ փուլ փոխանցելու համար պատրաստ նյութում մաքրումից առաջ վիրուսային ծանրաբեռնվածության եւ մաքրումից հետո վիրուսային ծանրաբեռնվածության հարաբերակցության տասնորդական լոգարիթմի տեսքով։ Եթե ելանյութի ծավալը v' է, իսկ տիտրը՝ 10a', ապա վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը հավասար է (v')×(10а'), իսկ եթե մաքրման (ինակտիվացման) փուլն անցած արտադրանքի ծավալը v'' է, իսկ տիտրը՝ 10а'' եւ նրա վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը հավասար է (v'')×(10а''), ապա նվազեցման առանձին գործոնները (գործակիցները) (Ri) հաշվարկվում են հետեւյալ բանաձեւով.

Բանաձեւում հաշվի են առնվում մաքրման փուլից առաջ եւ հետո նյութերի թե՛ տիտրերը, թե՛ ծավալները։

Հաշվի առնելով որոշ վիրուսների տիտրը որոշելիս անխուսափելի սխալանքը՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման ընդհանուր գործոնը (գործակիցը) հաշվարկելու համար օգտագործվող նվազեցման առանձին գործոնը (գործակիցը) պետք է գերազանցի 1-ը։

Արտադրության ամբողջ գործընթացում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման ընդհանուր գործոնը (գործակիցը) հավասար է յուրաքանչյուր փուլում նվազեցման առանձին գործոնների (գործակիցների) լոգարիթմների գումարին։ Այն մաքրման առաջին փուլից առաջ վիրուսային ծանրաբեռնվածության եւ մաքրման բոլոր փուլերի ավարտին վիրուսային ծանրաբեռնվածության հարաբերակցության լոգարիթմն է։ Նվազեցման գործոնները (գործակիցները), որպես կանոն, արտահայտվում են լոգարիթմական կոորդինատների ձեւով, այսինքն՝ չնայած այն հանգամանքին, որ մաթեմատիկական տեսանկյունից վիրուսի մնացյալ վարակունակությունը երբեք չի նվազի եւ հասնի զրոյի, գործնականում այն կարելի է էականորեն նվազեցնել։

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 5

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 2-րդ գլխի

**ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ**

**մեկ դեղաչափի մեջ վիրուսային մասնիկների ակնկալվող քանակի հաշվարկի վերաբերյալ**

Հաշվարկը կիրառվում է այն վիրուսների նկատմամբ, որոնց համար կարելի է հաշվարկել դրանց նախնական քանակը, օրինակ՝ էնդոգեն վիրուսների համար։

Օրինակ.

1. Պայմանները. Բջիջների կուլտուրաների հետ միասին վիրուսների չափվող կամ հաշվարկվող կոնցենտրացիան հավասար է 106/մլ։

Վիրուսներից մաքրման հաշվարկային գործոնը >1015 է։

Պատրաստուկի մեկ դեղաչափ պատրաստելու համար անհրաժեշտ կուլտուրայի հավաքման ծավալը հավասար է 1 լ-ի (կամ 103 մլ-ի)։

2. Մեկ դեղաչափի մեջ մասնիկների մոտավոր քանակի հաշվարկը.

Այսպիսով, մեկ միլիոն դեղաչափի մեջ ակնկալվող պարունակությունը մեկ մասնիկից էլ պակաս է։

Գլուխ 3. Կենսատեխնոլոգիական մեթոդներով ստացված հետազոտվող դեղապատրաստուկների (կլինիկական հետազոտությունների համար նախատեսված պատրաստուկների) վիրուսային անվտանգության գնահատումը

1. Ներածություն

Կենսատեխնոլոգիական մեթոդներով ստացված դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովումը համալիր գործընթաց է, ընդ որում՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի (ՀԴ) վիրուսային անվտանգության վստահելի գնահատումն ունի շատ կարեւոր նշանակություն։ Սույն գլուխը պարունակում է վիրուսային անվտանգության վերաբերյալ այն տվյալների եւ փաստաթղթերի հետ կապված առաջարկություններ, որոնք անհրաժեշտ է ընդգրկել բժշկական կիրառության համար նախատեսված կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու համար թույլտվություն ստանալու վերաբերյալ դոսյեի կազմում։ Անհրաժեշտ է նաեւ առաջնորդվել սույն կանոնների 2-րդ գլխով, որում ներկայացված են գրանցման դոսյեի համապատասխան բաժինների կազմմանը ներկայացվող պահանջները։ Չնայած այն հանգամանքին, որ սույն կանոնների 2-րդ գլուխը չի պարունակում կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրվող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների առնչությամբ առաջարկություններ, դրանց հիմնական սկզբունքները համընկնում են եւ ենթակա են կատարման։

Սույն գլուխը պարունակում է կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգության նկատմամբ ներդաշնակեցված մոտեցում թե՛ հովանավորների, թե՛ կարգավորող մարմինների համար։ Սա հատկապես արժեքավոր է տարբեր անդամ պետություններ հնարավորինս ներառող բազմակենտրոն հետազոտություններ անցկացնելիս։

2. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխի կիրառության ոլորտը տարածվում է սույն կանոնների 2-րդ գլխում նշված մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների բնութագրված բանկերից ստացված in vitro պայմաններում աճեցված բջիջներից արտադրված, բժշկական կիրառության համար նախատեսված հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների վրա։ Հետազոտվող դեղապատրաստուկներից շատերը ստացվել են կրծողների լավ բնութագրված բջիջների գծերից, օրինակ՝ CHO, NS0 կամ SP2/0, սակայն օգտագործվում եւ մշակման փուլում են գտնվում նաեւ մի շարք այլ բջիջների գծեր, որոնց օգտագործումը հարկավոր է դիտարկել անհատական կարգով։

Սույն գլխի դրույթները տարածվում են մոնոկլոնային հակամարմինների եւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի մեթոդով ստացված հետազոտվող դեղապատրաստուկների վրա՝ ներառյալ ռեկոմբինանտ ենթամիավորային պատվաստանյութերը։ Այնուամենայնիվ, սույն գլխի պահանջները չեն կիրառվում հետազոտվող այն դեղապատրաստուկների նկատմամբ, որոնք պարունակում են ռեկոմբինանտ վիրուսներ կամ մանրէներ (թե՛ բազմացող, թե՛ չբազմացող), կամ կենդանի թուլացված (ատենուիրացված) կամ ինակտիվացված պատվաստանյութեր։ In vivo պայմաններում աճեցված հիբրիդոմա բջիջներից ստացված հետազոտվող դեղապատրաստուկները նույնպես չեն ընդգրկվում սույն գլխի կիրառության ոլորտում։

Սույն գլխում ներկայացված են վիրուսային անվտանգությանը ներկայացվող պահանջները, որոնք կիրառելի են դեղապատրաստուկների կլինիկական մշակման բոլոր փուլերի նկատմամբ։ Այն չի տարածվում բացառապես նախակլինիկական փորձարկումներում հետազոտվող դեղապատրաստուկների վրա։ Գրանցման դոսյեում ներառման ենթակա տվյալներին ներկայացվող պահանջներն ընդգրկված են սույն կանոնների 2-րդ գլխում։

3. Իրավական հիմքը

Անդամ պետություններում կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը կարգավորվում է Միության իրավունքի մաս կազմող միջազգային պայմանագրերով եւ ակտերով ու անդամ պետությունների օրենսդրությամբ։ Հետազոտվող դեղապատրաստուկները, որոնք ուսումնասիրվում են կլինիկակական հետազոտություններում, պետք է արտադրվեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող Միության պատշաճ արտադրական գործունեությանը համապատասխան։

4. Կանոնները

4.1. Ընդհանուր սկզբունքները

Հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգության հետազոտությունների նպատակն է կլինիկական հետազոտությունների սուբյեկտների համար անվտանգության ընդունելի մակարդակի հաստատումը։

Գրանցված կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի վիրուսային անվտանգությունն ապահովվում է երեք փոխլրացնող մոտեցումներով, որոնք ներառում են հետեւյալը.

վիրուսային կոնտամինացիայի մասով բջիջների գծերի կամ մարդկային կամ կենդանական այլ հումքի ընտրություն եւ փորձարկում,

մշակման գործընթացների կուլտիվացմանը հաջորդող վարակիչ վիրուսներից մաքրումն ապահովելու հնարավորությունների գնահատում,

սույն գլխի 2-րդ կետին համապատասխան կոնտամինացնող վիրուսների առկայություն մասով արտադրության որոշակի փուլերում պատրաստուկի փորձարկում:

Հաշվի առնելով արտադրության գործընթացի եւ պատրաստուկի փորձնական բնույթը՝ հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական դեղամիջոցների համար նախատեսվում է դեղապատրաստուկի գրանցման համար անհրաժեշտ տվյալներին ներկայացվող պահանջների համեմատությամբ վիրուսային անվտանգություն ապահովելու վերաբերյալ փորձարկումների համառոտ ծրագիր. նախ եւ առաջ սույն գլխի 4.2.3 ենթաբաժնին համապատասխան արտադրության ավարտին կամ չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքում պրոդուցենտ բջիջներում վիրուսների առկայության գնահատման ծավալի վերաբերյալ, երկրորդ, սույն գլխի 4.2.4 ենթաբաժնին համապատասխան վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցումը վալիդացնելու փորձարկումների վերաբերյալ: Այդպիսի համառոտ ծրագիրը կիրառվելու է միայն այն բջիջների գծերի նկատմամբ, որոնք վերաբերում են «1-ին իրավիճակին» եւ «2-րդ իրավիճակին»՝ սույն կանոնների 2-րդ գլխի համաձայն: Արտադրողի՝ 4.2.4 ենթաբաժնին համապատասխան դեղագործական իր իսկ փորձը նույնպես կարող է նպաստել վիրուսային անվտանգության փորձարկումների ծավալի կրճատմանը: Բացի տվյալները ներկայացնելուց՝ հարկավոր է ռիսկի գնահատումն իրականացնել՝ հաշվի առնելով հետեւյալ մի քանի կամ բոլոր գործոնները.

բջիջների գծի բնույթը եւ պատմությունը,

բջիջների գծի հատկությունների սահմանման մակարդակը,

արտադրության ընթացքում մարդկային եւ (կամ) կենդանական ծագման հումքի օգտագործումն ու դրանց որակի վերահսկողությունը,

արտադրանքի՝ կողմնակի ագենտներով կոնտամինացիայի հնարավորությունը,

արտադրողի՝ օգտագործվող բջիջների գծի հետ աշխատելու փորձ,

արտադրողի կողմից վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման այն հատուկ մեթոդիկաներ կիրառելու փորձը, որոնք օգտագործվելու են,

հրապարակված տվյալները:

4.2. Հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովումը

4․2․1․ Բջիջների գծի որակավորումը. ռետրովիրուսների առկայության մասով փորձարկումներ։

I փուլի հետազոտություններից առաջ անհրաժեշտ է սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան կատարել վիրուսային կոնտամինացիայի առկայության ԲԳԲ փորձարկումներ: ԲԱԲ-ի ստեղծումը հնարավոր է միայն կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում, այդ պատճառով էլ կլինիկական հետազոտությունների վաղ փուլերում օգտագործվող հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական որոշ դեղապատրաստուկների առնչությամբ այն կարող է դեռ ստեղծված չլինել: Առաջին ԲԱԲ-ը ստանալուց հետո այն պետք է փորձարկվի սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան: Ամեն դեպքում չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքը սույն գլխի 4.2.3 ենթաբաժնին համապատասխան մշակելիս չի պահանջվում արտադրության համար սահմանային in vitro տարիք ունեցող բջիջների փորձարկում:

Քանի որ էնդոգեն վիրուսները կամ ռետրովիրսանման մասնիկները առկա են ներկայումս օգտագործվող բջիջների գծերի մեծ մասում եւ կա հավանականությունը, որ դրանք առկա կլինեն նաեւ բջիջների նոր գծերում, հարկավոր է հատուկ ուշադրություն դարձնել դրանց առկայության մասով բջիջների գծերի փորձարկումներին:

4.2.2. Կենսաբանական ծագման հումք.

Հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգությունը գնահատելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել արտադրության մեջ օգտագործվող կենսաբանական (հատկապես կենդանական կամ մարդկային ծագման) հումքը: Դրա վիրուսային անվտանգությունը գնահատելու նկատմամբ ընդունելի մոտեցումներ են գնահատումը՝ հաշվի առնելով հումքի տեսակի եւ ծագման ռիսկերը, դրա վերամշակման ու փորձարկման պայմանները, ինչպես նաեւ դրա օգտագործումը դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ եւ սույն գլխի 4.2.3 ենթաբաժնի համաձայն չմշակված, չբաժնեծրարված նյութի հետ կատարված փորձարկումները:

Կենսաբանական ծագման հումքի վիրուսային անվտանգության առնչությամբ անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխան փաստաթղթերը։ Անհրաժեշտ է ուղղորդվել ցուլի շիճուկն օգտագործելիս անվտանգության ապահովման վերաբերյալ փաստաթղթերով եւ կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի փոխանցման ռիսկի նվազեցման վերաբերյալ Միության դեղագրի պահանջներով։

4.2.3. Չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքի փորձարկումը վիրուսների առկայության մասով

Անկախ հետազոտության փուլից՝ այն չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիան, որն օգտագործվելու է (հետազոտվող դեղապատրաստուկի) կլինիկական հետազոտությունների նպատակով նյութերի արտադրության համար, անհրաժեշտ է փորձարկել սույն կանոնների 2-րդ գլխի պահանջներին համապատասխան: Փորձարկվող նմուշը պետք է ներառի (անհրաժեշտության դեպքում) բջիջներ, իսկ փորձարկումները՝ in vitro թեստեր, ՊՇՌ-սկրինինգ կողմնակի ագենտների առկայության մասով եւ հնարավորության դեպքում ռետրովիրուսանման մասնիկների առկայության գնահատում: CHO բջիջների գծերից ստացված չբաժնեծրարված նյութերի համար լրացուցիչ փորձարկումներ չեն պահանջվում: Եթե արտադրությունը հիմնված է NS0 կամ Sp2/0 բջիջների գծերի վրա, ապա վարակիչ ռետրովիրուսների մասով փորձարկումները հարկավոր է անցկացնել մեկ անգամ, սակայն պրոդուցենտ բջիջներում էական փոփոխություններ կատարվելու դեպքում, օրինակ՝ արտադրությունն արդյունաբերական մասշտաբի հասցնելու դեպքում, անհրաժեշտ է դրանք կրկին անցկացնել: Եթե արտադրությունը հիմնված է բջիջների այլ գծերի վրա, ապա սույն կանոնների 2-րդ գլխի 3.2.3 ենթաբաժնով նախատեսված վարակիչ ռետրովիրուսների մասով փորձարկումները եւ in vivo փորձարկումները հարկավոր է անցկացնել մեկ անգամ, իսկ պրոդուցենտ բջիջների կուլտուրաներում էական փոփոխություններ կատարվելու դեպքում, օրինակ՝ արտադրությունը արդյունաբերական մասշտաբի հասցնելու դեպքում, անհրաժեշտ է դրանք կրկին անցկացնել: Նշված փորձարկումների վերաբերյալ առաջարկությունները ներկայացված են 1-ին աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

Չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքի փորձարկումներին ներկայացվող պահանջները

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | In vitro փորձարկումներ | Փորձարկումներ՝ ռետրովիրուսների առկայության մասով\* | [[18]](#footnote-18)In vivo փորձարկումներ |
| CHO | Այո, ստացված չբաժնեծրարված բոլոր արտադրանքը\*\* | [[19]](#footnote-19)Ոչ | Ոչ |
| NS0 Sp2/0 | Այո, ստացված բոլոր բալք պատրաստուկները\*\* | Այո, 1 անգամ արտադրության տրված մասշտաբի համար | Ոչ |
| բջիջների բոլոր այլ գծերը | Այո, ստացված բոլոր բալք պատրաստուկները\*\* | Այո, 1 անգամ արտադրության տրված մասշտաբի համար | Այո, 1 անգամ արտադրության տրված մասշտաբի համար |

Նպատակահարմար է ներառել մկների մանր վիրուսների (MMV) մասով փորձարկումները, եթե բջիջների գծերն ընկալունակ են այդ վիրուսի նկատմամբ։

Չմշակված, չբաժնեծրարված նյութի համար փորձարկումներ մշակելիս անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել սույն գլխի 4.2.2 ենթաբաժնի համաձայն բջիջների կուլտիվացման ընթացքում օգտագործվող հումքի աղբյուրի եւ վիրուսային անվտանգությանը։ Եթե օգտագործվում է մարդկային կամ կենդանական ծագման հումք, օրինակ՝ ցուլի շիճուկ, ապա կարող է ի հայտ գալ լրացուցիչ հատուկ փորձարկումների անհրաժեշտություն։

4.2.4 Վիրուսային անվտանգության ապահովման մեթոդների վալիդացումը.

Մեթոդների վալիդացման նպատակներն են գործընթացի այն փուլերի բնութագրումը եւ գնահատումը, որոնք կարող են արդյունավետ համարվել վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) համար, ու վիրուսների (վիրուսային մասնիկների), օրինակ՝ էնդոգեն ռետրովիրուսային մասնիկների պարունակության նվազեցման ընդհանուր մեծության քանակական գնահատումը։ Յուրաքանչյուր դեպքում անհրաժեշտ է անհատական մոտեցում՝ հաշվի առնելով բջիջների գծի բնութագրերը, կենսաբանական ծագման հումքի օգտագործումը, ինչպես նաեւ գործընթացի այն փուլերի բնույթը, որոնք կարող են արդյունավետ լինել վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) գործում։

Վիրուսների մասով պորդուցենտ բջիջների գծի անմիջական փորձարկումների ծավալից անկախ՝ վիրուսների հայտնաբերման մեթոդիկաների սահմանափակման առնչությամբ պահպանվում է բջիջների անհայտ կոնտամինացիայի հնարավորությունն այն վիրուսով, որն ի սկզբանե առկա է եղել բջիջներում կամ պարունակվում է պորդուցենտ բջիջների կուլտիվացման ընթացքում օգտագործվող կենսաբանական ծագման նյութում։ Հետեւաբար, նույնիսկ եթե չի օգտագործվում կենսաբանական ծագման հումք եւ բջիջների գիծը ամբողջությամբ ստուգված է, ապա անհրաժեշտ է գնահատել վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) կարողությունը որոշելու նպատակով բոլոր հետազոտվող դեղապատրաստուկների մշակման հետագա փուլերը։

Վիրուսային անվտանգության ապահովման մեթոդների վալիդացումն անհրաժեշտ է իրականացնել կլինիկական հետազոտություններն սկսելուց առաջ։ Պոտենցիալ կոնտամինանտներ կարող են լինել թաղանթավոր եւ ոչ թաղանթավոր վիրուսները, եւ վիրուսային անվտանգության մասով հետազոտությունները պետք է ներառեն թե՛ թաղանթավոր, թե՛ ոչ թաղանթավոր վիրուսների, ցանկալի է պարվովիրուսների որոշումը։ Անհրաժեշտ է հաստատել, որ բոլոր վիրուսները կամ վիրուսային մասնիկները, որոնց առկայությունը չբաժնեծրարված հավաքված կազմում ակնհայտորեն հայտնի է եղել, արդյունավետորեն ինակտիվացվել կամ էլիմինացնել են արտադրանքի հետագա մշակման ընթացքում։ Սույն կանոնների 2-րդ գլխով նախատեսված 2-րդ իրավիճակում էնդոգեն ռետրովիրուսներ կամ ռետրովիրուսանման մասնիկներ պարունակելու դեպքում վիրուսների ինակտիվացումը (էլիմինացումը) վալիդացնելիս անհրաժեշտ է օգտագործել ռետրովիրուս՝ չբաժնեծրարված հավաքված կազմում առկա մասնիկներից ամբողջական մաքրումը հաստատելու համար։

Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման մասով հետազոտություններն անհրաժեշտ է իրականացնել սույն կանոնների 2-րդ գլխում նշված սկզբունքներին համապատասխան, սակայն միշտ չէ, որ պահանջվում է կայունության հաստատում (այսինքն՝ արտադրության գործընթացի ցուցանիշների ազդեցությունը վիրուսային ծանրաբեռնվածության վրա)։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել պատրաստուկի մաքրման՝ վիրուսային անվտանգության ապահովմանը նպաստող համապատասխան փուլերի նկարագրությունը։ Այս փուլերում պոտենցիալ վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) ընթացքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել պրոդուցենտ վիրուսների վիրուսային անվտանգությունը, օրինակ՝ էնդոգեն ռետրովիրուսային կոնտամինացիայի տեսակը եւ մակարդակը կամ արտադրության ընթացքում մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութերի օգտագործումը, ինչպես նաեւ կոնտամինացիայի հնարավոր մակարդակը։ Սույն կանոնների 4-րդ գլուխը նույնպես պարունակում է այդ հետազոտությունների մասին մանրամասն տեղեկատվություն։

Ցանկալի է հետազոտել վիրուսային անվտանգության ապահովման վրա արտադրության 1-ից ավելի փուլերի ազդեցությունը եւ գնահատել 2-ից ոչ պակաս օրթոգոնալ ընթացաշրջան։ Օրթոգոնալ (ուղղանկյուն) ընթացաշրջանները գործընթացի այն ընթացաշրջաններն են, որոնք բնութագրվում են վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) տարբեր մեխանիզմներով։ Արդյունավետության չափանիշները ներկայացված են սույն կանոնների 4-րդ գլխում։ Չկա արտադրության այն փուլերը հետազոտելու անհրաժեշտություն, որոնք չեն ենթադրում վիրուսային անվտանգության էական չափով ապահովում։

Վիրուսային անվտանգության ապահովման արդյունավետ փուլի վերարտադրելիությունը պետք է հաստատվի 2-ից ոչ պակաս անկախ փորձերով։

Վալիդացիոն հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է օգտագործել տեխնոլոգիական գործընթացի սահմանային պարամետրերը (վատթարագույն սցենար), եթե դրանք հայտնի են։ Սակայն մշակման ընթացքում նոր տեխնոլոգիական գործընթացի այդպիսի վատթարագույն սահմանային պարամետրեր կարող են չսահմանվել։ Այդպիսի դեպքերում հիմնավորված է ներկայացուցչական (մոդելային) պայմանների կիրառությունը տրված ռեժիմում արտադրողի կողմից արտադրության փաստացի գործընթացի իրականացումը հաստատելիս։

Հետեւյալ պայմանները նպաստում են նշված հետազոտությունների ծավալի կրճատմանը.

վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) մեկ կոնկրետ փուլի հետազոտությունը կարող է բավարար լինել, եթե այդ փուլի ընթացքում կարող է նկատվել վիրուսային ծանրաբեռնվածության արդյունավետ նվազեցում, ինչը պայմանավորված է վիրուսների լայն շրջանակով, այդ թվում՝ այնպիսի մանր ոչ թաղանթավոր վիրուսներ, ինչպիսիք պարվովիրուսներն են։ Սակայն 2-րդ իրավիճակին պատկանող բջիջների՝ ռետրովիրուսային մասնիկներից լիակատար մաքրումը հաստատելու համար սովորաբար անհրաժեշտ է անցկացնել արտադրության ավելի քան 1 փուլ.

անհրաժեշտ է հաշվի առնել արտադրության՝ կուլտիվացմանը հաջորդող կոնկրետ ընթացաշրջաններ օգտագործելու հարցում արտադրողի նախորդ փորձը։ Եթե արտադրողը արտադրության կատարելագործված եւ լավ բնութագրված գործընթացներ կիրառելու միջոցով մշակում է նմանատիպ պատրաստուկներ, ապա այդպիսի պատրաստուկների վիրուսային ծանրաբեռվածությունը նվազեցնելու վերաբերյալ տվյալները կարող են կիրառվել նոր պատրաստուկի նկատմամբ արտադրության համարժեք փուլում։

Որպես կանոն, արտադրության այդ փուլի վերաբերյալ տվյալներն օգտագործելու համար այն պետք է ենթարկվի հանգամանալից ստուգման՝ ներառյալ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցումն ապահովող արտադրության գործընթացի պարամետրերի մանրամասն ուսումնասիրությունը։ Եթե կոնկրետ փուլի վերաբերյալ առկա են տվյալներ, որոնք կարող են օգտագործվել մեկից ավելի պատրաստուկի համար, ապա յուրաքանչյուր դեպքում վիրուսային անվտանգության ապահովման արդյունավետությունը պետք է համադրելի լինի։ Այդ կոնկրետ փուլից առաջ նոր եւ արդեն ավելի վաղ արտադրված պատրաստուկի (պատրաստուկների) մշակումը պետք է իրականացվի նման ռազմավարության համաձայն։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել նոր պատրաստուկի արտադրության համար մշակողի ներքին տվյալների կիրառության հիմնավորումը, օրինակ՝ վիրուսային անվտանգությունն ապահովելու վերաբերյալ տվյալներին կարելի է հղում կատարել այն դեպքում, երբ այդ փուլին նախորդող փուլում ստացված միջանկյալ արտադրանքն ունի համադրելի կենսաքիմիական հատկություններ եւ նույնական մեթոդներով ենթարկվում է ստուգման։ Արտադրողը պետք է ներկայացնի արտադրության այն փուլի կրիտիկական վերլուծության արդյունքները, որի ընթացքում կիրառվելու են մշակողի ներքին տվյալները, եւ համապատասխան միջանկյալ արտադրանքի բաղադրությունը։ Այդ տեղեկությունները պետք է ներառեն, օրինակ՝ զտիչի տեսակը, զտիչի տեսակարար բեռնվածությունը, հոսքի արագությունը, ճնշումը եւ միջանկյալ արտադրանքի բաղադրությունը (վիրուսների զտիչների հարաբերակցությամբ) կամ աշտարակի չափերը՝ ներառյալ լցանյութի շերտի բարձրությունը, բեռնվածությունը, բուֆերային լուծույթի եւ արտադրության միջանկյալ արտադրանքի բաղադրությունը, ինչպես նաեւ քրոմատոգրման մեթոդների համար հոսքերի գծային արագությունը։ Բացի այդ, յուրաքանչյուր նոր պատրաստուկ կարող է ունենալ նախորդ պատրաստուկներում բացակայող բաղադրիչներ, այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է հաշվի առնել այդ պատրաստուկի համար սպեցիֆիկ բաղադրիչների պոտենցիալ ազդեցությունը։ Վերլուծությունը պետք է լիովին հաստատի եզրակացությունն այն մասին, որ արտադրության օգտագործվող փուլն երկու դեպքում էլ ունի վիրուսային կոնտամինանտներն ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) նույնանման կարողություն։ Եթե այդ փուլի համեմատությունը համոզիչ չէ կամ տվյալների բազան բավականաչափ համոզիչ չէ գործընթացի՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցնելու կարողության վրա պատրաստուկի միջնորդավորված ազդեցությունը բացառելու համար, ապա փուլի փաստացի արդյունավետությունը հաստատելու համար անհրաժեշտ է իրականացնել համապատասխան վիրուսով մեկ ցիկլից ոչ պակաս մշակում։ Եթե տեխնոլոգիական գործընթացի ցուցանիշներն ակնհայտորեն տարբերվում են, օրինակ՝ նույնանման սարքավորումներ օգտագործելիս ստացվել են քրոմատոգրման տարբեր պրոֆիլներ, ապա փուլը ենթակա է վալիդացման՝ նշված մեթոդիկային եւ սույն կանոնների 2-րդ գլխով նախատեսված սկզբունքներին համապատասխան։

Հրապարակված տվյալները կարող են օգտակար լինել փուլի՝ վիրուսները ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) հնարավորությունը որոշելու համար, ինչպես նաեւ նպաստել դրանց հիմքում ընկած մեխանիզմների ըմբռնմանը։ Սա դյուրացնում է վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման վրա ազդող առանցքային տեխնոլոգիական պարամետրերի ուսումնասիրությունը եւ վալիդացման ենթակա կոնկրետ փուլերում սահմանային ամենավատ արժեքների սահմանումը։ Ամեն դեպքում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման հրապարակված գործոնների կիրառությամբ կպահանջվի տեխնոլոգիական գործընթացների, միջանկյալ արտադրանքի համադրելիության ընդլայնված ձեւով հաստատում եւ երաշխավորում, որ արտադրության՝ պատրաստուկով միջնորդավորված գործոնները չեն ազդում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման վրա։ Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցումը կարող է պայմանավորված լինել տեխնոլոգիական տարբեր պարամետրերով եւ միջանկյալ արտադրանքի կոնկրետ բաղադրությամբ։ Ավելին, վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման տրված կարողությունը կարող է ընտրված վիրուսների համար սպեցիֆիկ լինել (օրինակ՝ քրոմատագրման մեթոդներ օգտագործելիս)։ Հենց այդ պատճառով պետք է հանգամանալից վերլուծել հրապարակված տվյալները։

Ինչ վերաբերում է մշակման վաղ փուլերում հետազոտվող դեղապատրաստուկների նկատմամբ մասնագիտացված աշտարակների եւ պատրաստուկի փոքր քանակով սերիաների օգտագործմանը, ապա աշտարակների հետագա օգտագործման եւ վերականգման մասով հատուկ հետազոտություններ, որպես կանոն, չեն պահանջվում։ Ամեն դեպքում հետազոտվող դեղապատրաստուկների արտադրության համար աշտարակների հետագա ինտենսիվ օգտագործման բոլոր դեպքերում այդ փաստն անհրաժեշտ է հաշվի առնել գործընթացի՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու կարողությունը հետազոտելիս։

Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման մեթոդների վերավալիդացում.

Նախորդ հետազոտություններում (օրինակ՝ I փուլի առաջին հետազոտության մեջ) օգտագործված հետազոտվող դեղապատրաստուկների վերաբերյալ տվյալները կարող են կիրառվել հետագա հետազոտություններում։ Սակայն հետազոտվող դեղապատրաստուկների մշակման ընթացքում կարող են էական փոփոխություններ կատարվել արտադրության գործընթացում, եւ այդ փոփոխությունները կարող են ուղղակիորեն կամ անուղղակիորեն իրենց ազդեցությունը թողնել (եթե այդ փոփոխությունները հաշվի չեն առնվել արտադրության փուլերը գնահատելիս) վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման կարողության վրա։ Հետեւաբար, եթե առկա տվյալները չեն արտացոլում առաջիկա կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող հետազոտվող դեղապատրաստուկների արտադրությունը, ապա կրկնակի գնահատումը մինչեւ հաջորդ կլինիկական հետազոտությունն սկսելը պետք է իրականացնել։ Կատարված փոփոխություններից անկախ՝ անհրաժեշտ է վերանայել վիրուսների ընտրությունը եւ անհրաժեշտության դեպքում ներմուծել լրացուցիչ վիրուսներ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցնելու գործընթացի հնարավորություններն ապահովելու համար։ Նույնիսկ եթե սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան երկարաձգած կլինիկական հետազոտությունների հետագա ընթացաշրջաններում (օրինակ՝ III փուլում) չի պահանջվում լրիվ վալիդացում, ապա արտադրողը պետք է հիմնավորի ընտրված մոտեցումը՝ հաշվի առնելով «մոդելային» վիրուսները եւ արտադրության գործընթացի փուլերի գնահատումը։ Սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան՝ անհրաժեշտ է վիրուսային անվտանգության լիամասշտաբ վալիդացիոն հետազոտություններ անցկացնել արտադրության եւ մաքրման վերջնական գործընթացի ստեղծումից հետո։

4.2.5. Վերլուծական մեթոդիկաների նկարագրությունը եւ ատեստավորումը

Ելանյութի եւ միջանկյալ արտադրանքի՝ վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների համար կամ գործընթացի՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու կարողությունը գնահատելիս կարող են օգտագործվել տարբեր վերլուծական մեթոդիկաներ։ Վիրուսների հայտնաբերման հետազոտությունների մեթոդները ներառում են բազմաթիվ ինդիկատորային բջիջների կուլտուրաների հիման վրա բջջախտածին էֆեկտի եւ արնակլանման (հեմադսորբցիայի) գնահատման վերաբերյալ in vitro փորձարկումների, in vivo փորձարկումների եւ օրինակ՝ ՊՇՌ կիրառելով վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների լայն շրջանակ։ Ռետրովիրուսների առկայության մասով փորձարկումներ անցկացնելու համար կարող են օգտագործվել տրանսմիսսիոն էլեկտրոնային միկրոսկոպիա (ՏԷՄ), բջիջների տարբեր գծերի օգտագործմամբ համատեղ կուլտիվացման մեթոդով վերլուծություն եւ հակադարձ տրանսկրիպտազի մասով հետազոտություններ (օրինակ՝ պատրաստուկի մեջ ուժեղացված հետադարձ տրանսկրիպտազ (PERT))։

Կլինիկական հետազոտությունների փուլից անկախ՝ անհրաժեշտ է հիմնավորել վիրուսների առկայությունը՝ ստուգելու համար օգտագործվող վերլուծական մեթոդիկաների (թե՛ որակական, թե՛ քանակական մեթոդների) պիտանիությունը։ Որպես կանոն, կիրառվում են սույն կանոնների 2-րդ գլխի 3.2 եւ 4-րդ ենթաբաժինները։ Դրա վերահսկողության համար օգտագործվող մեթոդի եւ եղանակի վերաբերյալ հստակ պատկերացում տալու համար անհրաժեշտ է բավականին մանրամասն նկարագրել վերլուծական մեթոդիկաները՝ ներառյալ ռեագենտները, վերահսկողությունը, փորձարկման ընթացակարգը եւ վալիդացման չափանիշները։ Դեղագրքային մեթոդիկաներ օգտագործելիս անհրաժեշտ է կատարել ճշգրիտ հղումներ։

Անհրաժեշտության դեպքում բջիջների բանկերի եւ այլ ելանյութերի համակարգերի որակավորման առնչությամբ, ինչպես նաեւ վիրուսների առկայության մասով չմշակված, չբաժնեծրարված նյութերի փորձարկումների համար անհաժեշտ է աղյուսակի ձեւով ներկայացնել վերլուծական մեթոդների որակավորման եւ (կամ) վալիդացման արդյունքների համառոտագիր (օրինակ՝ առանձնահատկության վերաբերյալ արժեքների արդյունքները, որոնք ստացվել են՝ կիրառելով դրական եւ բացասական վերահսկողությունը, զգայունությունը, քանակական որոշումը եւ հայտնաբերման սահմանը)։ Յուրաքանչյուր մեթոդի որակավորման վերաբերյալ ամբողջական հաշվետվությունը ներկայացնելու անհրաժեշտություն չկա, սակայն անհրաժեշտ է դրանք ձեռքի տակ ունենալ՝ անդամ պետությունների լիազորված մարմինների հարցման դեպքում ներկայացնելու համար։

Վիրուսային անվտանգությունը նվազեցնելու վերաբերյալ հետազոտություններում օգտագործվող լրացուցիչ վերլուծական մեթոդիկաների մասով անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկատվություն, որով հաստատվում է վիրուսային մասնիկների որոշման համար այդ մեթոդիկաների պիտանիությունը։ Տեղեկատվությունը պետք է ներառի, օրինակ, քանակական որոշման, առանձնահատկության, հետազոտության կազմում տարբերության, պատրաստուկի եւ բուֆերային լուծույթի վիրուսային վարակելիության, ինչպես նաեւ ցիտոտոքսիկության որոշման վրա բուֆերային լուծույթի (մատրիցաների) ազդեցության սահմանների գնահատման հետազոտությունների նկարագրությունը, որոնք կարող են ազդել ընտրված «մոդելային» վիրուսների՝ ինդիկատորային բջիջները վարակելու կարողության վրա։ Վիրուսաբանական փորձարկումների արդյունքների վիճակագրական գնահատման վերաբերյալ առաջարկությունները ներկայացված են սույն կանոնների 2-րդ գլխի թիվ 3 հավելվածում։ Հնարավորության դեպքում կարելի է ընդունել վիրուսների առկայության մասով ստուգում անցկացնող պայմանագրային լաբորատորիաների հաշվետվությունը։

4.3. Վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատումը

Պատրաստուկի վիրուսային անվտանգության վերաբերյալ տվյալներ ներկայացնելուց բացի, անհրաժեշտ է կլինիկական հետազոտության անցկացման թույլտվություն ստանալու մասին դիմումի հետ ներկայացնել վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատումը։ Անհրաժեշտ է հիմնական գործոններ համարել սույն գլխի 4.1 եւ 4.2.1-4.2.4 ենթաբաժիններում նշված գործոնները։ Սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան, անհրաժեշտ է հաշվի առնել վիրուսային կոնտամինանտների առկայության մասով բջիջների գծի եւ մարդկային ու կենդանական ծագման ամբողջ հումքի փորձարկումների արդյունքները, վիրուսային անվտանգության վալիդացումը եւ արտադրության գործընթացի համապատասխան փուլերում պատրաստուկի՝ վարակիչ վիրուսների բացակայության մասով ստուգումը։

Ռիսկի գնահատումը պետք է ներառի մեկ դեղաչափի մեջ ենթադրվող մասնիկների քանակի որոշումը սույն կանոնների 2-րդ գլխի թիվ 5 հավելվածին համապատասխան եւ պարունակի արտադրության գործընթացի բոլոր փուլերը։

Առանձին դեպքերում ընդհանուր ռիսկը գնահատելիս կլինիկական հետազոտություններում նպատակահարմար է դիտարկել այնպիսի կլինիկական պարամետրեր, ինչպիսիք են կիրառման ցուցումը, դեղաչափը, կիրառության հաճախությունը, այն անձանց թիվն են, որոնք կենթարկվեն էքսպոզիցիայի, հետազոտության տեւականությունը եւ պացիենտի իմունային կարգավիճակը։ Այդ համատեքստում անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն հանգամանքը, որ այդ պարամետրերից մի քանիսը կարող է փոփոխվել I, II եւ III ֆազերի միջեւ ընկած ժամանակահատվածում։ Կլինիկական պարամետրերը չպետք է դիտարկվեն որպես առաջնահերթ որոշումներ ընդունելու համար օգտագործվող պարամետրեր, սակայն դրանք կարելի է հաշվի առնել վիրուսային անվտանգության տեսանկյունից կլինիկական հետազոտությունների անցկացման թույլտվություն տալու մասին վերջնական որոշումներ կայացնելիս։

Յուրաքանչյուր իրավիճակ անհրաժեշտ է դիտարկել առանձին։

4.4. Հետազոտության ընթացքում վիրուսային անվտանգության կրկնակի գնահատումը

Հետազոտվող դեղապատրաստուկների փորձարկումների ընթացքում հաճախ կատարվում են տեխնոլոգիական փոփոխություններ, ավելին, դրանցից մի քանիսը կարող են ազդել վիրուսային անվտանգության ավելի վաղ որոշված գնահատականի վրա։ Հետազոտվող այն դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելու բոլոր դեպքերում, որի համար արդեն կատարվել է վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատում, արտադրողը պետք է արձանագրի կատարված բոլոր փոփոխությունները եւ դրանցից յուրաքանչյուրի համար ռիսկի վերագնահատման անհրաժեշտության մասին որոշում կայացնի։ Որոշ դեպքերում պարզ կլինի, որ փոփոխությունը չի ազդում վիրուսային անվտանգության ռիսկի գնահատման վրա։ Սակայն ակնհայտ ազդեցության կամ ելքի անորոշության դեպքում անհրաժեշտ է կատարել ռիսկի կրկնակի գնահատում եւ, անհրաժեշտության դեպքում, անցկացնել պատշաճ փորձագիտական հետազոտություններ։ Այդ դեպքերում անհրաժեշտ է հաշվի առնել վիրուսային անվտանգության բոլոր ասպեկտները։

Ինչ վերաբերում է փոփոխություններին, որոնք կարող են նվազեցնել վիրուսային անվտանգության հետազոտությունների վալիդացումը, ապա անհրաժեշտ է օգտվել սույն կանոնների 4.2.4 ենթաբաժնի «Վիրուսային անվտանգության նվազեցման մեթոդների վերավալիդացում» ենթաբաժնից։

4.5. Կլինիկական հետազոտության անցկացման թույլտվություն ստանալու համար փաստաթղթերի ձեւաչափը

Կլինիկական հետազոտության անցկացման թույլտվություն ստանալու համար դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել վիրուսային եւ ՏՍԷ անվտանգությանն առնչվող փաստաթղթեր պարունակող բաժին։ Բոլոր տվյալները պետք է ի մի բերվեն հիմնական դոսյեի մյուս բաժիններին հղումների նվազագույն քանակով, ինչը թույլ կտա կատարել դրանց միասնական գնահատումը։ Ամբողջական հաշվետվությունները՝ ներառյալ բջիջների գծերի փորձարկման եւ վիրուսային անվտանգության հետազոտության վերաբերյալ ելակետային տվյալները, անհրաժեշտ է ներկայացնել պահանջի առկայության դեպքում։ Ներկայացված տվյալների գնահատման ընթացքում անդամ պետությունների լիազորված մարմիններն իրավունք ունեն պահանջելու այդ հաշվետվությունները հետազոտվող դեղապատրաստուկների վիրուսային անվտանգության մասին ավելի ճշգրիտ եւ հստակ պատկերացում կազմելու համար։ Ելակետային տվյալները կարող են ներկայացվել պայմանագրային կամ մասնավոր լաբորատորիաների կողմից՝ կազմելով հաշվետվության մաս։ Եթե դիմումատուն օգտագործում է ավելի վաղ ստացված իր իսկ տվյալները (այսինքն՝ այլ պատրաստուկների վերաբերյալ տվյալները), ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել բավականաչափ տվյալներ, որոնք թույլ են տալիս գնահատել իր իսկ տվյալները եւ համոզվել նրանում, որ դրանք ճշգրիտ են կամ հիմնավորում են հետազոտվող դեղապատրաստուկի մշակումը։

Գլուխ 4. Վիրուսային անվտանգության ապահովման մեթոդների վալիդացումը. վիրուսների ինակտիվացման եւ վերացման մեթոդների վալիդացման մասով հետազոտությունների արդյունքների մշակումը, ձեւակերպումն ու մեկնաբանումը

1. Ներածություն

1.1. Սույն գլխում ուսումնասիրվում է կենսաբանական պատրաստուկների վիրուսային անվտանգության ապահովման մասով վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացման եւ վիրուսների վրա դրանց ազդեցության անհրաժեշտությունը։ Սույն գլխի նպատակներն են վալիդացիոն հետազոտության պլանավորման, այդ թվում՝ օգտագործվող վիրուսների ընտրության վերաբերյալ առաջարկությունները ներկայացնելը, եւ հատկապես գործընթացի այն փուլի վերաբերյալ ստացված տվյալների մեկնաբանությունը, որը կարող է արդյունավետ համարվել վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման համար:

1.2. Սույն գլխում ուսումնասիրվում է բժշկական կիրառության համար կենսաբանական դեղապատրաստուկների բոլոր կատեգորիաներից վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման ընթացակարգերի վալիդացումը՝ բացառությամբ վիրուսային կենդանի պատվաստանյութերի (այդ թվում՝ գենետիկական ճարտարագիտության կենդանի վեկտորների)): Ուսումնասիրվող պատրաստուկների տեսակները.

մարդկային կամ կենդանական ծագման բջիջների գծերը in vitro կուլտիվացնելիս ստացվող պատրաստուկներ,

in vivo կուլտիվացնելիս կամ մարդու կամ կենդանիների օրգաններից կամ հյուսվածքներից ստացվող պատրաստուկներ,

արյունից կամ մեզից կամ մարդու կամ կենդանիների այլ կենսաբանական հեղուկներից ստացվող պատրաստուկներ:

1.3. Վիրուսային կոնտամինացիայի ռիսկը բնորոշ է բոլոր այն կենսաբանական պատրաստուկներին, որոնց արտադրությունը ենթադրում է կենդանական կամ մարդկային ծագման նյութերի օգտագործում: Կենսաբանական պատրաստուկի վիրուսային կոնտամինացիան կարող է պայմանավորված լինել ելանյութով, օրինակ՝ կենդանական ծագման բջիջների բանկերով, մարդու արյամբ, մարդու կամ կենդանիների հյուսվածքներով, կողմնակի ագենտները կարող են ներմուծվել արտադրության գործընթաց, օրինակ՝ բջիջները կուլտիվացնելիս կենդանիների շիճուկներ օգտագործելու դեպքում:

1.4. Սույն գլխի 1.3 կետով նախատեսված վիրուսների փոխանցման հիմնական պատճառը ելանյութի կոնտամինացիան է: Կենսաբանական պատրաստուկի կոնտամինացիան կարող է տեղի ունենալ արտադրության գործընթացում վարակված նյութեր օգտագործելու դեպքում կամ օժանդակ նյութի միջոցով: Որոշ դեպքերում վիրուսը կարող է հայտնաբերվել պատրաստուկը շրջանառության մեջ դնելուց հետո մեկ տարի անց, քանի որ կոնտամինացիան տեղի է ունեցել վարակիչ ագենտների մասին բավարար գիտելիքներ ձեռք բերելուց առաջ (դեղին տենդի կանխարգելման համար պատվաստանյութը կարող է կոնտամինացվել թռչունների լեյկոզի վիրուսով, որը բնական ձեւով վարակում է հավի ձուն, եւ որպես կայունարար օգտագործվող մարդու շիճուկում պարունակվող հեպատիտ B վիրուսով, SV40 վիրուսը կարող է կոնտամինացնել պոլիոմիելիտի եւ գեղձահարուցչային վարակների կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութերը, որոնք արտադրվել են SV40 վիրուսի բնական շտեմարան հանդիսացող մակակա-ռեզուսներից վերցված երիկամների բջիջների առաջնային կուլտուրաների հիման վրա): Բացի այդ, մարդու պլազմայում պարունակվող վիրուսները, օրինակ՝ ՄԻԱՎ-ը եւ հեպատիտ C-ի վիրուսը կարող են կոնտամինացնել արյան պատրաստուկները:

1.5. Կենսաբանական դեղապատրաստուկների պոտենցիալ վիրուսային կոնտամինացիան վերահսկելու համար կարելի է օգտագործել երեք հիմնական փոխլրացնող մոտեցումներ.

ելանյութերի ընտրություն եւ հայտնաբերվող վիրուսների բացակայության մասով փորձարկում,

արտադրական գործընթացների՝ վիրուսներ ինակտիվացնելու կամ էլիմինացնելու կարողության փորձարկում,

արտադրության համապատասխան գործընթացներում հայտնաբերվող վիրուսների բացակայության մասով պատրաստուկի փորձարկում:

Մոտեցումներից եւ ոչ մեկը բավականաչափ երաշխիք չի տալիս, այդ պատճառով, դրան հասնելու համար անհրաժեշտ է օգտագործել դրանց համակցությունները:

1.6 Ելանյութերի փորձարկումը վիրուսային կոնտամինացիայի նվազեցման պարտադիր պայմանն է: Փորձարկումներով կարող են հայտնաբերվել մեկ կամ մի քանի կարգի վիրուս, սակայն առանձին փորձարկումներից ոչ մեկով հնարավոր չէ հաստատել բոլոր հայտնի վիրուսների բացակայությունը: Ավելին, դրական արդյունք ստանալու նպատակով ցանկացած վերլուծական համակարգով պահանջվում է որոշակի նվազագույն մակարդակի վիրուսային կոնտամինացիա, փորձարկումները նաեւ սահմանափակված են փորձանմուշների ընտրության ընթացքում կատարած վիճակագրական սխալանքով: Օրինակ, մարդու պլազմայում վիրուսային հեպատիտ C-ի մասով որոշ փորձարկումներով կարելի է չափել վարակի մարկերները, որոնք ի հայտ են գալիս վարակվելուց հետո որոշ ժամանակ անց: Համանման դատողություններն արդարացված են նաեւ դեղապատրաստուկների փորձարկման առնչությամբ:

1.7. Այս առումով կենսաբանական դեղապատրաստուկներում վարակիչ վիրուսների բացակայության հաստատումը շատ դեպքերում կատարվում է ոչ միայն դրանց առկայության մասով անմիջական փորձարկման հիման վրա, այլեւ արտադրության գործընթացի՝ դրանք էլիմինացնելու կամ ինակտիվացնելու կարողությունը հաստատելու միջոցով: Վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման գործընթացի վալիդացումը կարող է առանցքային դեր կատարել կենսաբանական պատրաստուկների անվտանգության սահմանման հարցում հատկապես ելանյութի եւ հումքի, օրինակ՝ պլազմայից ստացված պատրաստուկների՝ մարդու համար ախտածին վիրուսներով կոնտամինացիայի բարձր հավանականության դեպքում: Բացի այդ, քանի որ նախկինում որոշ դեպքերում տեղի է ունեցել կոնտամինացիա այնպիսի ագենտներով, որոնք հայտնի չեն եղել, եւ նույնիսկ կասկած չի եղել արտադրության պահին այդպիսի հնարավորության հետ կապված, արտադրության գործընթացի գնահատմամբ կարելի է որոշակիորեն համոզվել նրանում, որ վիրուսների (այդ թվում անհայտ վտանգավոր վիրուսների) լայն շրջանակ ենթարկվում է էլիմինացման:

1.8. Սույն գլխի նպատակն է նկարագրել վալիդացիոն հետազոտությունների եւ այն վիրուսաբանական մոտեցման իրականացման սկզբունքները, որոնք անհրաժեշտ են օգտագործել վիրուսային ծանրաբեռնվածության վալիդացիոն հետազոտություններ պլանավորելիս: Արտադրողները պետք է օգտագործեն սույն գլխում առկա կանոնները կոնկրետ պատրաստուկների առնչությամբ՝ հաշվի առնելով արտադրության ընթացքում կամ մաքրման ընթացակարգերում օգտագործվող ելանյութի եւ հումքի հատկությունները, ինչպես նաեւ ցանկացած այլ գործոն, որ կարող է ազդել անվտանգության այդ ասպեկտի վրա: Արտադրողները գրանցման դոսյեում պետք է բացատրեն եւ հիմնավորեն վիրուսները էլիմինացնելու գնահատման հետազոտություններում իրենց կողմից օգտագործված մոտեցումը:

2. Վիրուսային կոնտամինացիայի աղբյուրները

Կենսաբանական պատրաստուկների վիրուսային կոնտամինացիան կարող է պայմանավորված լինել հետեւյալով:

2.1. Ելանյութը կամ հումքը կարող է կոնտամինացվել վիրուսներով, որոնք վարակում են կենդանիների՝ ելանյութի կամ հումքի աղբյուր հանդիսացող տեսակը: Արյան մեջ կարող են առկա լինել տարբեր վիրուսներ, եւ մարդու արյան պլազմայից ստացված պատրաստուկների կիրառությունը հանգեցրել է հեպատիտ B եւ C, ՄԻԱՎ, B19 պարվովիրուսի վիրուսով եւ երբեմն հեպատիտ A վիրուսով վարակման: Մկան վիրուսները, որոնցից մի քանիսը ախտածին են մարդու համար, կարող են կոնտամինացնել մկան հիմբրիդոմաներ: Գենետիկ մանիպուլյացիա իրականացնելու համար նախատեսված բջիջների գծերը կարող են կոնտամինացվել վիրուսներով, ինչի առումով անհրաժեշտ է ուշադիր լինել դրանց ընտրության հարցում եւ հայտնաբերվող կողմնակի ագենտների բացակայության մասով փորձարկումներ անցկացնել դեռ գենետիկ մանիպուլյացիայից առաջ՝ բջիջների գծերի հետ աշխատանքը պատշաճ ձեւով սկսելու համար:

2.2. Բջիջները կարող են լինել գաղտնի (լատենտ) կամ կայուն վարակի, օրինակ՝ հերպեսի վիրուսի կամ ռետրովիրուսի աղբյուր, որոնք կարող են վիրուսային գենոմի ձեւով փոխանցվել ուղղահայաց՝ բջիջների մի սերունդից մյուսը եւ կարող են պարբերաբար արտահայտվել ինֆեկցիոն վիրուսի ձեւով:

2.3. Բջիջների արտադրական գծեր ստեղծելիս կարող են ներմուծվել կենդանիների այլ տեսակներին բնորոշ կոնտամինացնող վիրուս, օրինակ՝ մարդու՝ Էպշտեյն-Բար վիրուսով ձեւափոխված բջիջների լիմֆոբլաստոիդ գիծը, որն արտազատում է մոնոկլոնային հակամարմին, կարող է վարակվել մկան ռետրովիրուսով մկան միելոմային բջիջների հետ միաձուլվելուց հետո։

2.4. Կողմնակի վիրուսները կարող են ներմուծվել արտադրության գործընթացում կոնտամինացված կենդանական արտադրանք օգտագործելու դեպքում, օրինակ՝ ցուլի շիճուկ օգտագործելու հետեւանքով բջիջների կուլտուրաները կարող են կոնտամինացվել ցուլի վիրուսներով, կամ մկան մոնոկլոնային հակամարմինները, որոնք օգտագործվում են աֆինային քրոմատագրման մեջ, կարող են պատրաստուկը կոնտամինացնել մկան վիրուսներով:

2.5. Հնարավոր են կոնտամինացիայի այլ աղբյուրներ, օրինակ՝ արտադրական անձնակազմը կամ ոչ կենսաբանական ծագման հումքը:

3. Վալիդացման գործընթացը

3.1 Վիրուսներից մաքրման մասով վալիդացիոն հետազոտությունների նպատակը ներառում է հետեւյալը.

հաստատում այն բանի, որ արտադրության գործընթացը արդյունավետորեն ինակտիվացնում եւ (կամ) էլիմինացում է ելանյութերը կամ հումքը կոնտամինացնելու իրենց կարողությամբ հայտնի վիրուսները կամ ենթադրաբար այդպիսի հատկություններ ունեցող վիրուսները,

անուղղակի հաստատումն այն բանի, որ արտադրության գործընթացը կարող է ինակտիվացնել եւ (կամ) էլիմինացնել նոր կամ չնախատեսված վիրուսները:

Դրան հասնում են արտադրության տարբեր փուլերում գտնվող նյութերին վիրուսի կանխամտածված ավելացման (spiking) եւ հետագա փուլերում դրա ինակտիվացման կամ էլիմինացման մակարդակի չափման հիման վրա: Այս մոտեցումը թույլ է տալիս որոշել արտադրության այն փուլերը, որոնք արդյունավետ են վարակիչ վիրուսի պարունակության նվազեցումն ապահովելու հարցում. այն բնութագրում է գործընթացի՝ կոնտամինացնող վիրուսների վարակելիությունը նվազեցնելու ընդհանուր կարողությունը:

3.2. Համապատասխան փուլում նյութերի անմիջական փորձարկման նման վիրուսների վալիդացիոն հետազոտություններն ազդում են պատրաստուկի վիրուսաբանական անվտանգության ապահովման վրա: Դրա հետ համատեղ անհրաժեշտ է բոլոր վալիդացիոն հետազոտությունները դիտարկել որպես գործընթացի իրական հնարավորությունների ինչ-որ չափով մոտավոր գնահատական, քանի որ արտադրության գործընթացի կատարյալ վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացումը կարող է բարդ լինել մեկ թվով բարդ փոփոխականներ ներմուծելու հետ կապված: Արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ընթացակարգում կամ օգտագործվող վիրուսի կոնկրետ լաբորատոր շտամում նույնիսկ աննշան ձեւափոխությունները կարող են էական ազդեցություն ունենալ վիրուսների էլիմինացման եւ ինակտիվացման վրա։

3.3. Եթե ելանյութը կամ հումքը բավականաչափ բնութագրված չէ, օրինակ՝ մարդու կամ կենդանիների արյունը, հյուսվածքը կամ օրգանները, կամ եթե բջիջների կուլտիվացումը իրականացվել է in vivo պայմաններում, ապա մեծանում է վիրուսային կոնտամինացիայի հավանականությունը, հետեւաբար, արտադրության գործընթացը, որպես կանոն, պետք է ներառի վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման մեկ կամ մի քանի արդյունավետ փուլ: Պլազմայից ստացված պատրաստուկներն առանձնակի կասկածներ են առաջացնում՝ կապված վիրուսային անվտանգության հետ:

3.4. Ենթադրվում է, որ եթե ելանյութը (օրինակ՝ բջիջների լիովին բնութագրված բանկը) նվազագույն չափով վիրուսաբանական ռիսկ է ներկայացնում, ապա մաքրման գործընթացը, որպես կանոն, չի ներառում վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման հատուկ փուլ, եւ համարվում է, որ մաքրման վալիդացված գործընթացն ապահովում է վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման բավարար մակարդակ։ Առկա կլինիկական փորձով չի հայտնաբերվել այդ մոտեցման որեւէ թերություն։ Ամեն դեպքում մոնոկլոնային հակամարմինների (ՄկՀՄ) որոշ արտադրողներ արտադրության գործընթացում օգտագործում են վիրուսների ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման հատուկ փուլեր, քանի որ մկնային ծագման ՄկՀՄ-ի բջիջների պրոդուցենտ գծերը անջատում են տարբեր քանակով պոտենցիալ վարակիչ ռետրովիրուսներ։

3.5. Հարկավոր է հիշել, որ բջիջների կուլտուրաների համակարգերին հատուկ է վիրուսների ռեպլիկացիային օժանդակելը։ Այս առումով, չնայած բջիջների բանկի լավ բնութագրված լինելու հանգամանքին, պահպանվում է վիրուսային կոնտամինացիայի ռիսկը, առկա են հաղորդումներ կողմնակի վիրուսներով կոնտամինացիայի եզակի դեպքերի մասին։

3.6. Պահանջվող վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացման հիմնավորումը եւ դրանց ծավալը կախված են արտադրության գործընթացից եւ պատրաստուկի տեսակից (օրինակ՝ ելանյութի աղբյուր հանդիսացող կենդանիների տեսակից, ելանյութի եւ հումքի տարբերության մակարդակից, ակտիվ արտադրանքի կայունությունից եւ այլն)։ Հետազոտությունների բավարար լինելը կորոշվի անհատական կարգով։

4. Վալիդացման համար վիրուսների ընտրությունը.

4.1. Վալիդացման համար նախատեսված վիրուսները նախ եւ առաջ պետք է իրենց բնույթով հնարավորինս մոտ լինեն այն վիրուսներին, որոնք կարող են կոնտամինացնել պատրաստուկը, եւ երկրորդ, ունեն ֆիզիկաքիմիական հատկությունների հնարավորինս լայն շրջանակ համակարգի՝ վիրուսները էլիմինացնելու կարողությունն ընդհանուր առմամբ որոշելու համար։

4.2. Վալիդացիոն հետազոտությունների մեծ մասում օգտագործվում են վիրուսների շտամեր, որոնք հեշտ է ստանալ եւ քանակապես որոշել։ Վիրուսների տարբեր լաբորատոր շտամեր կարող են ունենալ միմյանցից, ինչպես նաեւ բնական պայմաններում հանդիպող վիրուսներից տարբերվող հատկություններ։ Հետեւաբար, վալիդացիոն հետազոտություններում օգտագործված ցանկացած վիրուս փաստացի «մոդելային» վիրուս է։ Արտադրողը պետք է հիմնավորի վիրուսների ընտրությունը սույն գլխում նշված վալիդացիոն հետազոտությունների նպատակներին եւ սկզբունքներին համապատասխան։ Այն դեպքում, երբ երկու նման վիրուս կարելի է օգտագործել վալիդացիոն հետազոտությունների համար, հնարավոր կոնտամինանտների հետ նրանց շատ մեծ նմանության կամ նրանց հատկությունների նմանության պատճառով անհրաժեշտ է օգտագործել ավելի դիմակայուն (ռեզիստենտ) վիրուս, եթե այլ բան պատճառաբանված չէ։

4.3. Վիրուսների ընտրության օրինակներ։

Մարդու պլազմայից ստացված՝ մակարդելիության գործոնների խտանյութերը ենթարկվել են ՄԻԱՎ-ի կոնտամինացման։ Այս առումով նման նյութերի արտադրությունն անհրաժեշտ է գնահատել վիրուսներից մաքրման գործընթացի՝ վարակիչ ՄԻԱՎ-ը ինակտիվացնելու եւ (կամ) էլիմինացնելու կարողության հիման վրա։

Կրծողներից ստացված բջիջների գծերը, որպես կանոն, պարունակում են էնդոգեն ռետրովիրուսի մասնիկներ կամ ռետրովիրուսանման մասնիկներ, որոնք կարող են լինել վարակիչ (С-տիպի մասնիկներ) կամ ոչ վարակիչ (A-տիպի մասնիկներ)։ Եթե ելանյութը կամ հումքն ստանում են կրծողների բջիջների գծերից, արտադրության գծերն անհրաժեշտ է գնահատել մկների մոտ ազգակցական լաբորատոր ռետրովիրուսներից մեկն ինակտիվացնելու եւ (կամ) էլիմինացնելու նրա կարողությունը։

Գործընթացի՝ վիրուսային վարակելիությունը էլիմինացնելու ընդհանուր կարողությունը գնահատելու համար օգտագործվող ֆիզիկաքիմիական հատկությունների լայն շրջանակ ունեցող վիրուսների օրինակներ են հետեւյալը.

SV40, կենդանիների պոլիովիրուս եւ պարվովիրուս՝ որպես ոչ մեծ ոչ թաղանթավոր վիրուսներ,

պարագրիպ կամ մկների ռետրովիրուս՝ որպես խոշոր թաղանթավոր ՌՆԹ-վիրուսներ,

հեպեսվիրուս՝ որպես խոշոր ԴՆԹ-վիրուս։

Նախորդ վալիդացիոն հետազոտություններում օգտագործված վիրուսների օրինակները ներկայացված են աղյուսակում։

Աղյուսակ

Վիրուսների մասով վալիդացիոն հետազոտություններում օգտագործված վիրուսների օրինակներ

| Վիրուս | Ընտանիք | Ցեղ | Բնական տեր | Գենոմ | Թաղանթ | Չափ (նմ) | Ձեւ | Ֆիզիկաքիմիական մշակման նկատմամբ դիմադրողականությունը |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Բշտային ստոմատիտի վիրուս | ռաբդովիրուսներ | վեզիկուլովիրուս | ձի, կով | ՌՆԹ | այո | 70x150 | գնդակ | ցածր |
| Պարագրիպի վիրուս | պարամիքսովիրուսներ | պարամիքսովիրուս | տարբեր | ՌՆԹ | այո | 100-200 | պլեոսֆերա | ցածր |
| Մարդու իմունային անբավարարության վիրուս | ռետրովիրուսներ | լենտիվիրուս | մարդ | ՌՆԹ | այո | 80-100 | գնդաձեւ | ցածր |
| Մկների լեյկոզի վիրուս | ռետրովիրուսներ | C տիպի օնկովիրուս | մուկ | ՌՆԹ | այո | 80-110 | գնդաձեւ | ցածր |
| Սինդբիս վիրուս | տոգավիրուսներ | ալֆավիրուս | մարդ | ՌՆԹ | այո | 60-70 | գնդաձեւ | ցածր |
| Ցուլի վիրուսային դիարեայի վիրուս | տոգավիրուսներ | պեստիվիրուս | կով | ՌՆԹ | այո | 50-70 | պլեոսֆերա | ցածր |
| Կեղծ կատաղության վիրուս | հերպեսվիրուսներ | Վարիցելովիրուս (ջրծաղկի վիրուս) | խոզ | ԴՆԹ | այո | 120-200 | գնդաձեւ | միջին |
| 1 տիպի պոլիոմելիետի վիրուս | պիկորնավիրուսներ | էնտերովիրուս | մարդ | ՌՆԹ | ոչ | 25-30 | իկոսաէդրային | միջին |
| Էնցեֆալոմիոկարդիտի վիրուս | պիկորնավիրուսներ | կարդիովիրուս | մուկ | ՌՆԹ | ոչ | 25-30 | իկոսաէդրային | միջին |
| Ռեովիրուս 3 | ռեովիրուսներ | օրտոռեովիրուս | տարբեր | ՌՆԹ | ոչ | 60-80 | գնդաձեւ | միջին |
| Հեպատիտ A | պիկորնավիրուսներ | Հեպատովիրուս (հեպատիտի վիրուս) | մարդ | ՌՆԹ | ոչ | 25-30 | իկոսաէդրային | բարձր |
| SV40 | պապովավիրուսներ | պոլիոմավիրուս | կապիկ | ԴՆԹ | ոչ | 40-50 | իկոսաէդրային | շատ բարձր |
| Պարվովիրուսներ(շների, խոզերի) | պարվովիրուսներ | պարվովիրուս | շուն, խոզ | ԴՆԹ | ոչ | 18-24 | իկոսաէդրային | շատ բարձր |

Տվյալ աղյուսակը պարունակում է վալիդացիոն հետազոտություններում օգտագործված վիրուսների ոչ ամբողջական ցանկը։ Հետեւաբար, պարտադիր չէ օգտագործել աղյուսակում նշված վիրուսները։ Արտադրողներին առաջարկվում է օգտագործել նաեւ այլ վիրուսներ հատկապես այն դեպքում, երբ դրանք առավել պիտանի են արտադրական կոնկրետ գործընթացների համար։

4.4. Անհրաժեշտ է տրամադրության տակ ունենալ օգտագործվող վիրուսների վարակելիության քանակական որոշման արդյունավետ, զգայուն եւ վստահելի մեթոդ: Նախընտրելի է օգտագործել վիրուսներ, որոնք կարելի է ստանալ բարձր տիտրով, սակայն դա միշտ չէ, որ հնարավոր է։

4.5. Այն պատրաստուկները, որոնք ստացվում են ոչխարի, այծի եւ ցուլի հյուսվածքներից, կարող են աղտոտված լինել տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպատիայի այնպիսի ագենտներով, ինչպիսիք սկրեյպի հարուցիչներն են, որոնք կուտակվում են կենտրոնական նյարդային համակարգում եւ լիմֆոիդ հյուսվածքներում: Այդ ագենտների առնչությամբ ցուցումները բերված են Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող Միության դեղագրքում եւ սույն կանոնների առանձին գլխում:

5. Վալիդացիոն հետազոտությունների դիզայնը

5.1. Վալիդացիոն հետազոտությունները ենթադրում են արտադրության տարբեր փուլերում վիրուսների միտումնավոր ավելացում եւ դրանց էլիմինացման (ինակտիվացման) աստիճանի չափում արտադրության հետագա հատուկ փուլի կամ փուլերի ընթացքում: Պարտադիր չէ վալիդացնել արտադրության գործընթացի յուրաքանչյուր հատուկ փուլ: Վալիդացիոն հետազոտության առարկա պետք է դարձնել միայն այն փուլերը, որոնք, ամենայն հավանականությամբ, ներդրում կունենան վիրուսի էլիմինացման (ինակտիվացման) գործընթացում:

5.2. Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններով չի թույլատրվում արտադրական տեխնոլոգիական գծերում որեւէ վիրուսի միտումնավոր ներմուծումը: Այս առնչությամբ վալիդացում անհրաժեշտ է իրականացնել վիրուսաբանական աշխատանքների համար նախատեսված հատուկ լաբորատոր սարքավորումներով տեխնոլոգիական գծի ապախոշորացված (նվազեցված) տարբերակում, դրանով պետք է զբաղվի վիրուսաբանությամբ եւ արդյունաբերական կենսաինժեներիա գծով աշխատանքային փորձ ունեցող անձնակազմը: Հետազոտությունները պետք է անցկացնել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության լաբորատոր գործունեության պատշաճ կանոններին համապատասխան:

5.3. Պատրաստուկի վիրուսային անվտանգության գնահատման նպատակներով ապախոշորացված համակարգով ստացված արդյունքների ընդունման համար պարտադիր պայման է համարվում մոդելային եւ լիամասշտաբ ընթացակարգերի համադրելիությունը: Այս առնչությամբ անհրաժեշտ է հաստատել ապախոշորացման վալիդությունը գործընթացի այնպիսի պարամետրերի համեմատության եղանակով, ինչպիսիք են pH-ը, ջերմաստիճանը, սպիտակուցի եւ այլ բաղադրիչների խտությունը, ռեակցիայի ժամանակը, սյունակաթսայի բարձրությունը, հոսքի գծային արագությունը, բարձրության նկատմամբ հոսքի արագության հարաբերությունը, ողողման պրոֆիլի եւ փուլի (օրինակ՝ ելքի, հավասարակշռության, սպեցիֆիկ ակտիվության, բաղադրության) արդյունավետությունը: Անխուսափելի շեղումներն անհրաժեշտ է վերլուծել արդյունքների վրա դրանց ունեցած պոտենցիալ ազդեցության տեսանկյունից։

5.4. Հնարավորության սահմանում պետք է ցույց տալ, թե որ պրեցեսի հաշվին է ձեռք բերվում վիրուսային վարակելիության նվազեցումը (վիրուսի ինակտիվացում կամ վիրուսային մասնիկների էլիմինացում): Դա կարելի է անել նվազեցման կինետիկայի սահմանման եւ (կամ) վիրուսային ծանրաբեռնվածության հավասարակշռման միջոցով՝ ըստ հանգամանքների. Վիրուսային վարակելիությունը նվազեցնող գործընթացը պոտենցիալ կերպով ավելի հեշտ է մոդելավորել, քան մասնիկների էլիմինացումը ապահովող գործընթացները: Անհրաժեշտ է հետազոտել ինակտիվացման կինետիկան վիրուսի ինակտիվացման փուլում եւ նկարագրել այն հաշվետվությունների մեջ աղյուսակային ու գրաֆիկական ձեւաչափով: Եթե չափազանց արագ ինակտիվացումը թույլ չի տալիս արտահայտել վիրուսային ծանրաբեռնվածության կինետիկան՝ գործընթացի պայմանների նկարագրության եւ գրանցման միջոցով, ապա անհրաժեշտ է իրականացնել լրացուցիչ հետազոտություններ՝ ապացուցելու համար, որ վարակելիությունն իրականում նվազել է ինակտիվացման հաշվին: Այսպես, անհրաժեշտ է ներմուծել պատշաճ հսկողության միջոցներ, որոնք ուղղված են ներմուծված վիրուսի նմուշի կամ մատրիցի հնարավոր աղավաղող ազդեցությունը քանակական որոշման մեթոդիկայի վրա հայտնաբերելուն, որի միջոցով որոշվում է հայտնաբերման սահմանը:

5.5. Անհրաժեշտ է հետազոտել արտադրական պարամետրերը, որոնք ազդում են վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) արդյունավետության վրա՝ արտադրության տվյալ փուլի օգնությամբ եւ ներկայացնել արդյունքներ, որոնք կիրառվել են վիրուսային ծանրաբեռնվածության պարունակության ներարտադրական սահմանները որոշելու համար: Կրիտիկական պարամետրերին վերաբերում են՝

այնպիսի մեխանիկական պարամետրերը, ինչպիսիք են հոսքի արագությունը, տեղաշարժվելու արագությունը, աշտարակի չափերը, աշտարակի կրկնակի կիրառությունը եւ այլն,

այնպիսի ֆիզիկաքիմիական պարամետրեր, ինչպիսիք են սպիտակուցի բաղադրությունը, pH-ը, ջերմաստիճանը, խոնավության բաղադրությունը եւ այլն:

5.6. Այն հակամարմինները, որոնք պարունակում են սկզբնային նյութ, կարող են ազդել վիրուսի վարքի վրա՝ բաժանման եւ ինակտիվացման փուլում: Վալիդացիոն հետազոտություններում պետք է հաշվի առնել տվյալ հանգամանքը:

5.7. Վիրուսային ծանրաբեռնվածության ձեռք բերվող լոգ-նվազեցման վալիդությունը սահմանվում է ներարտադրական սահմանները որոշելու համար օգտագործվող գործընթացի կրիտիկական պարամետրերի տատանվողականության ազդեցությամբ:

5.8. Նման եւ նույն գործընթացների՝ վիրուսներն ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) ունակության շուրջ հրատարակված աշխատանքները կարող են հնարավորություն ստեղծել հայտնաբերել ամենաարդյունավետ փուլերը: Այնուամենայնիվ, վալիդացիոն հետազոտություններին բնորոշ փոփոխականությունը նշանակում է, որ վալիդացման մասին տվյալները պետք է հիմնվեն փորձարարական այն հետազոտությունների վրա, որոնք ներկայացվել են դիմումատուի կողմից, ինչը պայմանավորված է գործընթացը, օգտագործվող վիրուսների ընտրությունը մոդելավորելու եւ լաբորատոր մասշտաբներով լիամասշտաբ արտադրության պարամետրերի սահմանման անհրաժեշտությամբ:

5.9. Հետազոտման ենթակա արտադրական փուլում վիրուսի ելանյութերի մեջ ավելացված քանակությունը պետք է լինի հնարավորինս շատ, որպեսզի հնարավոր լինի սահմանել արտադրական փուլի՝ վիրուսները պատշաճ կերպով ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) կարողությունը: Այնուամենայնիվ, ավելացված վիրուսի քանակությունը չպետք է էականորեն խախտի արտադրվող նյութի կազմը (ավելացվող վիրուսի քանակությունը սովորաբար կազմում է 10%-ից պակաս): Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման հաշվարկված գործոնները պետք է հիմնվեն վիրուսի այն քանակության վրա, որը հնարավոր է հայտնաբերել ելանյութի մեջ՝ դրա մեջ վիրուս ավելացնելուց հետո, եւ ոչ թե նյութի մեջ ավելացված վիրուսի նախնական քանակությամբ:

5.10. Մոդելային գիտափորձերի նմուշներից վերցված վիրուսը հնարավորության սահմանում պետք է տիտրել առանց հետագա մանիպուլացման, ինչպիսին օրինակ՝ գերզտումն է: Եթե հնարավոր չէ խուսափել հետագա մշակումից (օրինակ՝ արգելակիչների կամ թունավոր նյութերի հեռացումից), կամ եթե անհրաժեշտ է պահել, որպեսզի ապահովվի բոլոր նմուշների միաժամանակյա տիտրումը, ապա անհրաժեշտ է կիրառել պատշաճ հսկողության միջոցներ՝ նպատակ ունենալով սահմանելու, թե ինչ ազդեցություն են թողնում այդ ընթացակարգերը հետազոտության արդյունքների վրա: Հայտնաբերման համակարգի վրա նմուշի ազդեցությունը, այդ թվում՝ տոքսիկ էֆեկտները պետք է ամրագրել փաստաթղթերով, քանի որ նմուշներն ազդում են հայտնաբերման սահմանների վրա:

5.11. Վարակելիության քանակական սահմանումը պետք է իրականացնել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոններով սահմանված սկզբունքներին համապատասխան. դրանք կարող են ներառել թիթեղիների առաջացումը, ցիտոպատիկ այլ էֆեկտների հայտնաբերումը, ինչպիսիք են օրինակ՝ սինցիտիան (բջիջների զանգվածը) կամ օջախը, վերջնակետերով տիտրումը (օրինակ՝ TCID50-ի սահմանման մեթոդիկա), վիրուսագին ագենտների սինթեզի հայտնաբերումը եւ այլ մեթոդներ: Արդյունքի վիճակագրական պատշաճ ճշտություն ապահովելու համար մեթոդը պետք է լինի բավականին զգայուն եւ վերարտադրելի, եւ պետք է իրականացվի բավարար անգամ եւ հսկողության միջոցների կիրառմամբ՝ սույն գլխի թիվ 1 հավելվածին համապատասխան:

5.12. Նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացիան մեթոդները (օրինակ՝ ՊՇՌ) համարվում են վիրուսային գենոմների բացահայտման համար բարձր զգայունություն ունեցող մոտեցում. դրանք կարող են հայտնաբերել այնպիսի վիրուսներ, ինչպիսիք հեպատիտ B-ն եւ C-ն են, որոնք չեն աճում բջիջների կուլտուրաների վրա: Այնուամենայնիվ, նման տեխնոլոգիայի կարեւոր սահմանափակում է գենոմի ամպլիֆիկացիան մեթոդով ինակտիվացված վիրուսի հայտնաբերումը, ինչը կարող է նվազեցնել վիրուսային ինակտիվացիայի մակարդակը, որը ձեռք է բերվել պոտենցիալ կերպով արդյունավետ գործընթացի օգնությամբ: ՊՇՌ-ին հատուկ է հետազոտական գործընթացներում բարձր զգայունությունը՝ կախված վիրուսների էլիմինացումից: Այս տեխնոլոգիայի կիրառման հիմնական դժվարություններ են քվանտիֆիկացիան, ստանդարտացումը, որակի հսկողությունը եւ արդյունքների մեկնաբանումը: Անհրաժեշտ է միանշանակ վալիդացնել եւ ստանդարտացնել ՊՇՌ-ի մեթոդիկաները՝ նախքան վալիդացման գործընթացում դրանց ներդնելը, անհրաժեշտ է չափազանց մեծ զգուշավորություն դրսեւորել ինչպես դրական, այնպես էլ բացասական արդյունքների մեկնաբանման ժամանակ:

5.13. Անհրաժեշտ է ապահովել ցանկացած վիրուսի պատշաճ ոչնչացումը, որը պոտենցիալ կերպով կարող է պահպանված լինել համակարգում՝ նախքան այդ համակարգի կրկնակի օգտագործումը (օրինակ՝ աշտարակների մաքրման միջոցով եւ այլն):

6. Տվյալների մեկնաբանություն

6.1. Վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլի արդյունավետությունը սահմանելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել գործոնների համադրությունը: Բացառապես վիրուսի ինակտիվացման (էլիմինացման) քանակության հիմքով փուլի գնահատումը կարող է պատճառ հանդիսանալ այն սխալ եզրակացության համար, որ վիրուսների պարունակության նվազեցման որոշակի մակարդակ ապահովող գործընթացը կհանգեցնի անվտանգ պատրաստուկի ստացմանը: Հետեւյալ գործոններն ազդում են վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլի արդյունավետության վրա, ուստի յուրաքանչյուր դեպքի համար անհրաժեշտ է դա մանրամասն գնահատել.

փորձարկվող վիրուսների օգտագործման ճշտությունը՝ սույն գլխի 4-րդ բաժնին համապատասխան,

վալիդացիոն հետազոտությունների դիզայնը՝ սույն գլխի 5-րդ բաժնին համապատասխան,

վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման ձեռք բերված արժեքը (lg): Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնները, որոնք հավասար են 4,0 lg-ին կամ գերազանցում են այն, վկայում են հետազոտության ենթակա փորձարկվող կոնկրետ վիրուսի միանշանակ ազդեցության մասին: Սրա հետ մեկտեղ պետք է նշել, որ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման քանակական արժեքը չի կարելի կիրառել որպես փուլի արդյունավետության միակ, բացարձակ չափ,

ինակտիվացման կինետիկան, որը ցույց է տալիս, թե նվազեցման չափվող լոգ-գործոնն արդյոք պահպանողական (կայուն) գնահատական է: Վիրուսների ինակտիվացիան, որպես կանոն, առաջին կարգի պարզ ռեակցիա չէ, սովորաբար այն բաղկացած է լինում արագ տեւող սկզբնական ֆազից, որին հաջորդում է դանդաղ ֆազը: Ինակտիվացման արագության էական նվազեցումը ժամանակի հետ կարող է վկայել ինակտիվացված ագենտի արդյունավետության նվազման մասին կամ այն մասին, որ վիրուսների մնացած պարունակությունը դիմակայուն է ինակտիվացնող ագենտի նկատմամբ, իսկ դա նշանակում է, որ փուլը ոչ բարձր արդյունավետություն ունի, եւ ոչ էլ դիմակայուն է,

ինակտիվացման (էլիմինացման) բնույթը եւ վիրուսների միայն որոշակի դասերի նկատմամբ դրա սելեկտիվությունը: Վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) գործընթացի փուլը կարող է բարձր արդյունավետություն ունենալ որոշակի վիրուսների նկատմամբ եւ արդյունավետ չլինել այլ վիրուսների նկատմամբ (օրինակ՝ Լ/Դ-ի մշակումը արդյունավետ է թաղանթավոր, բայց ոչ՝ ոչ թաղանթավոր վիրուսների դեմ),

վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) գործընթացի ենթարկվածությունը պարամետրերի փոքր վարիացիաներին՝ կարող է ազդել փուլի պիտանելիության մակարդակի վրա,

քանակական որոշման մեթոդիկաների զգայունության սահմանները: Վերոնշյալ գործոնների ընդհանուր գնահատականի հիման վրա որոշում է կայացվում այն մասին, թե տվյալ փուլը արդյունավետ է, որոշակի արդյունավետություն ունի կամ վիրուսների ինկատիվացման (էլիմինացման) ունակության առումով արդյունավետ չէ:

6.2. Վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) գործընթացի առանձին փուլի արդյունավետության մասին տվյալների մեկնաբանության առանձին տարբերակները սահմանվում են հետեւյալ պայմաններով`

եթե գործընթացի փուլ ներմուծված է 6,0 lg վիրուս եւ ներմուծված քանակության մեջ հայտնաբերվել է 4,0 lg վիրուս, ապա այդ փուլը չի կարելի համարել արդյունավետ, չնայած այն կարող է ներդրում ունենալ ընդհանուր էլիմինացման գործում,

եթե գործընթացի փուլ ներմուծված է 6,0 lg վիրուս, բայց պատրաստուկի ցիտոքսիկության հետեւանքով մեթոդիկայի զգայունության սահմանը պատրաստուկում կազմում է վիրուսի 4,0 lg, ապա հաստատվում է միայն 2,0 lg վիրուսի էլիմինացում, իսկ փուլը համարվում է արդյունավետ: Գործընթացի փուլը փաստացիորեն ունակ է էլիմինացնելու առավել մեծ քանակությամբ վիրուս, ինչը կարելի է հաստատել փորձարկման մեկ այլ դիզայնի միջոցով,

եթե գործընթացի փուլ ներմուծված է 6,0 lg վիրուս եւ ներմուծված քանակության մեջ հայտնաբերվել է 2,0 lg վիրուս, ապա էլիմինացել է վիրուսի զգալի քանակություն: Այդ պատրաստուկը չի համարվում վիրուսոլոգիական տեսանկյունից մանրէազերծ: Այնուամենայնիվ, եթե վիրուսի պարունակության նման նվազեցումը վերարտադրելի է եւ դրա վրա չեն ազդում փոփոխական գործընթացներ, ապա այդ գործընթացը ունի որոշակի արդյունավետություն: Այն ներդրում ունի վիրուսային ծանրաբեռնվածության ընդհանուր նվազեցման մեջ եւ կարող է համարվել որպես մի գործընթաց, որը նվազեցնում է վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը:

Եթե գործընթացի փուլ ներմուծվել է 6,0 lg վիրուս եւ վիրուսը չի հայտնաբերվում պատրաստուկում զգայունության սահմանում, որը հավասար է վիրուսի 2,0 lg-ին, ապա հաստատվում է վիրուսի էլիմինացման մոտավորապես 4,0 lg մակարդակ: Այս ցուցանիշը համարվում է էական, իսկ գործընթացը փաստացիորեն կարող է երաշխավորել առավել շատ քանակության վիրուսի էլիմինացում, ինչը կարող է սահմանվել քանակական հետազոտությամբ կամ հայտարարվել մասնագրում,

եթե վիրուսը ենթարկվում է ինակտիվացման, ապա կարեւոր է վարակելիության նվազեցման կինետիկան: Եթե գործընթացի փուլը ենթադրում է երկարատեւ ինկուբացիա (օրինակ` տասը ժամվա ընթացքում տաքացում), իսկ վարակելիությունը արագ հասնում է հայտնաբերման սահմաններին, ապա գործընթացը, ամենայն հավանականությամբ, ունի բարձր վիրուլիցիդ էֆեկտ, ինչը մասամբ կարելի է հաստատել: Այնուամենայնիվ, եթե վարակելիությունը դանդաղ է նվազում, ապա հայտնաբերման սահմաններին կարելի է հասնել մշակման վերջում, իսկ փուլը ցածր երաշխիքներ է տալիս վիրուսային անվտանգության առումով:

6.3. Բաժանման փուլերն ընդհանուր առմամբ չեն համարվում վիրուսների էլիմինացման արդյունավետ փուլեր, բայց կարող են ներդրում ունենալ դրանց էլիմինացման գործում: Որպես կանոն` բաժանման գործընթացներն ունեն մի շարք փոփոխականներ, որոնք դժվար վերահսկելի են եւ դժվար են ենթարկվում վալիդացման նպատակներով ապախոշորացման. Բաժանումը կախված է վիրուսի չափազանց սպեցիֆիկ ֆիզիկաքիմիական հատկանիշներից, որոնք ազդում են գելային մատրիցաների հետ նրա փոխազդեցության վրա, ինչպես նաեւ կախված է պրեցիպիտացիայի առանձնահատկություններից: Ուստի, «մոդելային» վիրուսի բաժանումը կարող է լիովին չհամապատասխանել ամբողջ վիրուսի պրոֆիլային բաժանմանը՝ կախված այնպիսի մակերեսային հատկանիշների հարաբերականորեն փոքր տարբերություններից, ինչպիսին գլիկոզիլացումն է: Նույնիսկ լաբորատոր պայմաններում ստացված «ռելեւանտ» վիրուսը կարող է այս առումով այլ հատկանիշներ ցուցաբերել` ի համեմատություն «վայրի» վիրուսի: Այնուամենայնիվ, եթե բաժանման գործընթացի արդյունքում ստացվում է վիրուսային ծանրաբեռնվածության վերարտադրելի նվազեցում, եւ եթե բաժանման վրա ազդող արտադրության պարամետրերը հնարավոր է պատշաճ ձեւով բնորոշել եւ վերահսկել, իսկ ցանկալի ֆրակցիան հնարավոր է հուսալիորեն առանձնացնել ենթադրաբար վիրուս պարունակող ֆրակցիայից, ապա նման գործընթացը կարող է դասակարգվել որպես արդյունավետ փուլի գործընթաց:

6.4. Վալիդացման նպատակը վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) արդյունավետ փուլերի հայտնաբերումը եւ դրանք ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) արտադրական գործընթացի ընդհանուր կարողության գնահատականի ստացումն է: Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման ընդհանուր գործոնը, որպես կանոն, արտահայտվում է որպես առանձին գործոնների հանրագումար` սույն գլխի թիվ 2 հավելվածին համապատասխան: Յուրաքանչյուր փուլից ստացված նվազեցման աննշան գործոնների պարզ գումարումը կարող է շփոթություն առաջացնել: Վիրուսային տիտրի նվազեցումը մինչեւ 1,0 lg եւ պակաս վիրուսներից մաքրման վալիդացիոն հետազոտությունների սահմանափակումների անվստահելի հետեւանք է, ուստի վիրուսային տիտրի նվազեցման նման մեծությամբ բոլոր գործոնները պետք է անտեսվեն: Արտադրողները պետք է տարբերակեն գործընթացի արդյունավետ փուլերն այն փուլերից, որոնք կարող են ներդրում ունենալ էլիմինացման գործում, բայց պակաս հուսալի են: Անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել այն վիրուսի դիմակայունությունը, որը կենդանի է մնացել մի փուլում, հաջորդ փուլում կամ ընդհակառակը` դրա մոտ առկա է բարձր մակարդակի ընկալունակություն: Ընդհանուր առմամբ բարձր արդյունավետություն ունեցող մեկ փուլը երաշխավորում է վիրուսային անվտանգություն, քան մի քանի փուլեր, որոնք միասին վերցրած ապահովում են նման արդյունավետություն:

6.5. Եթե արտադրական գործընթացի օգնությամբ ձեռք է բերվում վիրուսային ծանրաբեռնվածության փոքր նվազեցում եւ պատրաստուկի անվտանգության հիմնական գործոն է համարվում վիրուսի էլիմինացումը, ապա անհրաժեշտ է նախատեսել լրացուցիչ սպեցիֆիկ փուլ կամ ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլեր:

6.6. Արտադրողները բոլոր վիրուսների առնչությամբ պետք է հիմնավորեն վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման հասանելի գործոնների ընդունելիությունը: Արդյունքները կքննվեն անհատական կարգով:

6.7. Անհրաժեշտ է խիստ պահպանել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող` Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների սկզբունքները, որոնցով նախատեսվում են վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) արդյունավետ փուլին ենթարկված նյութի եւ չմշակված նյութի սահմանափակում:

7. Վալիդացիոն հետազոտության սահմանափակումները

Վալիդացիոն հետազոտությունները ներդրում ունեն դեղապատրաստուկի անվտանգության ընդունելի մակարդակի սահմանումն ապահովելու գործում, բայց ինքնուրույն չեն ապահովում դեղապատրաստուկի անվտանգությունը: Պլանավորման եւ վիրուսներից մաքրման վալիդացիոն փորձարկումների մի շարք գործոններ կարող են հանգեցնել բնական վիրուսային վարակելիությունը էլիմինացնելու գործընթացի ունակության ոչ ճիշտ գնահատականի: Դրանց թվին պատկանում են ներքոնշյալ գործոնները:

7.1. Վիրուսների տարբեր լաբորատոր շտամերը կարող են տարբերվել ըստ միեւնույն տեսակի մշակման նկատմամբ իրենց զգայունության մակարդակի: Այդ եղանակով հետազոտության որոշակիորեն ընտրված վիրուսը կարող է արտահայտել այն վիրուսի հատկանիշները, որից մաքրման գործընթացի մոդելավորման համար այն ընտրվել է: Բնական վիրուսները կարող են ունենալ անկանխատեսելի հատկություններ, օրինակ` լիպիդների հետ փոխազդեցության ժամանակ, որոնք կարող են ազդել նրանց հատկությունների վրա: Վիրուսային այն պատրաստուկները, որոնք օգտագործվում են արտադրության գործընթացի վալիդացման համար, ամենից հաճախ ստանում են հյուսվածքների կուլտուրաների վրա: Արտադրության փուլում հյուսվածքների կուլտուրաներից ստացված վիրուսի վարքը կարող է տարբերվել բնական վիրուսի վարքից, օրինակ եթե բնական կամ աճեցված վիրուսները տարբերվում են մաքրությամբ կամ ագրեգացման մակարդակով: Անհրաժեշտ է փաստաթղթերով ամրագրել վիրուսի շտամերը, դրանց աճեցումը եւ քանակական որոշումը, ինչպես նաեւ նմուշի նախապատրաստումն ու պահպանումը:

7.2. Որոշ դեպքերում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման լոգարիթմական գործոնների գումարումն անթույլատրելի է: Օրինակ՝ եթե մատրիցան ունակ է ադսորբացնելու վիրուսի 104 վարակիչ միավոր եւ դրանից հետո ունակ չէ ադսորբացնելու համադրելի աֆինությամբ նյութ, ապա կհեռացվեն բոլոր վիրուսները, որոնք ներմուծվել են 104 վարակիչ միավոր քանակության մեջ, բայց միայն 1 % վիրուս՝ 106 վարակիչ միավոր ներմուծելու դեպքում: Այդ կերպ՝ չափվող կլիրենսը կտարբերվի ըստ ներմուծված տիտրի.

7.3. Վիրուսային վարակելիության ինակտիվացիան մասամբ երկֆազանի կոր է՝ արագ սկզբնական ֆազայով եւ ավելի դանդաղ հետագա ֆազայով: Չի կարելի բացառել, որ այն վիրուսը, որը խուսափել է ինակտիվացման առաջին փուլից, ավելի կայուն կլինի հետագա փուլերի հանդեպ: Որպես հետեւանք՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման ընդհանուր գործոնը պարտադիր չէ որ հանդիսանա յուրաքանչյուր փուլի համար նախատեսված նվազեցման գործոնների հանրագումարը, որի ժամանակ ներմուծվել է թարմ պատրաստված վիրուսի սուսպենզիան: Օրինակ, եթե ռեզիստենտ ֆրակցիան ստանում է վիրուսային խմբի ձեւ, ապա վարակունակությունը կարող է կայուն լինել տարբեր քիմիական մշակման եւ տաքացման նկատմամբ։

7.4. Մոդելային մասշտաբով մշակումը, որպես կանոն, կտարբերվի լիամասշտաբ մշակումից՝ անկախ ապախոշորացման գործընթացի անցկացումից:

7.5. Բնական վիրուսի նկատմամբ հակամարմինների առկայությունը կարող է ազդել վիրուսային մասնիկից դրա բաժանման կամ քիմիական ինակտիվացման նկատմամբ դրա զգայունության վրա, բայց այն նաեւ կարող է բարդացնել հետազոտության պլանավորումը վարակելիության չեզոքացման հաշվին: Հետազոտության դիզայնի ճշտության որոշումը կարող է դժվարին լինել: Հակամարմինների պարունակությունը կարող է գործընթացի էական փոփոխական լինել:

7.6. Նման արտադրական պարամետրերում, ինչպես օրինակ՝ սպիտակուցի պարունակության կամ ջերմաստիճանի փոփոխության ոչ մեծ տարբերությունները կարող են հանգեցնել վիրուսային վարակելիության նվազեցման մեծ տարբերությունների՝ տարբեր մեխանիզմների հաշվին:

8. Կրկնակի հետազոտություններ

8.1. Արտադրության գործընթացի փոփոխությունը կարող է պահանջել նոր վալիդացիոն հետազոտության անցկացում:

8.2. Տեսական գիտելիքների ավելացման հետ մեկտեղ մաքրման վալիդացման գործընթացներով կպահանջվեն կրկնակի ստուգում՝ նպատակ ունենալով հաստատելու այն, որ դրանք շարունակում են բավարարել ընդունելի ստանդարտը:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 1

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 4-րդ գլխի

**ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ**

**վիրուսային տիտրերի եւ դրանց պարունակության նվազեցման գործոնների վիճակագրական գնահատման, ինչպես նաեւ դրանց վալիդության գնահատման**

1. Վիրուսների տիտրումը ենթակա է փոփոխման, ինչը բնորոշ է քանակական որոշման կենսաբանական բոլոր համակարգերին: Անհրաժեշտ է ապահովել դրանց հիմքով ստացված վիրուսային տիտրերի եւ նվազեցման գործոնների գնահատման ճշտությունը, ինչպես նաեւ մեթոդիկաների վալիդությունը՝ որոշելու համար հետազոտության հուսալիությունը: Վիճակագրական գնահատման նպատակը հաստատելու համար այն է, որ հետազոտությունն անցկացվել է վիրուսաբանական կոմպետենտության ընդունելի մակարդակով:

2. Քանակական որոշման մեթոդները կարող են լինել քվանտային եւ քանակական: Քվանտային մեթոդների թվին պատկանում են կենդանիների մոտ վարակելիության որոշման մեթոդիկաները եւ հյուսվածքների կուլտուրաների համար վարակելիության դեղաչափի որոշման մեթոդիկաները (TCID), որոնցում որոշվում են վարակված եւ չվարակված կենդանիների կամ բջջային կուլտուրաների թիվը: Վարակելիության տիտրը որոշվում է որպես վարակված կենդանիների կամ կուլտուրաների բաժին: Քանակական մեթոդներում չափված վարակելիությունը մշտապես փոփոխվում է՝ կախված ներմուծված վիրուսի քանակությունից: Քանակական մեթոդների թվին պատկանում են թիթեղիների առաջացման մեթոդիկաները, որի ժամանակ յուրաքանչյուր թիթեղ համապատասխանում է մեկ վարակված միավորի: Ինչպես քվանտային, այնպես է քանակական մեթոդները ենթակա են վիճակագրական գնահատման:

3. Մեթոդիկաների փոփոխականությունը կարող է պայմանավորված լինել բազմացման ընթացքում կատարված սխալներով, համակարգում վիճակագրական էֆեկտներով եւ տարբերություններով, որոնք կամ անհայտ են կամ դժվարությամբ են ենթարկվում վերահսկողության։ Այդ էֆեկտներն ավելի արտահայտված կլինեն տարբեր վերլուծական ցիկլերի համեմատության ժամանակ (վերլուծական ցիկլերի միջեւ փոփոխականություն), քան մեկ վերլուծական ցիկլի ներսում արդյունքների միջեւ համեմատության ժամանակ (ցիկլի ներսում փոփոխականություն):

4. Փոփոխականության 95% վստահելիության սահմանները ցիկլի ներսում եւ ցիկլերի միջեւ պետք է լինի ± 0,5 lg եւ պակաս: Վերլուծական ցիկլերի միջեւ փոփոխականությունը պետք է վերահսկել սեփական ստանդարտ պատրաստուկի ներառմամբ, որի ակտիվության գնահատումը պետք է լինի միջին գնահատականից մոտավորապես ± 0,5 lg սահմաններում, ինչը լաբորատորիայում սահմանվել է որպես կիրառվող մեթոդիկայի համար ընդունելի չափանիշ: Ցիկլի ներսում փոփոխականությունը կարելի է որոշել ստանդարտ մեթոդների օգնությամբ, որոնք նկարագրված են վերլուծական հետազոտությունների ձեռնարկներում: Բավարար հիմնավորման դեպքում կարելի է ընդունել ցանկացած փորձարկման արդյունք, նույնիսկ եթե տիտրման ճշտությունը ցածր է նշված նպատակային նշանակություններից:

5. Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցումը պետք է հաշվարկել փորձարկմամբ հաստատված վիրուսային տիտրերի հիմքով: Հնարավորության դեպքում պետք է որոշել 95% նվազեցման գործոնների վստահելիության սահմանները: Մոտավորապես դրանք կարելի է հաշվարկել հետեւյալ բանաձեւի օգնությամբ.

±√(s2 + a2),

որտեղ՝

 s-95%՝ ելանյութում վիրուսների պարունակության դեպքում,

 a-95% սահմաններ՝ ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլ անցնելուց հետո նյութում վիրուսների պարունակության դեպքում:

Եթե ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլից հետո նմուշում չի հայտնաբերվում վարակելիություն, ապա նվազեցման գործոնը հնարավոր չէ հաշվարկել վիճակագրական մեթոդներով: Նվազեցման նվազագույն գործոնի գնահատում ստանալու նպատակով տիտրը պետք է ընդունել մեկ ինֆեկցիոն միավորին հավասար կամ դրանից պակաս՝ փորձարկված ամենամեծ խտության ծավալով: Նմուշում վարակելիության նշանների բացակայությունը բնորոշ կլինի ինակտիվացման հզոր գործընթացների կիրառությունից հետո. Առավելագույնս ավելացնելու համար վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման հաշվարկային նվազագույն գործոնը ինակտիվացման արդյունավետ գործընթացի օգնությամբ անհրաժեշտ է վերցնել հնարավորինս մեծ քանակությամբ մշակված չբաժանված նյութ.

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 2

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 4-րդ գլխի

**ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ**

**վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնների հաշվարկի**

Ինակտիվացման կամ էլիմինացման առանձին փուլի վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնը (R) սահմանվում է հետեւյալ բանաձեւով՝

որտեղ՝

R՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոն է,

V1՝ ելանյութի ծավալն է,

T1՝ ելանյութում վիրուսի խտությունն է,

V2՝ ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլից հետո նյութի ծավալն է,

T2՝ ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլից հետո վիրուսի խտությունն է:

Նշված բանաձեւում հաշվի է առնվում թե տիտրը, թե ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլից առաջ եւ հետո նյութի ծավալը:

Նվազեցման գործոնները, որպես կանոն, արտահայտվում են լոգարիթմների տեսքով, դա նշանակում է, որ վիրուսային վարակելիության նույնիսկ ամենաէական նվազեցման դեպքում այն երբեք հավասար չի լինի զրոյի: Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագրքի «Մանրէազերծ պատրաստուկների պատրաստման մեթոդներ» հոդվածի (մենագրության) պահանջների համաձայն մանրէազերծման մեթոդների առնչությամբ բավարար են համարվում այն գործընթացները, որոնք ապահովում են մանրէազերծման երաշխավորված մակարդակ (ՍԵՄ), որը հավասար է 10-6-ի կամ ավելի պակասի՝ բակտերիաների, բորբոսների եւ խմորասնկերի առնչությամբ: 10-6-ի հավասար ՍԵՄ-ը նշանակում է դեղապատրաստուկի 1×106 մանրէազերծ միավորին մեկից ոչ ավելի կենսակայուն միկրոօրգանիզմի պարունակության հավանականություն:

5.1 գլուխ: ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-իի մեթոդով ստացված կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների արտադրություն եւ որակի հսկողություն

1. Կիրառության ոլորտը

Մոլեկուլային գենետիկայի եւ նուկլեինաթթուների քիմիայի ոլորտում հետազոտությունները հնարավոր դարձրեցին բնական, կենսաբանորեն ակտիվ սպիտակուցներ կոդավորող գեների հայտնաբերումը, մանրամասն անալիզը, օրգանիզմների միջեւ փոխանցումը եւ տրված պայմաններում էքսպրեսիան (պոլիպեպտիդների սինթեզի համար):

Շատ դեղապատրաստուկներ, որոնք առաջներում դժվար էր գտնել բնական աղբյուրներից, այսօր հնարավոր է ստանալ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ: Բացի այդ, նուկլեինաթթուներ սինթեզելու եւ դրանց նկատմամբ մանիպուլյացիաներ կատարելու հնարավորությունը թույլ է տալիս կառուցել հատկանիշներով իրենց բնական անալոգներից տարբերվող ձեւափոխված արտադրանքի կամ նույնիսկ սկզբունքորեն նոր արտադրանք կոդավորող գեներ:

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործման պատրաստուկներ մշակելիս ընդհանուր ռազմավարությունը վեկտորում բնական կամ միտումնավոր ձեւափոխված բնական հաջորդականությունների կամ նոր նուկլեոտիդային հաջորդականությունների ներմուծման մեջ է, որոնք ներմուծվում են համապատասխան ընդունող օրգանիզմ՝ վերջնական արտադրանքի արդյունավետ էքսպրեսիա ապահովելու համար: Ներկայումս մշակվել եւ կիրառվում են «վեկտոր/ընդունող բջիջ» պրոկարիոտիկ եւ էուկարիոտիկ էքսպրեսող համակարգեր: Համապատասխան վեկտորի օգնության նոր օրգանիզմ ներմուծվող օտարածին գեների էքսպրեսիայի վրա ազդում են մի շարք գործոններ, ուստի պատրաստուկի մշակման կարեւոր կողմ է կլոնավորված ԴՆԹ-հաջորդականությունների կայուն կառավարվող էքսպրեսիան:

Այդ պատրաստուկների որակի վերահսկման նպատակներով անհրաժեշտ է պահպանել ճկուն մոտեցում, որպեսզի արտադրության փորձի կուտակման եւ կիրառման հետ մեկտեղ, ինչպես նաեւ նոր տեխնոլոգիաների մշակման արդյունքում կատարվեն ներկայացված պահանջների փոփոխություններ: Առանձին պատրաստուկների առնչությամբ այդ պահանջների կատարումը պետք է արտահայտի դրանց ենթադրյալ կլինիկական կիրառումը:

Սույն գլխի նպատակն է դյուրացնել գրանցման դոսյեում պոլիպեպտիդների հիմքով դեղապատրաստուկների մասին տվյալները հավաքելը եւ ներկայացնելը, որոնք ստացվում են ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով եւ նախատեսված են Միությունում բժշկական կիրառության համար: Սույն գլխի պահանջները կապված են դեղապատրաստուկների շրջանառության ոլորտում այլ ակտերի պահանջների հետ, որոնք Միության իրավունքի մաս են կազմում:

2. Արտադրության հետ կապված հարցեր

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի հիման վրա ստացված դեղապատրաստուկների արտադրողները պետք է համապատասխանեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններով սահմանված պահանջներին, գենետիկորեն ձեւափոխված օրգանիզմների մասին անդամ պետությունների օրենսդրությանը, ինչպես նաեւ պետք է համապատասխանեն կենսաբանական դեղապատրաստուկների որակի հսկողության ընդհանուր պահանջներին:

Անհրաժեշտ է ապահովել դեղապատրաստուկների արտադրության մեջ օգտագործվող բոլոր ռեագենտների, այդ թվում՝ աճեցման միջավայրի բաղադրիչների պատշաճ որակը, դրանց մասնագրումը պետք է ներառել գրանցման դոսյեում, դրանք պետք է համապատասխանեն Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերով սահմանված բոլոր գործող պահանջներին (օրինակ՝ դեղապատրաստուկի միջոցով սպունգանման էնցեֆալոպատիայի հարուցիչի փոխանցման ռիսկի նվազեցման մասով պահանջներին): Գրանցման դոսյեում պետք է ներառել դեղապատրաստուկի համապատասխան մասնագրերը:

Ավանդական մեթոդներով ստացվող պատրաստուկների նկատմամբ ակտիվության, պիրոգենների, մանրէազերծման եւ այլնի մասով իրականացվող փորձարկումները կիրառելի են նաեւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի միջոցով ստացվող պատրաստուկների նկատմամբ: Պատրաստուկների արտադրության ժամանակ խորհուրդ չի տրվում կիրառել այնպիսի ագենտներ, որոնք ունակ են որոշ մարդկանց մոտ զգայունակություն առաջացնելու (օրինակ՝ պենիցիլին եւ β-լակտամային այլ հակաբիոտիկներ):

Չնայած դեղապատրաստուկի բազմակողմանի հատկորոշիչների կարեւորությանը՝ անհրաժեշտ է մեծ ուշադրություն դարձնել ներքին արտադրական հսկողությանը: Այս հասկացությունը հաստատել է իր արդյունավետությունը ավանդական եղանակներով արտադրված մանրէաբանական եւ վիրուսային պատվաստանյութերի որակի հսկողության ժամանակ:

Որոշ գործոններ կարող են բացասաբար անդրադառնալ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի միջոցով ստացվող պատրաստուկների որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության հաստատունության վրա, ուստի նման գործոններին պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետեւյալը.

բոլոր կենսաբանական համակարգերը ենթարկվում են գենետիկ փոփոխությունների՝ մուտացիաների եւ ընտրասերման միջոցով, իսկ օտարածին գենները, որոնք ներմուծվում են ընդունող բջիջներ, կարող են դրսեւորել բարձր գենետիկ անկայունություն: Մոլեկուլային գենետիկ հետազոտությունների նպատակն է ցույց տալ, որ ճիշտ հաջորդականությունն ստացվել եւ ներմուծվել է ընդունող օրգանիզմ եւ որ ներմուծված հաջորդականության օրինակների կառուցվածքն ու թիվը բջիջում անփոփոխ են մնում աճեցման ընթացքում` մինչեւ արտադրության ավարտը: Նման հետազոտությունները կարող են նշանակալի տեղեկություններ հաղորդել, որոնք պետք է քննել նպատակային սպիտակուցի հետազոտման արդյունքների հետ մեկտեղ` պատրաստուկի հատկանիշների որակն ու կայունությունն ապահովելու համար,

նպատակային արտադրանքը, որոնք էքսպրեսվում են օտարածին բջիջ-պրոդուցենտներով, կարող են կառուցվածքային, կենսաբանական կամ իմունոլոգիական առումներով տարբերվել իրենց բնական անալոգներից: Նման փոփոխություններ կարող են առաջանալ հետտրանսլյացիոն մակարդակում կամ արտադրության կամ մաքրման գործընթացում եւ կարող են հանգեցնել անցանկալի կլինիկական հետեւանքների: Պետք է ցույց տրվի, որ նման փոփոխությունների առկայությունը թույլատրելի է, այսինքն չի հանգեցնում անցանկալի կլինիկական ազդեցությունների: Այս առնչությամբ նման փոփոխություններով նպատակային արտադրանքի առկայությունը պետք է հիմնավորվի եւ հաստատի մշտական հսկողության առկայության փաստը,

արտադրության տեխնոլոգիայի ընտրությունն ազդում է դեղապատրաստուկում պոտենցիալ խառնուկների հատկանիշների, բազմազանության եւ քանակության վրա, ինչպես նաեւ որոշում է, թե ինչ գործընթացների առնչությամբ է անհրաժեշտ հաստատել այդ գործընթացների` խառնուկները էլիմինացնելու կարողությունը (օրինակ` կենսաբանական բջիջներում ստացվող դեղապատրաստուկներում էնդոտոքսինները, կաթնասունների բջիջներում ստացված դեղապատրաստուկներում օտարածին ագենտները եւ ԴՆԹ-ն),

արտադրության ընթացքում կուլտուրայի անցանկալի փոփոխականությունը կարող է հանգեցնել այնպիսի փոփոխությունների, որոնք նպաստում են «ընդունող վեկտոր» համակարգում այլ գեների էքսպրեսիային, կամ որոնք առաջացնում են պատրաստուկի հատկությունների խախտումներ: Նման փոփոխականությունը կարող է հանգեցնել հենց պատրաստուկի փոփոխությանը (օրինակ` գլիկոզիլացման բնույթի կամ աստիճանի փոփոխության) կամ դրա ելքի եւ (կամ) կարող է քանակական եւ որակական տարբերությունների պատճառ լինել խառնուկների պրոֆիլում: Հենց այդ պատճառով անհրաժեշտ են ընթացակարգեր, որոնք կապահովեն արտադրության պայմանների, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի հատկանիշների մշտականությունը,

լաբորատոր մշակումից լիամասշտաբ արդյունաբերական արտադրության անցնելիս տեղի են ունենում ֆերմենտացման եւ (կամ) մաքրման գործընթացների զգալի ընդլայնումներ, ինչը կարող է էականորեն ազդել արտադրանքի որակի, այդ թվում` դրա տարածական կառուցվածքի, ելքի եւ (կամ) խառնուկներում քանակական ու որակական տարբերությունների վրա: Այս առնչությամբ արտադրական յուրաքանչյուր ցիկլի ընթացքում անհրաժեշտ է նախատեսել ներարտադրական հսկողություն եւ թողարկվող արտադրանքի որակի հսկողության փորձարկումներ` ստացված պատրաստուկի հատկությունների անփոփոխությունը հաստատելու համար:

Սույն գլուխը կիրառելի է բոլոր պատրաստուկների նկատմամբ, որոնք ստացվել են ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ: Առանձին պատրաստուկների համար կարող են առաջանալ հատուկ դժվարություններ որակի հսկողության ընթացքում, ուստի յուրաքանչյուր պատրաստուկի արտադրության եւ որակի հսկողության ընթացքում պետք է հաշվի առնվեն այդ պատրաստուկի բոլոր հատկությունները:

3. Գենետիկ մշակում

Գենետիկ մշակումը պետք է համապատասխանի ոչ միայն ստորեւ նշված կանոններին, այլեւ սույն կանոնների 5.2 գլխում ներկայացված պահանջներին:

3.1. Նպատակային գեն, վեկտոր եւ ընդունող բջիջ

Պետք է ներկայացնել կլոնավորված գենի մանրամասն նկարագիրը: Այդ նկարագրությունը պետք է ներառի տվյալներ դրա ծագման, իսկության եւ հատկացման, ինչպես նաեւ տվյալներն էքսպրեսող վեկտորի ծագման եւ կառուցվածքի մասին: Անհրաժեշտ է ներկայացնել ընդունող շտամի եւ բջջային գծի նկարագիրը, այդ թվում` սկզբնական շտամի կամ բջջային գծի պատմությունը, դրանց նույնականացման նշանները եւ պոտենցիալ վիրուսային կոնտամինանտները: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել այլ բջիջների եւ վիրուսների հետ խաչաձեւ աղտոտման հնարավորությանը:

3.2. Էքսպրեսող կառուցվածք

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկությունների նպատակային գենի նուկլեոտիդային հաջորդականության եւ էքսպրեսող վեկտորի կողահար հսկիչ հատվածների մասին` հաստատելու համար, որ գենի կառուցվածը նույնական լինի ցանկալիի հետ: Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել էքսպրեսող կառուցվածքի հավաքման փուլերը: Անհրաժեշտ է տրամադրել վեկտորի ֆունկցիոնալ տեսանկյունից էական հատվածների ամբողջական անոտացիայի ենթարկված հաջորդականությունը՝ նշելով այն հատվածները, որոնք սեկվենավորվում են կառուցվածքը ստեղծելիս, եւ այն հատվածները, որոնց հաջորդականությունը որոշվել է գրական տվյալների հիման վրա: Ֆրագմենտերի լիգավորման կետերի ոլորտում հաջորդականությունը (ներմուծված գենի էքսպրեսիայի վրա անմիջականորեն ազդող) կառուցվածքի հավաքման ընթացքում անհրաժեշտ է հաստատել սեկվենավորման միջոցով: Անհրաժեշտ է նույնականացնել բոլոր հայտնի էքսպրեսվող հաջորդականությունները:

3.3. Ընդունող բջիջում ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի վիճակը

Անհրաժեշտ է նկարագրել այն մեթոդը, որի օգնությամբ վեկտորը ներմուծվել է ընդունող բջիջ, երբ դրանում առկա է ռեկոմբինանտ ԴՆԹ (ինտեգրված կամ արտաքրոմոսոմային, օրինակների թիվը, եւ այլն): Արտաքրոմոսոմային էքսպրեսող համակարգի առնչությամբ անհրաժեշտ է սահմանել բջիջների տոկոսը, որոնք պահպանում են էքսպրեսող կառուցվածքը: Էքսպրոսող կառուցվածքների հաջորդականությունը, որը կոդավորում է ռեկոմբինանտ պատրաստուկը, անհրաժեշտ է ստուգել բջիջների բանկի մակարդակով: Այն համակարգերում, որոնք ներառում են ամպլիֆիկացիայի արդյունքում կամ առանց դրա ստացված գենի բազմաթիվ ինտեգրված օրինակներ, մՌՆԹ-ի եւ կԴՆԹ-ի մոլեկուլների սեկվենավորումից բացի, անհրաժեշտ է անցկացնել մանրամասն հետազոտություն տարբեր ռեստրիկցիոն ֆերմենտների եւ Սաուզերն-բլոտինգի օգտագործմամբ՝ տրամադրելու համար համոզիչ տվյալներ փորձարկվող գենի (գեների) ամբողջականության մասին:

3.4. Էքսպրեսիա

Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել արտադրության ընթացքում համապատասխան գենի էքսպրեսիայի ապահովման եւ հսկողության ռազմավարությունը:

3.5. Էքսպրեսող համակարգի կայունությունը

«Ընդունող վեկտոր» համակարգի գենետիկ եւ ֆենոտիպային հատկորոշիչների կայունությունն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ընթացիկ արտադրության մեջ օգտագործվող պոպուլյացիայի եւ գեներացիայի թվի կրկնապատկման մակարդակը հասնելուց առաջ եւ հետո (in vitro բջջային տարիքի արտադրության համար սահմանային բջիջներ): Էքսպրեսող կառուցվածքը պետք է վերլուծել in vitro բջջային տարիքի արտադրության համար սահմանակային բջիջներում` առնվազն 1 անգամ բջիջների յուրաքանչյուր հիմնական բանկի համար:

Կայունության հետազոտման արդյունքներով անհրաժեշտ է նաեւ ստանալ մանրամասն տեղեկություններ հետեւյալի մասին.

կուլտուրային արտադրողականության հարաբերակցությամբ գեների օրինակների թվի,

դելեցիաների եւ (կամ) ներդիրների, որոնք ազդում են էքսպրեսող վեկտորի ցանկացած հատվածի վրա,

արտադրված սպիտակուցի:

Անալիզը պետք է կատարել այնպես, որ դրա արդյունքներով հնարավոր լինի հաստատել, որ արտադրանքի տարբերակների թիվը ցածր է թույլատրելի սահմանից, որը սահմանվել է անհատական կարգով՝ կախված պատրաստուկի բնույթից եւ դրա առաջարկվող կիրառությունից: Անալիզ կարելի է անցկացնել սպիտակուցի եւ (կամ) ԴՆԹ-ի մակարդակով: Անկախ նրանից, թե ինչ մեթոդ է օգտագործվում, այն պետք է անցնի վալիդացիա եւ դրա համար պետք է որոշվի հայտնաբերման սահմանը:

4. Բջիջների բանկերի հսկողություն

Անհրաժեշտ է պահպանել սույն կանոնների 1-ին գլխում ներկայացված պահանջները:

5. Ֆերմենտացում կամ բջիջների կուլտիվացում

Անհրաժեշտ է ներկայացնել հետագա մշակման ենթարկվող արտադրանքի սերիայի հստակ սահմանումը:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տվյալներ ֆերմենտացման կամ բջիջների կուլտիվացման վերաբերյալ՝ ներարտադրական հսկողության նկարագրմամբ: Անհրաժեշտ է որոշել բջիջների հավաքման խոտանման եւ աճեցումը վաղաժամ դադարեցնելու չափանիշները:

Ցանկացած մանրէային կոնտամինացիայի առկայությունը, աստիճանը եւ բնույթը աճեցման համար նախատեսված անոթներում պետք է ուշադիր հետազոտել համապատասխան փուլում՝ ցանկացած արտադրական փուլի վերջում: Անհրաժեշտ է մանրամասն տեղեկությունններ ներկայացնել կոնտամինացիայի հայտնաբերման համար օգտագործվող մեթոդների բավարար զգայունակությունը հաստատելու համար եւ անհրաժեշտ է սահմանել կոնտամինացիայի թույլատրելի սահմանները:

Լավագույն դեպքում մեկ արտադրական գոտիում պետք է աճեցնել մեկից ոչ ավելի բջջային գիծ: Բջիջների այլ գծերի աճեցմանը զուգահեռ՝ պետք է փաստաթղթերով ամրագրել տվյալներ տարբեր բջջային գծերի մասին եւ պետք է ներկայացնել վալիդացման արդյունքները, որոնք հաստատում են խաչաձեւ կոնտամինացիայի բացակայությունը (անհնարինությունը):

5.1. Մեկանգամյան հավաքով արտադրություն

Պետք է որոշել արտադրության ընթացքում պասաժների կամ պոպուլյացիայի կրկնապատկման առավելագույն թույլատրելի թիվը: Այս ցուցանիշները սահմանելիս՝ անհրաժեշտ է հիմնվել «բջիջ-ընդունող վեկտոր» համակարգի կայունության մասին տվյալների վրա՝ արտադրության համար սահմանային in vitro եւ այն գերազանցող բջջային տարիքում: Անհրաժեշտ է տվյալներ տրամադրել կուլտուրայի աճի մշտականության եւ որոշակի սահմաններում պատրաստուկի ելքն ապահովելու մասին: Արտադրական փուլերի վերջում պետք է անցկացնել ընդունող բջջի եւ վեկտորի բնութագրերի դիտանցում: Անհրաժեշտ է հաստատել, որ պատրաստուկի ելքի փոփոխականությունը գտնվում է որոշակի սահմաններում եւ պատրաստուկի հիմնական հատկություններն ու հատկանիշները մի շարք սպեցիֆիկ պատրաստուկների առումով մնում են անփոփոխ:

5.2. Բազմակի հավաքմամբ արտադրություն

Անհրաժեշտ է սահմանել շարունակական աճեցման ժամկետը, հենվելով համակարգի կայունության եւ արտադրանքի որակի մշտականության մասին տվյալների վրա այդ ժամանակահատվածի եւ ավելի երկար ժամանակահատվածի համար: Աճեցման ընթացքում անհրաժեշտ է իրականացնել արտադրության համակարգի դիտանցում: Դիտանցման պահանջվող հաճախականությունը եւ տեսակը կախված են մի քանի գործոններից, այդ թվում՝ էքսպրեսող համակարգի տեսակից եւ պատրաստուկից, ինչպես նաեւ անընդհատ աճեցման ժամկետի ընդհանուր տեւողությունից: Հետագա մշակման համար հավաքման կիրառելիությունը պետք է խստորեն կախված լինի դիտանցման կիրառվող ռեժիմից: Անհրաժեշտ է հաստատել, որ պատրաստուկի ելքը գտնվում է որոշակի սահմաններում եւ պատրաստուկի հիմնական հատկություններն ու հատկանիշները մի շարք սպեցիֆիկ պատրաստուկների առումով մնում են անփոփոխ:

6. Արտադրանքի մաքրումը

6.1. Մեթոդները

Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել, հիմնավորել եւ վալիդացնել արտադրանքի մաքրման եւ կիրառելի ներարտադրական հսկողության համար կիրառվող մեթոդները, այդ թվում՝ մասնագրերում սահմանված թույլատրելի սահմանները: Աֆինային քրոմատոգրման ներառող մեթոդիկաների կիրառումը (օրինակ՝ մոնոկլոնային հակամարմինների կիրառմամբ) պետք է ուղեկցվի համապատասխան միջոցներով, որոնք ապահովում են այդ նյութերի եւ դրանց կիրառության ժամանակ առաջացող ցանկացած այլ պոտենցիալ կոնտամինանտների՝ դեղապատրաստուկի որակի եւ անվտանգության համար բացասական ազդեցության բացակայությունը: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն պահանջները, որոնք ներառված են սույն կանոնների 10-րդ գլխում եւ սույն կանոնների 4-րդ գլխում՝ վիրուսային անվտանգության ապահովման մեթոդների վալիդացման մասով:

Անհրաժեշտ է մանրամասն սահմանել միջանկյալ արտադրանքի եւ պատրաստի չբաժնեծրարված արտադրանքի կրկնակի մշակման չափանիշները, անցկացնել վալիդացում եւ հիմնավորել դրա կիրառելիությունը:

6.2. Մաքրման ընթացակարգի վալիդացում

Անհրաժեշտ է մանրամասն վերլուծել անցանկալի սպիտակուցները, նուկլեինաթթուները, ածխաջրերը, ընդունող բջիջներից ստացվող վիրուսները, եւ այլ խառնուկներ, այդ թվում՝ հարակից սպիտակուցները էլիմինացնելու (ինակտիվացնելու) մաքրման գործընթացի հնարավորությունները:

Անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություն մանրամասն ընտրված վիրուսների խմբերի կիրառմամբ, որոնք մաքրման ընթացքում ունեն իրենց վարքի համար էական ֆիզիկաքիմիական հատկությունների լայն ընդգրկույթ՝ սույն կանոնների 4-րդ գլխի պահանջներին համապատասխան եւ միտումնավոր ներմուծված չմաքրված արտադրանք (spiking): Անհրաժեշտ է նաեւ հաստատել մաքրման գործընթացի՝ սպեցիֆիկ կոնտամինանտներ, ինչպես օրինակ՝ ընդունող սպիտակուց բջիջներ, ԴՆԹ եւ այլ պոտենցիալ արտադրական խառնուկներ էլիմինացնելու (ինակտիվացնելու) կարողությունը: Անհրաժեշտության դեպքում այդ նպատակով կարելի է օգտագործել այդպիսի կոնտամինանտներ՝նորմալ արտադրության ընթացքում ակնկալվող խտությունը գերազանցող խտությամբ (spiking): Անհրաժեշտ է սահմանել նման կոնտամինանտների պարունակության նվազեցման գործոնը մաքրման յուրաքանչյուր փուլում եւ դրանց պարունակության նվազեցման ընդհանուր գործոնը:

Մաքրման գործընթացի վալիդացումը պետք է ներառի աշխատանքային պայմանների, օրինակ՝ սյունակի տարողության, ռեգեներացիայի, սյունակների սանիտարական մշակման եւ սյունակների կիրառման տեւողության հիմնավորում: Անհրաժեշտ է նաեւ ենթարկել սյունակների վալիդացման՝ լիգանդների լվացման առնչությամբ (օրինակ՝ գունանյութի, աֆինային լիգանդի եւ այլն) եւ (կամ) քրոմատագրական սուբստրատի առնչությամբ՝ սյունակի ծառայության ակնկալվող ժամկետի ընթացքում:

7. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս

7.1. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերի սահմանումը

7.1.1. Ֆիզիկաքիմիական բնութագիրը, հարաբերական մոլեկուլյար զանգվածը, իզոէլեկտրական կետը:

Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ սահմանել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերը ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներով: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել վերլուծական մեթոդիկաների կիրառվող լայն ընդգրկույթին, որոնց միջոցով գնահատվում են մոլեկուլների տարբեր ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, օրինակ՝ չափը, լիցքը, իզոէլեկտրական կետը եւ հիդրոֆոբությունը: Վերլուծական հնարավորությունների ցանկը ներառված չէ սույն գլխում: Ստորեւ ներկայացված են վերլուծության տարատեսակների մասով առանձին պահանջներ:

7.1.2. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կառուցվածքի հաստատումը (այդ թվում՝ ստանդարտ նյութի եւ բնական արտադրանքի հետ համեմատությամբ):

Պետք է տվյալներ տրամադրել գենի արտադրանքի ամինաթթվային հաջորդականության մասին այն ծավալով, որը բավարար է դրա պատշաճ բնութագրման համար: Գենետիկ հաջորդականության նկարագրության մանրամասների պահանջվող մակարդակը կախված է մոլեկուլների չափից եւ բարդությունից, ինչպես նաեւ բնութագրերի սահմանման համար կատարվող այլ փորձարկումների կիրառությունից: Շատ դեպքերում հաջորդականության գնահատման համար անհրաժեշտ է կիրառել բաժանում ԲԱՀՔ-ի միջոցով՝ ֆերմենտային տրոհմամբ ստացված պեպտիդների հաջորդող սեկվենավորման օգնությամբ: Պետք է ուշադրություն դարձնել N-ծայրային մետիոնինին եւ N-ֆորմիմետոնինին, ազդանշանային եւ առաջնորդող հաջորդականություններին, այլ հնարավոր ու N եւ C-ծայրային փոփոխություններին (պրոտեոլիտիկ գործընթացինգ): Պետք է քննել զանգվածա-սպեկտրաչափության ժամանակակից մեթոդների կիրառման հնարավորությունը՝ առաջնային կառուցվածքի բնութագրման ժամանակ:

7.1.3. Հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաներ

Պրոտեոլիտիկ գործընթացից բացի հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաների պոտենցիալ տեսակներ են N եւ О-գլիկոզիլացումը, եւ օրինակ՝ ացետիլացումը, հիդրօքսիլացումը եւ γ-կարբօքսիլացումը: Դրանից բացի՝ գոյություն ունեն հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաներ, որոնք ծագում են տրոհման, օրինակ՝ դեզամինացման եւ օքսիդացման գործընթացների արդյունքում:

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի որոշ պատրաստուկներ գլիկոպրոտեիններ են: Գոյություն ունի օլիգոսախարիդային կառուցվածքների մեծ բազմազանություն, որոնք բնութագրվում են գլիկոձեւերի հետերոգենությամբ՝ ինչպես բնական վիճակում, այնպես էլ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայոով ստեղծված վիճակում: Նման հետերոգենության հատկանիշների վրա կարող են ազդել տարբեր գործոններ: Մոլեկուլի գլիկոզիլացման պրոֆիլը կարող է կարեւոր դեր խաղալ դրա ակտիվությունը սահմանելիս, հատկապես՝ in vivo: Անցկացվող անալիզի ծավալը կարող է պայմանավորվել ածխաջրային խմբերի կողմից իրականացվող դերով, եթե այդ տվյալները հայտնի են: Պետք է քննել տարբեր վերլուծական մեթոդների ամբողջ ընդգրկույթը (օրինակ՝ իզոէլեկտրական կիզակետում կամ մազախողովակային էլեկտրոֆորեզը, անիոնափոխանակիչ քրոմատոգրաֆիա մոնոսախարիդային բաղադրիչ անալիզի համար եւ օլիգոսախարիդային սահմանման համար, լեկտին-աֆինային քրոմատոգրաֆիա եւ զանգվածասպեկտրաչափություն):

7.1.4. Մակրոմոլեկուլների կոնֆորմացիայի մասին տվյալներ

Առաջարկվում է կիրառել համապատասխան փորձարկումներ, որոնք թույլ կտան սահմանել, որ արտադրանքն ունի ցանկալի կոնֆորմացիոն կառուցվածք եւ խմբավորման մակարդակ: Նման մեթոդների նպատակներին համապատասխան օրինակներ են պոլիակրիլամիդային գելում էլեկտրոֆորեզը, իզոէլեկտրական կիզակետումը, բարձր արդյունավետության հեղուկային քրոմատոգրաֆիան (էկսկլյուզիոն, հակադարձ-ֆազային, իոնափոխանակիչ, աֆինային), պեպտիդային քարտեզավորումը՝ հետագա սեկվենավորմամբ, լուսացրումը, ուլտրամանուշակագույն սպեկտրադիտումը, շրջանային երկգունությունը եւ զանգվածասպեկտրադիտումը: Զգալի տեղեկություններ են ստացվում արտադրանքի մասին լրացուցիչ հետազոտություններ իրականացնելիս, որոնց ժամանակ, օրինակ՝ կիրառվում են միջուկամագնիտային ռեզոնանսային սպեկտրադիտումը, ռենտգենային բյուրեղագիտությունն ու համապատասխան իմունոքիմիական մեթոդները:

7.1.5. Մոլեկուլների կենսաբանական եւ իմունաբանական բնութագրերի սահմանումը, արտադրանքի դոզավորումն արտահայտելու միջոցը:

Կենսաբանական եւ իմունաբանորեն բնութագրերը պետք է կիրառեն մեթոդների հնարավորինս լայն սպեկտր: Անհրաժեշտ է սահմանել մանրակրկիտ մաքրում անցած նյութի սահմանային ակտիվությունը (արտադրանքի զանգվածին ընկած ակտիվության միավորները):

Հնարավորության դեպքում արտադրանքի կենսաբանական ակտիվությունը եւ դրա ֆիզիկական բնութագրերը, ներառյալ ամինաթթուների հաջորդականությունը, պետք է համեմատել մանրակրկիտ մաքրում անցած բնական ծագման նյութի համանման ցուցանիշների հետ:

7.2. Մաքրությունը

Անհրաժեշտ է տվյալներ տրամադրել կոնտամինանտների մասին, որոնց առկայությունն ակնկալվում է պատրաստի մշակված արտադրանքում: Անհրաժեշտ է հիմնավորել կոնտամինացիայի թույլատրելի մակարդակը եւ չափանիշներ տրամադրել դրա կիրառելիության կամ արտադրական սերիայի խոտանման մասին: Կարեւոր է գնահատել պատրաստուկի մաքրությունը՝ մեթոդիկաների հնարավորինս լայն ընդգրկույթի կիրառմամբ, այդ թվում՝ ֆիզիկաքիմիական եւ իմունոլոգիական: Անհրաժեշտ է փորձարկում անցկացնել անցանկալի նյութի առկայության մասով, որոնք առաջ են գալիս ընդունող բջիջներից, ինչպես նաեւ այն նյութերից, որոնք կարող են օգտագործվել (ավելացվել) արտադրության գործընթացում կամ մաքրման ժամանակ, կամ, եթե կիրառելի է՝ վիրուսներով կամ նուկլեինաթթվով կոնտամինացիայի ժամանակ:

8. Պատրաստի չբաժնեծրարված (բալկ) դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերի մշտականությունը եւ սերիական հսկողությունը

Իսկության, մաքրության եւ ակտիվության բնութագրերի մշտականությունը սահմանելու նպատակով անհրաժեշտ է անցկացնել արտադրանքի սկզբնական սերիաների բազմակողմանի անալիզ: Որպես հետեւանք՝ կարելի է սահմանափակվել փորձարկումների սահմանափակ թվով, որոնք ներկայացված են ստորեւ: Պետք է հստակ տարանջատել վերլուծական փորձարկումները, որոնք իրականացվում են պատրաստուկի մշակման ընթացքում դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերը լիովին սահմանելու նպատակով, եւ այն փորձարկումները, որոնք սովորաբար իրականացվում են մաքրված չբաժնեծրարված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիայի առնչությամբ:

8.1. Բնութագրերի մշտականությունը

Չբաժնեծրարված մշակված արտադրանքի հետագա սերիաների թիվը, որոնք ենթարկվում են անալիզի, պետք է կազմի առնվազն 5 սերիա (բավարար հիմնավորման դեպքում թույլատրելի է առավել պակաս թվով սերիաներ): Դրանք պետք է բնութագրել հնարավորինս մանրամասն՝ հաստատելու համար կազմի հաստատունությունը: Արտադրանքի բազմակի հավաքման պայմաններում արտադրություն իրականացնելիս, որպես կանոն, արտադրանքի սերիաները պետք է հետազոտել աճեցման տարբեր փուլերում: Պետք է կիրառել կենսաբանական, ֆիզիկաքիմիական եւ իմունոլոգիական մեթոդներ ակտիվ դեղագործական բղադրամասի բնութագրերի եւ անալիզի համար (այդ թվում՝ գլիկոպրոտեինների գլիկոզիլացման պրոֆիլի մշտականությունը հաստատող մեթոդներ) եւ խառնուկների հայտնաբերման ու նույնականացման մեթոդներ: Սերիաների միջեւ հայտնաբերված բոլոր տարբերությունները պետք է ամրագրել փաստաթղթերով:

8.2. Որակի սերիական հսկողությունը

8.2.1. Իսկությունը

Պատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի իսկությունը հաստատելու համար անհրաժեշտ է ընտրել մաքրված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերի համար կիրառվող փորձարկումների մի մասը՝ սույն գլխի 7.1 բաժնում սահմանված ցուցումների համաձայն: Կիրառվող մեթոդներում պետք է ներառվեն ֆիզիկաքիմիական եւ իմունոլոգիական հատկություններ՝ կենսաբանական ակնկալվող ակտիվության առնչությամբ փորձարկումների հետ միասին: Կախված իսկության մասով այլ փորձարկումների ծավալներից՝ պետք է անցկացնել N- կամ С-ծայրային ամինաթթվային հաջորդականության հաստատում կամ կիրառել այլ մեթոդներ, օրինակ՝ պեպտիդային քարտեզավորում:

8.2.2. Մաքրությունը:

Ցանկալի եւ հասանելի մաքրության աստիճանը կախված կլինի մի քանի գործոններից՝ արտադրանքի բնույթից եւ նպատակային նշանակությունից, դրա արտադրության մեթոդից ու մաքրությունից, ինչպես նաեւ արտադրական գործընթացի բնութագրերի մշտականության աստիճանից: Կիրառելով ժամանակակից տեխնոլոգիական գործընթացներ՝ կարելի է ձեռք բերել մեծ թվով պատրաստուկների մաքրության բավականին բարձր մաքրության մակարդակ:

Անհրաժեշտ է սահմանել արտադրանքի մաքրությունը յուրաքանչյուր սերիայի համար, այն պետք է պահպանվի նախատեսված սահմաններում: Անալիզը պետք է ներառի ընդունող բջջի ԴՆԹ-ի եւ (կամ) վեկտորի հետազոտման զգայուն ու վստահելի մեթոդներ, որին պետք է ենթարկվի կաթնասունների բջիջների գծերից պատրաստված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիա, ընդ որում՝ պետք է սահմանել ԴՆԹ-ի պարունակության վերին սահմանը: Առաջարկվում է նաեւ փորձարկումներ անցկացնել չբաժնեծրարված այլ էուկարիոտիկ բջջային համակարգերից ստացված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիայի, ԴՆԹ-ի պարունակության նկատմամբ եւ սահմանել ԴՆԹ-ի պարունակության վերին սահմանը: Պրոկարիոտիկ էքսպրեսող համակարգերում պետք է անցկացնել ԴՆԹ-ի փորձարկում, եթե դա անհրաժեշտ է պատրաստուկի որակն ապահովելու համար: Անհրաժեշտ է նաեւ քանակական որոշման բավականին զգայուն մեթոդի օգնությամբ սահմանել մնացորդային բջջային սպիտակուցները համապատասխան զգայունակությամբ անալիզ անցկացնելու միջոցով (օրինակ՝ parts per million (ppm)՝ միլիոնին ընկած մասով) եւ սահմանել դրանց պարունակության վերին խիստ սահմանը: Որոշ դեպքերում պոտենցիալ խառնուկները, օրինակ՝ ԴՆԹ-ն, կարող են արտահայտվել մաքրման միջանկյալ արտադրանքում՝ առավել վաղ փուլում:

8.2.3. Ակտիվության փորձարկում

Անհրաժեշտ է սահմանել պատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի ակտիվությունը (օրինակ՝ միլիլիտրին ընկած կենսաբանական ակտիվության միավորներով)՝ հնարավորության սահմանում կիրառելով համապատասխան ազգային կամ միջազգային ստանդարտ պատրաստուկ, որը ստանդարտացված է կենսաբանական ակտիվության միավորներով, ինչպես նշված է սույն գլխի 9-րդ բաժնում:

Անհրաժեշտ է գնահատել պատրաստուկի սահմանային ակտիվությունը (պրեպարատի զանգածային միավորին ընկած կենսաբանական ակտիվության միավորները): Գնահատված սահմանային ակտիվությունն անհրաժեշտ է ամրագրել փաստաթղթերով: Սահմանային ակտիվության սահմանման ստանդարտացման նպատակով անհրաժեշտ է կիրառել մանրակրկիտ մաքրում անցած ստանդարտ պատրաստուկ՝ սույն գլխի 9-րդ գլխի համաձայն:

Առաջարկվում է գնահատել ակտիվության սահմանման արդյունքների միջեւ համահարաբերակցությունը կենսաբանական մեթոդներով ու անալիզի ֆիզիկաքիմիական մեթոդներով եւ ներկայացնել ստացված տվյալները: Հնարավորության սահմանում անհրաժեշտ է ստանդարտացնել սերիաները, օգտագործելով ստույգ ֆիզիկաքիմիական մեթոդիկաներ, իսկ կենսաբանական անալիզը պետք է կիրառել պարտաստուկի կենսաբանական ակտիվությունը հաստատելու համար՝ «նշված սահմաններում»:

9. Մասնագրումը եւ ստանդարտ նյութերը

Սույն գլխի 7-րդ բաժնում նշված հետազոտությունները թույլ են տալիս պատրաստել պատրաստուկի վերջնական մասնագիրը, եթե այն հաստատվում է այն տվյալներով, որոնք ստացվել են հաջորդական սերիաների հետազոտում կատարելիս եւ սերիական հսկողության տվյալների հիման վրա՝ սույն գլխի 8-րդ բաժնի համաձայն:

Պատրաստուկի ճիշտ ընտրված սերիան, որը գերադասելիորեն ուսումնասիրվել է կլինիկական եղանակով, պետք է լիովին բնութագրվի դրա քիմիական պարունակության, մաքրության, ակտիվության եւ կենսաբանական ակտիվության տեսանկյունից՝ հնարավորության դեպքում ներառելով ամբողջական ամինաթթվային սեկվենացում: Պատրաստուկի նման ձեւով ուսումնասիրվող սերիան առաջարկվում է պահպանել՝ որպես քիմիական եւ կենսաբանական ստանդարտ նյութ օգտագործելու համար:

Անհրաժեշտ է սահմանել կիրառության շարունակականության (պահպանության ժամկետը) եւ (կամ) հնարավոր կրկնվող փորձարկման չափանիշներն ու ստանդարտ նմուշների որակավորումը:

10. Դեղապատրաստուկ եւ դեղագործական մշակում

Դեղապատրաստուկի մշակումն անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել եւ հիմնավորել՝ հատուկ ուշադրություն դարձնելով կայունարարների առկայության եւ պահպանման նկարագրությանը (օրինակ՝ ալբումին եւ (կամ) դետերգենտներ): Անհրաժեշտ է հաստատել, որ վերջնական կոնտեյներներում դեղապատրաստուկը համապատասխանում է Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագրքի պահանջներին եւ Միության իրավունքի մաս կազմող դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում ակտերին: Փորձարկումների իրականացման անհնարինության դեպքում արտադրողը պետք է հիմնավորի դրանց բացակայությունը:

Սահմանումները

Սույն գլխի նպատակներով գործածվում են հասկացություններ (տերմիններ), որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը.

«պատրաստի չբաժնեծրարված դեղագործական բաղադրամաս»՝ չբաժնեծրարված հավաքման արդյունքում արտադրական գործընթացի ավարտին ստացված արտադրանք, որը պահվում է մեկ կոնտեյներում կամ անհրաժեշտության դեպքում միանման կոնտեյներներում եւ կիրառվում է պատրաստի դեղաձեւի արտադրության ժամանակ: Պատրաստի արտադրանքի սերիայի արտադրությունը պետք է հստակ նկարագրվի եւ մանրամասն ամրագրվի արտադրողի փաստաթղթերում,

«դեղապատրաստուկ»՝ դեղաձեւի պարունակության մեջ մտնող պահպանման համար առաջնային փաթեթվածքում (խցանափակված կոնտեյներ) բաժնեծրարված ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս, որը դեղապատրաստուկ է: Կշռածրարման մեկ սերիա կազմող կոնտեյներները պետք է մշակվեն մեկ արտադրական ցիկլի շրջանակներում, դրանց պարունակությունը եւ կենսաբանական ակտիվությունը պետք է լինեն միատարր,

«չբաժնեծրարված հավաքում»՝ առանձին հավաքումների կամ լիզատների միատարր փուլ, որը մշակվում է մաքրման մեկ փուլի ընթացքում:

Գլուխ 5.2. Բջիջների էքսպրեսող կառուցվածքի անալիզը, որն օգտագործվում է ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգնությամբ ստացված սպիտակուցային պատրաստուկների արտադրության ժամանակ

1. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլուխը պարունակում է ցուցումներ էքսպրեսող կառուցվածքի բնութագրերը սահմանելու մասով, որոնք նախատեսված են ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգնությամբ ստացված սպիտակուցային պատրաստուկների սինթեզի համար էուկարիոտիկ եւ պրոկարիոտիկ բջիջներում եւ տվյալներ, որոնք կարեւոր են ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի հիմքով սպիտակուցների արտադրության ժամանակ օգտագործվող էքսպրեսող կառուցվածքների կառուցվածքի գնահատման համար: Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգնությամբ ստացված դեղամիջոցների որակի բոլոր կողմերի քննությունը սույն գլխի ուսումնասիրության նյութ չեն:

Էքսպրեսող կառուցվածք՝ էքսպրեսող վեկտոր, որը պարունակում է ռեկոմբինանտ սպիտակուց կոդավորող հաջորդականություն: Դեղապատրաստուկի որակը եւ հատկությունների մշտականությունն ապահովելու համար պետք է վերլուծել էքսպրեսող կառուցվածքների ոլորտները՝ մաքրված ռեկոմբինանտ սպիտակուցների համար կիրառվող մոտեցումների համադրությամբ նուկլեինաթթուների ուսումնասիրման մեթոդների կիրառմամբ: Էքսպրեսող կառուցվածքների անալիզը նուկլեինաթթուների մակարդակում մաքրման որակի նպատակային գործընթացի տարր է, ընդ որում՝ նման հետազոտության ժամանակ գնահատվում է միայն ռեկոմբինանտ գենի կոդավորող հաջորդականությունը, այլ ոչ թե տրանսլյացիայի ստույգ լինելը կամ ռեկոմբինանտ սպիտակուցի այլ բնութագրեր, օրինակ՝ երկրորդային, երրորդային կառուցվածքները եւ հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաներ:

2. Էքսպրեսող կառուցվածքի անալիզի հիմնավորում

Էքսպրեսող կառուցվածքի անալիզի նպատակը հիմնավորելն է, որ ընդունող բջիջում ներդրվել է ճիշտ կոդավորված արտադրանքի հաջորդականություն, եւ այն պահպանվում է այնտեղ աճեցման ընթացքում՝ մինչեւ արտադրական գործընթացի ավարտը: Ռեկոմբինանտ սպիտակուցների գենետիկ հաջորդականությունը, որը սինթեզվում է կենդանի բջիջներում, կարող է ենթարկվել մուտացիաների, որոնք կարող են փոխել սպիտակուցի հատկությունները, ինչը կարող է հանգեցնել պացիենտների մոտ բացասական հետեւանքների: Փորձարկման ոչ մի մոտեցում թույլ չի տալիս հայտնաբերել սպիտակուցների միաժամանակ բոլոր հնարավոր մոդիֆիկացիաները: Ամինաթթվային հաջորդականության եւ հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաներով պայմանավորված էքսպրեսվող սպիտակուցի կառուցվածքային առանձնահատկությունների ուսումնասիրման համար, օրինակ՝ պրոտեոլիտիկ գործընթացի, գլիկոզիլացման, ֆոսֆորացման եւ ացետիլացման միջոցով, թույլ է տրվում կիրառել սպիտակուցային անալիզի մեթոդներ: Սպիտակուցային անալիզի միջոցով կարող է չհայտնաբերվել ռեկոմբինանտ սպիտակուցի կառուցվածքի բոլոր փոփոխությունները, որոնք պայմանավորված են դրա հաջորդականության կոդավորման մուտացիաներով: Այդ դեպքում նուկլեինաթթուների անալիզի տվյալները կարող են հատուկ նշանակություն ունենալ. Նուկլեինաթթուների անալիզի հարաբերական կարեւորությունը տարբեր պատրաստուկների նուկլեինաթթուների եւ սպիտակուցների դեպքում տարբերվում է:

Նուկլեինաթթուների անալիզը կարելի է կիրառել կոդավորող հաջորդականության հաստատման, ինչպես նաեւ էքսպրեսող կառուցվածքի ֆիզիկական վիճակի գնահատման համար: Նուկլեինաթթուների անալիզ անցկացնում են, որպեսզի համոզվեն, որ էքսպրեսվող սպիտակուցն ունի ճիշտ ամինաթթվային հաջորդականություն, սակայն այդ մեթոդը նախատեսված չէ փոքր քանակությամբ հաջորդականությունների տարբերակների հայտնաբերման համար: Եթե պրոդուցենտ բջիջները պարունակում են էքսպրեսող կառուցվածքի ներկառուցված բազմաթիվ օրինակներ, որոնցից ոչ բոլորն են տրանսկրիպցիայի ենթարկվում, ապա ամենահարմար մեթոդ կարող է լինել տրանսկրիպցիայի արտադրանքի հետազոտությունը՝ մՌՆԹ-ի ու կԴՆԹ-ի անալիզի եւ ոչ թե գենոմային ԴՆԹ-ի հետազոտման օգնությամբ: Բոլոր նուկլեինաթթուների ուսումնասիրմանն ուղղված վերլուծական մոտեցումները, օրինակ, որոնք անցկացվում են պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի օգնությամբ բազմացրած կլոնների կամ նյութի հիմքով, կարելի է քննել որպես այլընտրանք ԴՆԹ-ի առանձին կլոնների հավաքումից կախված մեթոդներին: Հնարավոր է այլ մեթոդիկաների կիրառում, որոնք թույլ կտան արագ եւ բավականին զգայուն մեթոդներով հաստատել հաջորդականությունը՝ ռեկոմբինանտ սպիտակուց կոդավորող էքսպրեսվող կառուցվածքներում:

Սույն գլխում նկարագրվում են տվյալներ, որոնք արտադրական գործընթացի մշակման եւ վալիդացման ընթացքում պետք է հաշվի առնել էքսպրեսող կառուցվածքների բնութագրերը կազմելիս: Վերլուծական մեթոդները պետք է անցնեն վալիդացում՝ հաջորդականության հայտնաբերման կարողությունը հաստատելու համար: Վալիդացման փաստաթղթավորումն առնվազն պետք է ներառի տարբերակային հաջորդականությունների հայտնաբերման սահմանների հաշվարկը, դրա համար անհրաժեշտ է նուկլեինաթթուների կամ սպիտակուցների սեկվենավորման մեթոդիկաների վալիդացում: Սույն գլխում նկարագրված անալիզի մասով սկզբունքները եւ առաջարկներն անհրաժեշտ է կանոնավորապես վերանայել` նոր տեխնոլոգիական ձեռքբերումները եւ գիտական տվյալները հաշվի առնելու նպատակով

3. Էքսպրեսող համակարգերի բնութագրերի սահմանումը

3.1. Էքսպրեսող կառուցվածքը եւ բջիջների կլոնը, որոնք օգտագործվել են բջիջների հիմնական բանկ ստեղծելու համար

Արտադրողը պետք է նկարագրի նուկլեոտիդային հաջորդականության ծագումը, որով կոդավորվում է սպիտակուցը: Նման նկարագրության մեջ պետք է ներառվի բջիջների նույնականացումը եւ ծագումը, որից ծագել է նուկլեոտիդների հաջորդականությունը: Անհրաժեշտ է կից ներկայացնել մեթոդների նկարագրությունը, որոնք կիրառվել են ԴՆԹ-ի ստացման համար, որով կոդավորվել է սպիտակուցը:

Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել էքսպրեսող կառուցվածքի հավաքման փուլերը: Այդ նկարագրության մեջ պետք է ներառվի կառուցվածքի բաղադրիչների օրինակ՝ ռեպլիկացիայի ելակետերի, հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության գեների, ակտիվարարների, էնհանսերների աղբյուրը եւ ֆունկցիան, ինչպես նաեւ պետք է նկարագրվի թե արդյոք սպիտակուցը միաձուլման արդյունք է (խիմերային): Անհրաժեշտ է ներկայացնել բաղադրիչների մանրամասն քարտեզը եւ պլազմիդների լիարժեք հաջորդականությունը` կառուցվածքը ստեղծելու ընթացքում սեկվենավորված հատվածների նշումով, եւ այն հատվածների նշումով, որոնց հաջորդականությունը վերցվել է գրականությունից: Անհրաժեշտ է նշել այլ էքսպրեսող սպիտակուցներ, որոնք կոդավորվում են այդ պլազմիդով: ԴՆԹ-ի սեկվենավորման օգնությամբ անհրաժեշտ է սահմանել նպատակային գեն կոդավորող հատվածի նուկլեոտիդային հաջորդականությունը, ինչպես նաեւ դրա հետ կապված կողահար հատվածները, որոնք ներմուծվել են վեկտոր, այդ թվում` լիգավորման կետերի հատվածում:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ընդունող բջիջ էքսպրեսող կառուցվածքի ներմուծման մեթոդի նկարագրությունը. Բացի դրանից, անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել այն մեթոդները, որոնք օգտագործվում են էքսպրեսող կառուցվածքի ամպլիֆիկացիայի համար, եւ ապագա պրոդուցենտի ձեւով կլոնի հավաքման չափանիշները:

3.2. Բջիջների բանկերի համակարգը

Ռեկոմբինանտ սպիտակուցների սինթեզի համար անհրաժեշտ է կիրառել միայն պատշաճորեն բնութագրված ԲԳԲ եւ ԲԱԲ: Բջիջների բանկը որոշակի պայմաններում պահպանվող՝ նույն պարունակությունն ունեցող կոնտեյներների խումբ է, որից յուրաքանչյուրը պարունակում է բջիջների նույն պուլից ընտրված մեկ բաժին: ԲԳԲ-ն սովորաբար ստանում են բջիջների ընտրված կլոնից, որը պարունակում է էքսպրեսող կառուցվածք: ԲԱԲ-ն ստանում են մեկ կամ մի քանի ԲԳԲ կոնտեյներից ստացված բջիջներ աճեցնելու միջոցով: Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել բջջային գծի ստացման եւ բջիջների բանկի ձեւավորման գործընթացը, այդ թվում՝ պետք է նկարագրել աճեցման ընթացքում կիրառվող մեթոդները եւ ռեագենտները, in vitro բջջային տարիքը եւ պահպանման պայմանները: Բջիջների բոլոր բանկերում պետք է սահմանվի նշանակալի գենոտիպային եւ ֆենոտիպային մարկերների առկայություն, որոնք կարող են ներառել ռեկոմբինանտ սպիտակուցի էքսպրեսիա եւ էքսպրեսող կառուցվածքի առկայություն:

ԲԳԲ-ում էքսպրեսող կառուցվածքը պետք է վերլուծել փորձարկումների՝ ստորեւ ներկայացված հաջորդականության համաձայն: Եթե ԲԳԲ-ի նման անալիզը հնարավոր չէ իրականացնել, ապա այն պետք է իրականացնել աշխատանքային բանկերից յուրաքանչյուրի մասով:

Էքսպրեսող կառուցվածքի օրինակների թիվը սահմանելու համար, դրանում հայտնաբերված ներմուծումները եւ կորուստները, ինչպես նաեւ ինտեգրման հատվածների թվի սահմանման համար անհրաժեշտ է կիրառել քարտեզավորում՝ ռեստրիկցիոն էնդոնուկլեազի կամ այլ համապատասխան մեթոդների կիրառությամբ: Արտաքրոմոսոմային էքսպրեսող համակարգի առնչությամբ անհրաժեշտ է սահմանել ընդունող այն բջիջների տոկոսը, որոնք պահպանում են էքսպրեսող կառուցվածքը:

Անհրաժեշտ է հաստատել (վերիֆիկացնել) էքսպրեսող կառուցվածքի հաջորդականության ճշտությունը, որը կոդավորում է ռեկոմբինանտ սպիտակուցը: Արտաքրոմոսոմային էքսպրեսող համակարգերի դեպքում պետք է մեկուսացնել էքսպրեսող կառուցվածքը եւ հաստատել նուկլեոտիդային հաջորդականությունը, որը կոդավորում է սպիտակուցը` առանց կատարելու լրացուցիչ կլոնավորում: Սպիտակուցը կոդավորող նուկլեոտիդային հաջորդականության էքսպրեսող կառուցվածքի քրոմոսոմային օրինակներով բջիջների դեպքում անհրաժեշտ է հաստատել կրկնակի կլոնավորման եւ քրոմոսոմային օրինակների սեկվենավորման միջոցով: Որպես այլընտրանքային տարբերակ՝ սպիտակուցը կոդավորող նուկլեոտիդային հաջորդականությունը կարելի է հաստատել ԴՆԹ-ի կլոնների պուլի կամ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի օգնությամբ ուժեղացրած նյութի սեկվենավորման միջոցով: Կոդավորող հաջորդականությունը պետք է լինի նույնական այն հաջորդականությանը (օգտագործվող մեթոդիկայի հայտնաբերման սահմանի շրջանակներում), որը պահանջվում է էքսպրեսող կառուցվածքի համար` նկարագրված սույն գլխի 3.1 ենթաբաժնում: Բացի դա, այն պետք է համապատասխանի սպիտակուցի ակնկալվող ամինաթթվային հաջորդականությանը:

3.3. Արտադրության համար սահմանային բջջային in vitro տարիք

Արտադրության համար սահմանային բջջային in vitro տարիքը պետք է սահմանել պրոդուցենտ բջիջների աճեցման ժամանակ ստացվող տվյալների հիման վրա` մինչեւ առաջարկվող in vitro բջջային տարիքը կամ երկար ժամանակահատվածի ընթացքում` փորձարդյունաբերական կամ արդյունաբերական արտադրության շրջանակներում: Որպես կանոն՝ պրոդուցենտ բջիջներ ստանում են՝ աճեցնելով ԲԱԲ-ից բջիջներ, այն դեպքում, երբ պրոդուցենտ բջիջների պատրաստման համար ԲԳԲ պետք է կիրառել միայն պատշաճ հիմնավորման դեպքում:

ԲԳԲ-ում պրոդուցենտ բջիջներով էքսպրեսող կառուցվածքն անհրաժեշտ է վերլուծել մեկ անգամ (սույն գլխի 3.2 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Սպիտակուցը կոդավորող էքսպրեսող կառուցվածքի հաջորդականությունը պրոդուցենտ բջիջներում հնարավոր է ստուգել նուկլեինաթթուների անալիզի կամ պատրաստի սպիտակուցային պատրաստուկի անալիզի միջոցով: Արտադրության համար նախօրոք սահմանված սահմանային in vitro բջջային տարիքը կարելի է ավելացնել միայն հենվելով մինչեւ in vitro բջջային տարիքն աճեցրած բջիջներից ստացված տվյալների վրա, որը հավասար է կամ գերազանցում է նոր սահմանային in vitro բջջային տարիքը:

4. Եզրակացություն

Էքսպրեսող կառուցվածքի եւ պատրաստի մաքրված սպիտակուցի բնութագրերի սահմանումը ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայիով արտադրված պատրաստուկի արտադրության հաստատունության ապահովման կարեւոր փուլերն են: Նուկլեինաթթուների եւ պատրաստի մաքրված սպիտակուցի անալիզի արդյունքներով ստացված վերլուծական տվյալների գնահատումն անհրաժեշտ է՝ ռեկոմբինանտ սպիտակուցային պատրաստուկի պատշաճ որակ ապահովելու համար:

5. Սահմանումները

Սույն գլխի նպատակներով գործածվում են հասկացություններ (տերմիններ), որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը.

«նշանակալի գենոտիպային եւ ֆենոտիպային մարկերներ»՝ մարկերներ, որոնք թույլ են տալիս նույնականացնել բջջային գծի շտամը:

Դրանք պետք է ներառեն ռեկոմբինանտ սպիտակուցի էքսպրեսիան կամ էքսպրեսող կառուցվածքի առկայությունը,

«բջջային in vitro տարիք»՝ ԲԳԲ-ով կոնտեյներների հալեցման պահից սկսած մինչեւ արտադրական տարայում պատրաստուկի հավաքում, որը չափվում է աճեցման ժամանակի շարունակականությամբ, բջիջների պոպուլյացիայի կրկնապատկման աստիճանով կամ բջիջների պատվաստման քանակով ենթակուլտիվացման ժամանակ՝ կուլտուրաների նոսրացման որոշակի ընթացակարգի օգնությամբ.

«փորձա-արդյունաբերական արտադրություն»՝ ռեկոմբինանտ սպիտակուցի ստացում տեխնոլոգիական այն գործընթացների միջոցով, որոնք լրիվությամբ կրկնում կամ նմանակում են լիամասշտաբ արդյունաբերական արտադրությունը: Բջիջների կուլտիվացման, արտադրանքի հավաքման եւ դրա մաքրման մեթոդները պետք է համընկնեն՝ բացառությամբ արտադրության մասշտաբի,

«ինտեգրման հատված»՝ հատված, որտեղ բջջի գենոմում տեղադրված են մեկ կամ մի քանի Էքսպրեսող կառուցվածքի օրինակներ,

«կողահար հսկիչ հատվածներ»՝ չկոդավորող նուկլեոտիդային հաջորդականություններ, որոնք կցված են արտադրանքը կոդավորող նուկլեինաթթվի նուկլեիդների հաջորդականությունների 5'- և 3' վերջավորություններին: Կողահար հսկիչ հատվածները ներառում են կարեւոր տարրեր, որոնք ազդում են կոդավորող հաջորդականության տրանսկրիպցիայի, տրանսլյացիայի կամ կայունության վրա: Այդ հատվածները ներառում են, օրինակ՝ ակտիվարարներ, էնհանսերներ եւ սպլայսինգային հաջորդականություններ եւ չեն պարունակում ռեպլիկացիայի ելակետեր ու հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության գեներ,

«էքսպրեսող կառուցվածք»՝ էքսպրեսող վեկտոր, որը պարունակում է ռեկոմբինանտ սպիտակուց կոդավորող հաջորդականություն եւ դրա էքսպրեսիայի համար անհրաժեշտ տարրեր:

Գլուխ 5.3. Դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական գնահատումը, որն ստացվել է կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ (հիմնական պահանջներ)

1. Ներածություն

1.1. Նպատակները

Անդամ պետությունները կիրառում են կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացված դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական գնահատման ճկուն, անհատական մոտեցման վրա հիմնված, գիտականորեն հիմնավորված սկզբունք, որն անհրաժեշտ է կլինիկական մշակման ճշտությունը եւ այդ դեղապատրաստուկների գրանցման հնարավորությունը հաստատելու համար:

Անվտանգության նախակլինիկական գնահատման հիմնական խնդիրները`

մարդու կողմից օգտագործման դեպքում դեղապատրաստուկի սկզբնական անվտանգության դեղաչափի եւ դեղաչափի հետագա ավելացման սխեմայի սահմանում,

պոտենցիալ թիրախ օրգանների հայտնաբերում, որի առնչությամբ ի հայտ է գալիս պատրաստուկի տոքսիկ ազդեցություն, եւ տոքսիկ ազդեցությունների հակադարձելիության սահմանում,

դեղապատրաստուկների անվտանգության պարամետրերի սահմանում կլինիկական հետազոտման ընթացքում դրանց հետագա դիտանցման համար:

Սույն գլխում ներկայացված պահանջների պահպանումն անհրաժեշտ է դեղապատրաստուկների կենսաբանական մշակմանն ուղեկցող անվտանգության նախակլինիկական հետազոտման որակի բարելավման, հետազոտության անցկացումը համաձայնեցնելու եւ արդյունքները գնահատելու համար:

1.2. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխի դրույթներում ներկայացվում են դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական գնահատման բազային մոդելները, որոնք ստացվում են կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ: Դրանք կիրառելի են բնութագրված բջիջներից ստացված պատրաստուկների առնչությամբ՝ տարբեր էքսպրեսող համակարգերի օգնությամբ, որոնց վերաբերում են բակտերիալ եւ խմորիչների բջիջները, միջատների, բույսերի եւ կաթնասունների բջիջները: Կիրառության համար առաջարկվող ցուցումները կարող են ներառել in vivo ախտորոշում, բուժում եւ կանխարգելում: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերը սպիտակուցներ, պեպտիդներ են, դրանց ածանցյալները եւ այն պատրաստուկները, որոնց կազմում դրանք մտնում են: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերը կարող են ստացվել բջջային կուլտուրաներից կամ կարող են ստացվել ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ՝ ներառյալ տրանսգենային բույսերի եւ կենդանիների օգնությամբ արտադրությունը: Դրանց թվին պատկանում են՝ ցիտոկինները, պլազմինոգենն ակտիվացնողները, արյան պլազմայի ռեկոմբինանտ գործոնները, աճի գործոնները, հիբրիդ սպիտակուցները (ֆյուժն սպիտակուցներ, խիմերային սպիտակուցներ), ֆերմենտներ, ռեցեպտորներ, հորմոններ եւ մոնոկլոնալ հակամարմիններ:

Սույն գլխի պահանջները, որոնք կիրառելի են նաեւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ ստացված պատվաստումների, քիմիական եղանակով սինթեզված պեպտիդների, պլազմայից ստացված պատրաստուկների, մարդու հյուսվածքներից արտազատված էնդոգեն սպիտակուցների, օլիգոնուկլեոտիդների հիմքով դեղագործական բաղադրամասերի նկատմամբ:

Սույն գլխի դրույթները չեն տարածվում հակաբիոտիկների, ալերգենների լուծամզուքների, գեպարինի, վիտամինների, արյան բջջային բաղադրիչների, ավանդական բակտերիալ կամ վիրուսային պատվաստանյութերի, ԴՆԹ-պատվաստանյութերի, ինչպես նաեւ բջջային եւ գենային թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների վրա, եթե այդ դեղային պատրաստուկների խմբերի ուսումնասիրությունը կարգավորող գլուխներում այլ բան նշված չէ:

2. Հետազոտվող նյութի մասնագրում

Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների կիրառման անվտանգության հետ կապված ռիսկը կարող է պայմանավորված լինեն դրանում խառնուկների կամ կոնտամինանտների առկայությամբ: Նախընտրելի է հեռացնել խառնուկները կամ կոնտամինանտները մաքրման գործընթացի միջոցով, քան հենվել նախակլինիկական գնահատման վրա` դրանց անվտանգությունը գնահատելու համար: Ցանկացած դեպքում անվտանգության նախակլինիկական հետազոտման պատշաճ պլանավորման նպատակներով անհրաժեշտ է միշտ բազմակողմանի բնութագրել դեղապատրաստուկի հատկությունները:

Գոյություն ունեն պոտենցիալ ռիսկեր, որոնք պայմանավորված են ընդունող բջիջից կոնտամինանտների առկայությամբ, որոնք կարող են լինել բակտերիաներ, խմորիչներ, միջատների, բույսերի կամ կաթնասունների բջիջներ: Ընդունող բջիջից կոնտամինանտների առկայությունը կարող է պատճառ լինել տարբեր ալերգիկ կամ այլ իմունոլոգիական ռեակցիաների համար: Տեսականորեն գոյություն ունի անցանկալի ռեակցիաների առաջացման վտանգ, որոնք պայմանավորված են կոնտամինանտների առկայությամբ պրոդուցենտ բջջի նուկլեինաթթուների տեսքով՝ կապված ընդունող օրգանիզմի գենում դրանց հնարավոր ինտեգրման հետ: Միջատների, բույսերի եւ կաթնասունների բջիջների կամ տրանսգենային բույսերից ու կենդանիներից բջջանյութի օգտագործմամբ ստացված դեղապատրաստուկների դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել վիրուսային կոնտամինացիայի լրացուցիչ ռիսկը:

Որպես կանոն, դեղաբանական եւ տոքսիկ նախակլինիկական հետազոտությունների հիման վրա ուսումնասիրված պատրաստուկը պետք է համապատասխանի այն պատրաստուկին, որն առաջարկվում է սկզբնական կլինիկական հետազոտությունների համար: Այնուամենայնիվ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ հետազոտման ծրագրերի իրականացման ընթացքում կարող են տեղի ունենալ արտադրական գործընթացի փոփոխություններ, որոնք ուղղված են պատրաստուկի որակի եւ դրա արտադրության գործընթացի բարելավմանը: Մարդու նկատմամբ կենդանիների վրա կատարված փորձարարական հետազոտություններից ստացված տվյալների արտարկման դեպքում անհրաժեշտ է քննել արտադրության տեխնոլոգիա ներմուծված փոփոխությունների հնարավոր ազդեցությունները, որոնք կարող են ազդել պատրաստուկի հատկությունների վրա եւ պետք է գնահատել նման փոփոխությունների պոտենցիալ նշանակությունը, այդ թվում՝ պատրաստուկի ակտիվ նյութի սպիտակուցի հետտրանսլյացիոն փոփոխության նշանակությունը:

Եթե մշակման ծրագրի ընթացքում ներմուծվում է նոր արտադրական գործընթաց, փոփոխվում է արտադրական գործընթացի զգալի մասը կամ կատարվում են դեղապատրաստուկի կամ դրա բաղադրության այլ նշանակալի փոփոխություններ, ապա անհրաժեշտ է համադրել հետազոտվող դեղապատրաստուկի բնութագրերը, որն ստացվել է դրա տեխնոլոգիական գործընթացի փոփոխությունից առաջ եւ հետո: Համադրելիությունը կարող է սահմանվել կենսաքիմիական եւ կենսաբանական հատուկությունների համեմատական գնահատման արդյունքներով (այսինքն, իսկության, մաքրության, կայունության եւ ակտիվության սահմանման միջոցով): Առանձին դեպքերում կարող են պահանջվել լրացուցիչ հետազոտություններ (այսինքն, ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի, ֆարմակոդինամիկ հատկությունների եւ (կամ) անվտանգության հետազոտություն): Պատրաստուկների համադրելիության գնահատման համար անհրաժեշտ է տրամադրել կիրառվող մոտեցման գիտական հիմնավորում: Արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս պատրաստուկների համադրելիության գնահատման մասին տեղեկությունները ներկայացված են սույն կանոնների 9.1-9.2 գլուխներում:

3. Անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունները

3.1. Ընդհանուր սկզբունքները

Անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների նպատակն է սահմանել պատրաստուկի դեղաբանական եւ տոքսիկ ազդեցությունները, որոնք գնահատվում են կլինիկական մշակման ամբողջ ընթացքում, եւ ոչ միայն մարդու մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտմանը նախորդող փուլում: Նման բնութագրերի համար անհրաժեշտ է կատարել թե in vivo, եւ թե in vitro հետազոտություններ: Ընդ որում, կենսաբանական դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք կառուցվածքային եւ դեղաբանական առումով համադրելի են արդեն կլինիկական գործունեության մեջ լայն կիրառություն ունեցող պատրաստուկի հետ, տոքսիկության հետազոտությունները կարող են պակաս ծավալուն լինել:

Դեղապատրաստուկի անվտանգության նախակլինիկական գնահատում անցկացնելիս անհրաժեշտ է առաջին հերթին հաշվի առնել հետեւյալը.

համապատասխան (ռելեւանտ) տիպի կենդանիների ընտրությունը, որոնք առավել զգայուն են դեղաբանական եւ տոքսիկ ազդեցությունների նկատմամբ,

փորձարկման ենթակա կենդանիների տարիքը,

կենդանիների ֆիզիոլոգիական վիճակը,

դեղապատրաստուկի ներմուծման եղանակը, այդ թվում՝ դեղաչափի հաշվարկը, ներմուծման եղանակը եւ դոզավորման ռեժիմը,

հետազոտման ենթակա նյութի կայունությունը՝ հետազոտության պայմաններում:

Թունաբանական հետազոտությունները պետք է անցկացվեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոններով սահմանված պահանջներին համապատասխան: Առանձին հետազոտություններ, որոնք պահանջում են հատուկ թեստ-համակարգերի կիրառում, եւ որոնք հաճախ անհրաժեշտ են կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների հետազոտման ժամանակ, մասամբ կարող են չհամապատասխանել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոններով սահմանված պահանջներին: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է նշել անհամապատասխանության ոլորտները եւ անվտանգության ընդհանուր գնահատման առնչությամբ գնահատել դրանց նշանակության աստիճանը: Առանձին դեպքերում Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոններով սահմանված պահանջներին թունաբանական հետազոտության լիակատար համապատասխանության բացակայությունը կլինիկական հետազոտության անցկացման եւ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի գրանցման խիստ խոչընդոտ չէ:

Դեղապատրաստուկների թունաբանության հետազոտման համար օգտագործվող ավանդական մոտեցումները կարող են ոչ լիարժեքորեն համապատասխան լինել կենսաբանական դեղապատրաստուկների համար: Դրա պատճառը հանդիսանում է կենսաբանական դեղապատրաստուկների կառուցվածքային եւ կենսաբանական հատկանիշների յուրահատկությունն ու բազմազանությունը, մասնավորապես՝ տեսակի սպեցիֆիկությունը, իմունոգենությունը եւ անկանխատեսելի պլեյոտրոպ էֆեկտներն են:

3.2. Կենսաբանական ակտիվությունը (ֆարմակոդինամիկա)

Թույլատրվում է գնահատել in vitro հետազոտությամբ կենսաբանական ակտիվությունը՝ նպատակ ունենալով սահմանելու դեղապատրաստուկի նշանակալի կլինիկական էֆեկտները: Հնարավոր է օգտագործել բջջային գծերը եւ (կամ) առաջնային բջջային կուլտուրաները՝ պատրաստուկի անմիջական ազդեցությունը բջիջների ֆենոտիպի եւ դրանց պրոլիֆերացիայի վրա գնահատելու համար: Շատ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների տեսակի սպեցիֆիկության արդյունքում դրանց տոքսիկության ուսումնասիրության համար անհրաժեշտ է ընտրել համապատասխան կենդանիների տեսակներ: Ակտիվության կանխատեսման համար in vivo փորձարկումներում, ինչպես նաեւ կենդանիների տարբեր տեսակների, նաեւ մարդու հարաբերական զգայունակության քանակական գնահատման համար տվյալ կենսաբանական դեղապատրաստուկի նկատմամբ կարող են օգտագործվել կաթնասունների բջիջներից ստացված բջջային գծերի նկատմամբ in vitro փորձարկումներ: Նման փորձարկումների նպատակը կարող է լինել օրինակ` եւ ռեցեպտորի հետ կապի սպեցիֆիկության եւ աֆինության եւ (կամ) դեղաբանական էֆեկտների սահմանումը: Բացի այդ, այդ փորձարկումների արդյունքների հիման վրա կարող են ընտրել կենդանիների համապատասխան տեսակներ, որոնք կարող են օգտագործվել հետագա դեղաբանական եւ թունաբանական in vivo հետազոտություններում: In vitro եւ in vivo հետազոտությունների միավորված արդյունքները թույլ են տալիս իրականացնել մարդու նկատմամբ ստացված փորձարարական տվյալների արտարկում: Կլինիկական հետազոտություններում դեղապատրաստուկի առաջարկով կիրառության հիմնավորման համար հաճախ օգտագործվում են in vivo հետազոտության արդյունքներ, որոնցով գնահատվում են դեղաբանական ակտիվությունը, այդ թվում, սահմանվում է պատրաստուկի գործողության մեխանիզմը:

Մոնոկլոնային հակամարմինների դեղապատրաստուկների հետազոտման ընթացքում անհրաժեշտ է նկարագրել դրանց` առաջարկվող իմունոլոգիական հատկություններից տարբերվող հատկությունները, մասնավորապես` հակածնային սպեցիֆիկությունը, կոմպլեմենտ կապելու ունակությունը, ինչպես նաեւ չնախատեսված ռեակտիվությունը եւ (կամ) մարդու հյուսվածքների նկատմամբ ցիտոտոքսիկությունը: Խաչաձեւ ռեակտիվության նման հետազոտությունները պետք է անցկացվեն համապատասխան իմունոհիստոքիմիական մեթոդիկաների եւ մարդու տարբեր հյուսվածքների օգտագործմամբ:

3.3. Կենդանիների (կենդանական մոդելի) ընտրություն

Կենսաբանական ակտիվության առկայությունը, ինչպես նաեւ շատ դեղապատրաստուկների տեսակային եւ (կամ) հյուսվածքային սպեցիֆիկությունը, որոնք ստացվել են կենսատեխնոնոգիական մեթոդների օգտագործմամբ, հաճախ խոչընդոտում են կենդանիների լայն տեսակների օգտագործմամբ տոքսիկության ստանդարտ հետազոտությունների անցկացումը (օրինակ` առնետների եւ շների վրա): Անվտանգության հետազոտությունների ծրագրերը պետք է ներառեն կենդանիների համապատասխան տեսակների օգտագործում: Համապատասխան է համարվում կենդանու այն տեսակը, որի նկատմամբ հետազոտություն անցկացնելիս հետազոտվող նյութը դեղաբանական տեսանկյունից ակտիվ է՝ պատրաստուկի` ռեցեպտորի հետ փոխներգործության հաշվին (կամ էպիտոպի, եթե խոսքը մոնոկլոնային հակամարմինների մասին է): Կենդանիների համապատասխան տեսակների որոնման համար կարող են օգտագործվել տարբեր մեթոդներ (օրինակ՝ իմունաքիմիական կամ ֆունկցիոնալ թեստեր): Ռեցեպտորների եւ էպիտոպների բաշխման մասին տեղեկությունները թույլ են տալիս առավել խորը պատկերացում կազմել in vivo պայմաններում պատրաստուկի պոտենցիալ տոքսիկության մասին:

Մոնոկլոնային հակամարմինների հետազոտման ընթացքում կենդանիների համապատասխան տեսակներ համարվում են այն տեսակները, որոնց դեպքում հետազոտվում է անհրաժեշտ էպիտոպ եւ որոնց հյուսվածքների դեպքում հնարավոր է ցուցադրել խաչաձեւ ռեակտիվության համանման պրոֆիլ` ի համեմատություն մարդու հյուսվածքների: Դա թույլ է տալիս ճիշտ գնահատել տոքսիկությունը, որը պայմանավորված է էպիտոպի կամ ոչ սպեցիֆիկ խաչաձեւ հյուսվածքային ռեակտիվության հետ փոխազդեցությամբ: Այն կենդանիների օգտագործումը, որոնց դեպքում անհրաժեշտ էպիտոպ չի փորձարկվում, կարող է օգտակար լինել տոքսիկության գնահատման համար այն դեպքում, երբ ցույց է տրվում մարդու հյուսվածքների հետ պատրաստուկի ոչ սպեցիֆիկ համեմատելի ռեակտիվությունը:

Անվտանգության գնահատման ծրագիրը, որպես կանոն, պետք է ներառի 2 համապատասխան կենդանիների տեսակների հետազոտություն: Առանձին հիմնավոր դեպքերում բավարար է կիրառել 1 համապատասխան կենդանու տեսակ (օրինակ` եթե գտնվել է ընդամենը 1 համապատասխան տեսակ կամ եթե կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի կենսաբանական ակտիվությունը լավ հետազոտված է): Բացի այդ, նույնիսկ այն դեպքերում, երբ տոքսիկության բնութագրերի համար կարճաժամկետ հետազոտություններում անհրաժեշտ է կիրառել կենդանու 2 տեսակ, ապա տոքսիկության հետագա երկարաժամկետ հետազոտություններում կարող է բավարար լինել կիրառել կենդանու 1 տեսակ (օրինակ` եթե կարճաժամկետ հետազոտություններում տոքսիկության պրոֆիլը կենդանիների 2 տեսակի մոտ համեմատելի է):

Տոքսիկության հետազոտության արդյունքները, որոնք անցկացվել են ոչ համապատասխան կենդանիների տեսակների նկատմամբ, կարող են շփոթմունք ստեղծել, ուստի դրանց անցկացումը խորհուրդ չի տրվում: Եթե կենդանիների համապատասխան տեսակներ չկան, ապա կարելի է կիրառել տրանսգեն կենդանիների համապատասխան տեսակներ, որոնց դեպքում էքսպրեսվում են այն ռեցեպտորները, որոնք նման են մարդու ռեցեպտորների կառուցվածքին (հումանիզացված սպիտակուց-ռեցեպտորներ), կամ կարելի է կիրառել հոմոլոգային սպիտակուցներ: Եթե պատրաստուկի եւ մարդու ռեցեպտորի միջեւ փոխազդեցությունը ցույց է տալիս նման ֆիզիոլոգիական էֆեկտներ, որոնք համեմատելի են մարդու մոտ ակնկալվող էֆեկտների հետ, ապա տրանսգեն կենդանիների մոդելների վրա կատարվող հետազոտությունների ընթացքում ստացված տեղեկությունները, որոնց դեպքում էքսպրեսվում է մարդու ռեցեպտորը, համարվում են ամենապատշաճը: Օգտակար տեղեկություններ կարող են ստացվել նաեւ հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործմամբ: Ընդ որում, պետք է հաշվի առնել, որ արտադրական գործընթացը, խառնուկների (կոնտամինանտների) պրոֆիլը, ֆարմակոկինետիկան եւ հոմոլոգային ձեւի ու կլինիկական օգտագործման համար նախատեսված՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի գործողության դեղաբանական մեխանիզմները կարող են տարբերվել: Եթե տրանսգեն մոդելների եւ հոմոլոգային սպիտակուցների կիրառությունը հնարավոր չէ, ապա նպատակահարմար է գնահատել պոտենցիալ տոքսիկության որոշ հայեցակետեր՝ տոքսիկության կենդանիների մեկ տեսակի վրա իրականացվող սահմանափակ հետազոտությունների շրջանակում: Օրինակ՝ կարող են կատարվել տոքսիկության հետազոտություններ ≤ 14 օր տեւողությամբ բազմակի ներմուծման կիրառմամբ, որոնք ներառում են օրգանիզմի առավել կարեւոր համակարգերի գործունեության ցուցանիշների գնահատումը (օրինակ՝ սրտանոթային եւ շնչառական համակարգերի):

Պետք է հաշվի առնել այն պրոգրեսը, որը ձեռք է բերվել մարդու հիվանդություններին նման համարվող հիվանդությունների կենդանական մոդելների մշակման ընթացքում: Դրանց թվին պատկանում են հիվանդությունների սպոնտան կամ ինդուկցված զարգացման արդյունքում կենդանիների մոդելները, գենի (գեների) նոկաուտը, ինչպես նաեւ տրանսգենային կենդանիները: Նման մոդելների օգտագործումը կարող է ապահովել հետագա հետազոտությունների անցկացումը, որոնք չեն սահմանափակվում միայն դեղապատրաստուկի դեղաբանական ազդեցության ուսուումնասիրությամբ, դրա ֆարմակոկինետիկայով եւ դեղաչափերի ընդգրկույթի սահմանմամբ: Մոդելներ կարող են նաեւ կիրառվել անվտանգության հետազոտությունների համար (օրինակ` պրոգրեսիվ հիվանդության անցանկալի խթանման հեռանկարները գնահատելու համար): Երբեմն հիվանդության կենդանական մոդելների վրա անցկացրած հետազոտությունները կարող են սովորական կենդանիների վրա տոքսիկության հետազոտությունների համար օգտագործվել որպես հարմար այլընտրանք (ինչպես դա նշված է սույն գլխի 1-ին բացատրության մեջ): Ընդ որում, անհրաժեշտ է ներկայացնել գիտական հիմնավորում՝ անվտանգության հետազոտման համար հիվանդությունների կենդանական մոդելներն օգտագործելու համար:

3.4. Կենդանիների թիվը եւ սեռը

Պատրաստուկի մեկ դեղաչափի հաշվով օգտագործվող կենդանիների թիվը պետք է բավարար լինի պատրաստուկի տոքսիկ ազդեցության գնահատման համար: Կենդանիների ընտրանքի փոքր չափերը կարող են հանգեցնել այն բանին, որ կարող է տոքսիկություն չհայտնաբերվել՝ կապված դրանց արտահայտման ցածր հաճախականության հետ` անկախ ծանության աստիճանից: Ընտրանքի ոչ բավարար լինելու հետ պայմանավորված հաճախ ոչ մարդանման պրիմատների հետազոտման ժամանակ նկատվող սահմանափակումները կարող են մասամբ կոմպենսացվել՝ հաճախականության բարձրացմամբ եւ կենդանիների վիճակի դիտանցման տեւականությամբ: Որպես կանոն, փորձարկումների ժամանակ անհրաժեշտ է կիրառել երկու սեռի կենդանիներ, կամ պետք է ներկայացնել հիմնավորում, եթե նման տվյալներ բացակայում են:

3.5. Դեղաչափի ներմուծման եղանակը եւ ընտրությունը

Փորձարկման ենթակա կենդանիների նկատմամբ դեղապատրաստուկի ներմուծման եղանակը եւ հաճախականությունը պետք է առավելագույնս մոտիկ լինեն կլինիկական կիրառման համար առաջարկվող պայմաններին: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղապատրաստուկի դեղաբանական բնութագրերը եւ դրա կենսահասանելիությունը կենդանիների հետազոտվող տեսակների մոտ: Բացի այդ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել պատրաստուկի ծավալը, որը կարելի է ներմուծել փորձարկվող կենդանիներին անվտանգության եւ հումանիզմի սկզբունքներին համապատասխան: Օրինակ, լաբորատոր կենդանիներին պատրաստուկի ներմուծման հաճախանակությունը կարող է ավելացվել՝ ի համեմատություն պատրաստուկի ներմուծման առաջարկվող ռեժիմի, որը կարող է կիրառվել կլինիկական հետազոտությունների սուբյեկտների նկատմամբ: Նման ավելացումը կարող է պայմանավորված լինել փորձարկվող պատրաստուկի ակտիվ նյութի առավել բարձր կլիրենսը եւ ցածր լուծելիությունը կոմպենսացնելու անհրաժեշտությամբ: Տվյալ դեպքում անհրաժեշտ է սահմանել փորձարկվող կենդանու արյան մեջ պատրաստուկի էքսպոզիցիայի եւ կլինիկական պայմաններում մարդու մոտ պատրաստուկի էքսպոզիցիայի մեծության հարաբերակցությունը: Անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել ներմուծվող պատրաստուկի ծավալի, ակտիվ նյութի խտության, բաղադրության եւ ներմուծման վայրի ազդեցությունը: Որոշ դեպքերում թույլ է տրվում փոփոխել ներմուծման եղանակը՝ ի համեմատություն այն եղանակի, որն առաջարկվում է կիրառել կլինիկական հետազոտություններում: Նման փոփոխությունների պատճառ կարող են լինել ցածր կենսահասանելիությունն ու այն սահմանափակումները, որոնք պայմանավորված են ներմուծման եղանակով կամ կենդանիների կիրառվող տեսակների թվաքանակով (ֆիզիոլոգիական առանձնահատկություններով):

«Դեղաչափ-էֆեկտ» փոխկախվածության մասին տվյալներ ստանալու նպատակով, ներառյալ տոքսիկ դոզը եւ բարձր ոչ տոքսիկ դեղաչափը (ԲՈՏԴ, no observed adverse effect level (NOAEL)), անհրաժեշտ է ընտրել փորձարկվող դեղաչափերը: Ցածր կամ աննշան տոքսիկության դեղապատրաստուկների որոշ դասերի առավելագույն դեղաչափը սահմանելն անհնար է: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել գիտական հիմնավորում՝ դեղաչափի ընտրության ռազմավարության եւ մարդու մոտ էքսպոզիցիայի գերազանցման ենթադրվող բազմապատիկության վերաբերյալ: Բարձր դեղաչափերի ընտրության հիմնավորման նպատակով անհրաժեշտ է վերլուծել ակնկալվող դեղաբանական (ֆիզիոլոգիական) էֆեկտները, հետազոտվող պատշաճ նյութի հասանելիությունը եւ առաջարկվող կլինիկական կիրառությունը: Եթե դեղապատրաստուկին հատուկ է ընտրված կենդանու տեսակի բջիջների նկատմամբ ցածր աֆինություն կամ ակտիվություն՝ համեմատած մարդու բջիջների հետ, ապա կարող է պահանջվել առավել բարձր դեղաչափերի հետազոտություն: Մարդու մոտ դեղաչափի ընդգրկույթի անվտանգության սահմանները, որոնք ենթակա են սահմանման, կարող են տատանվել՝ կախված կենսատեխնոլոգիական եղանակով ստացված դեղապատրաստուկի դասից եւ կիրառման ցուցումներից:

3.6. Իմունոգենությունը

Բժշկական կիրառման համար նախատեսված շատ դեղապատրաստուկներ, որոնք ստացվել են կենսատեխնոլոգիական մեթոդների կիրառության միջոցով, կենդանիների մոտ իմունոգեն են: Հետեւաբար, հակամարմնի խտության սահմանումը, որը պայմանավորված է պատրաստուկի ներմուծմամբ, անհրաժեշտ է իրականացնել տոքսիկության հետազոտում անցկացնելիս՝ բազմակի ներմուծման դեպքում (սույն կանոնների 5,4 գլխի պահանջներին համապատասխան): Նման հետազոտություններն անհրաժեշտ են թունաբանական հետազոտությունների արդյունքները ճիշտ մեկնաբանելու համար: Անհրաժեշտ է բնութագրել հետազոտվող դեղապատրաստուկի ներմուծման նկատմամբ հումորալ իմունային արձագանքը (օրինակ, հակամարմնի տիտրը, կենդանիների թվաքանակը, որոնց մոտ գրանցվել է հակամարմնի արտադրում, ինդուկցված հակամարմինների հատկությունները (չեզոքացնող ակտիվությունը եւ նման ակտիվության բացակայությունը)): Անհրաժեշտ է սահմանել հակամարմնի արտադրման եւ դեղաբանական եւ (կամ) հետազոտվող պատրաստուկի տոքսիկ հատկությունների ցանկացած փոփոխության միջեւ համահարաբերակցությունը հակամարմնի հայտնաբերման պահին: Մասնավորապես, հետազոտության արդյունքների մեկանաբանության ընթացքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել հակամարմինների կազմավորման ազդեցությունը պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկ (ֆարմակոդինամիկ) պարամետրերի, զարգացման հաճախականության եւ (կամ) անցանկալի երեւույթների դրսեւորման ծանրության, կոմպլեմենտի (բաղադրամասի) ակտիվացման, նոր տոքսիկ էֆեկտների հայտնման վրա: Անհրաժեշտ է նաեւ գնահատել ախտաբանական այն փոփոխությունների առաջացման հնարավորությունը, որոնք պայմանավորված են հյուսվածքներում իմունային կոմպլեքսների նստվածքների հետ:

Հակամարմինների հայտնաբերումը չպետք է միակ հիմնավորումը լինի անվտանգության նախակլինիկական հետազոտության վաղաժամ դադարեցման կամ դրանց տեւողության փոփոխության համար, բացառությամբ այն դեպքերի, երբ իմունային արձագանքի զարգացումը կենդանիների զգալի մասի մոտ կենսաբանական դեղապատրաստուկի միջոցով դեղաբանական եւ (կամ) տոքսիկ էֆեկտների չեզոքացման պատճառ է: Հիմնական դեպքերում կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի իմունային արձագանքը կենդանիների մոտ (ինչպես նաեւ մարդու մոտ) տարբեր է լինում: Եթե բոլոր այդ հարցերը չեն ազդում անվտանգության հետազոտության ընթացքում ստացված տվյալների մեկնաբանության վրա, ապա կարելի է լուրջ նշանակության չտալ փորձարկվող կենդանիների մոտ իմունիտետի հումորալ ռեակցիայի զարգացմանը:

Կենդանիների մոտ հակամարմինների առաջացման ինդուկցիան թույլ չի տալիս կանխատեսել պատրաստուկի կլինիկական կիրառության ժամանակ իմունային արձագանքի զարգացումը: Մարդու մոտ կարող են ձեւավորվել հումանիզացված սպիտակուցների նկատմամբ շրջանառվող հակամարմիններ, ընդ որում, նման հակամարմինների առկայության թերապեւտիկ ազդեցությունը հաճախ պահպանվում է: Մարդու մոտ ծանր անաֆիլակտիկ ռեակցիայի զարգացման հաճախականությունը, ի պատասխան ռեկոմբինանտ սպիտակուցի ներմուծման, մեծ չէ: Այս կապակցությամբ ծովախոզուկների մոտ անաֆիլակտիկ ռեակցիայի մասով թեստերի արդյունքները, որոնք սովորաբար դրական են սպիտակուցային պատրաստուկների դեպքում, սովորաբար թույլ չեն տալիս կանխատեսել մարդու մոտ ռեակցիան: Սրա հետ կապվածէ նման հետազոտությունները քիչ տեղեկատվություն են տալիս տվյալ տիպի պատրաստուկի ստանդարտ ուսումնասիրության համար:

4. Մասնավոր պահանջներ

4.1. Դեղաբանական անվտանգությունը

Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել անցանկալի այն ռեակցիաների զարգացման պոտենցիալ ռիսկը, որոնք պայմանավորված են կենդանիների համապատասխան մոդելների նկատմամբ պատրաստուկի անցանկալի դեղաբանական ակտիվությամբ: Անհրաժեշտության դեպքում հարկավոր է ներառել նման ակտիվության հսկողությունը տոքսիկության հետազոտությունների եւ (կամ) կլինիկական հետազոտության ծրագրում: Դեղաբանական անվտանգության հետազոտության ընթացքում սովորաբար սահմանվում են պատրաստուկի պոտենցիալ տոքսիկության ֆունկցիոնալ ինդեքսները: Նշված ֆունկցիոնալ ինդեքսները կարող են հետազոտվել առանձին հետազոտությունների շրջանակներում կամ ներառվել թունաբանական հետազոտություններում: Դեղաբանական անվտանգության հետազոտության նպատակը պետք է լինի օրգանիզմի ֆիզիոլոգիական հիմնական համակարգերի կենսական ֆունկցիաների վրա դեղապատրաստուկի ազդեցության հայտնաբերում (այդ թվում՝ սրտանոթային, շնչառական, արտաթորման, կենտրոնական նյարդային համակարգի): Բացի այդ, հետազոտության ընթացքում կենդանիների փոխարեն կարող են օգտագործվել մեկուսացված օրգաններ եւ այլ թեստ-համակարգեր՝ առանց ներգրավելու ինտակտ կենդանիների: Նման հետազոտությունները թույլ են տալիս բացատրել օրգանասպեցիֆիկ տոքսիկության առաջացումը, այնուամենայնիվ, անհրաժեշտ է զգուշությամբ մոտենալ նման արդյունքների մեկնաբանությանը՝ հաշվի առնելով մարդու մոտ պատրաստուկի կիրառության ցուցումները եւ առանձնահատկությունները:

4.2. Էքսպոզիցիայի գնահատումը

4.2.1. ֆարմակոկինետիկա եւ տոքսիկոկինետիկա

Գոյություն չունի կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների ֆարմակոկինետիկական հետազոտության անցկացման միասնական սխեմա: Տեղեկատվությամբ հարուստ համարվում են դեղապատրաստուկի մեկանգամյա կամ բազմակի ներմուծմամբ դեղաբանական հետազոտությունները, տոքսիկոկինետիկ հետազոտությունները, կենդանիների համապատասխան տեսակների վրա հյուսվածքների բաշխման հետազոտությունները: Միեւնույն ժամանակ ստանդարտ հետազոտությունները, որոնք ուղղված են ներմուծված եւ էլիմինացված պատրաստուկի նյութական հավասարակշռությունը գնահատելուն, տեղեկատվության առումով աղքատ են համարվում: Հետազոտվող պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի տարբերությունները կենդանիների տարբեր տեսակների մոտ կարող են զգալի նշանակություն ունենալ արդյունքների կանխատեսման համար, երբ հետազոտությունները կատարվում են կենդանիների վրա եւ «դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածության կորի գնահատման համար` տոքսիկության հետազոտման ժամանակ: Էլիմինացիայի իմունային միջնորդավորված մեխանիզմների հետեւանքով ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլի փոփոխությունները կարող են ազդել կինետիկ պրոֆիլի եւ տոքսիկության հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանության վրա: Որոշ դեղապատրաստուկների դեպքում (օրինակ` ցիտոկինների դեպքում) կարող է բնորոշ լինեն նշանակալի ֆարմոկոդինամիկ էֆեկտների արտահայտման դանդաղեցում` ֆարմակոկինետիկ բնորոշիչների առնչությամբ: Բացի այդ, կարող է երկարաձգվել ֆարմոկոդինամիկ էֆեկտները` պլազմայում ակտիվ նյութի պարունակության համեմատությամբ:

Ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններն անհրաժեշտ է հնարավորության սահմանում անցկացնել այն դեղապատրաստուկների օգտագործմամբ, որոնք ներկայացուցչական են թունաբանական հետազոտությունների եւ կլինիկական կիրառության համար նախատեսված պատրաստուկների առնչությամբ: Դրանց դոզավորման եղանակը եւ հաճախականությունը պետք է առավելագույնս մոտ լինեն այն դոզավորմանը, որը համապատասխանում է պլանավորված կլինիկական հետազոտություններին: Աբսորբման պրոֆիլը կարող է կախված լինել ներմուծվող պատրաստուկի բաղադրությունից, խտությունից, ներմուծման հատվածից եւ (կամ) ծավալից: Տոքսիկության հետազոտությունների անցկացման ժամանակ հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է կատարել համակարգային էքսպոզիցիայի դիտանցում:

Ռադիոակտիվ նշումներով սպիտակուցների օգտագործման դեպքում կարեւոր է ապացուցել, որ ռադիոնշմամբ նյութը, որն օգտագործվում է հետազոտության ժամանակ, պահպանի ակտիվությունը եւ կենսաբանական հատկությունները, որոնք համարժեք են նշան չկրող նյութի մոտ հանդիպողներին: Հյուսվածքներում ռադիոակտիվության մեծությունը եւ (կամ) աուտոռադիոգրաֆիայի տվյալները ռադիոակտիվ նշումով սպիտակուցների օգտագործման դեպքում դժվար է լինում մեկնաբանել՝ հաշվի առնելով սպիտակուցի արագ in vivo մետոբոլիզմը կամ սպիտակուցի հետ ռադիոակտիվ նշման կապի անկայունությունը: Այն հետազոտությունների արդյունքները, որոնց դեպքում ռադիոակտիվ նշումը ներմուծվում է սպեցիֆիկ ամինաթթուներում, անհրաժեշտ է զգուշավորությամբ մեկնաբանել: Անհրաժեշտ է հաշվի առնելով ռադիոակտիվ նշումը ձերբազատելու հնարավորությունը, որը ներկառուցված է սպեցիֆիկ ամինաթթվում, եւ դրա ներառումը ամինաթթուներ, որոնք մասնակցում են հետազոտվող դեղապատրաստուկի հետ առնչություն չունեցող սպիտակուցների եւ պեպտիդների սինթեզում:

Անհրաժեշտ է ունենալ սկզբնական տեղեկություններ՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի աբսորբման եւ կլիրենսի առանձնահատկությունների մասին կենդանիների համապատասխան տեսակների մոտ մինչեւ կլինիկական հետազոտությունն սկսելը` նպատակ ունենալով կանխատեսելու պատրաստուկի թերապեւտիկ ազդեցության լայնությունը (դեղաչափի ընդգրկույթի անվտանգությունը)՝ հաշվի առնելով էքսպոզիցիաները եւ դեղաչափերը:

4.2.2. Վերլուծական մեթոդները

Քանակական որոշման մեկ կամ մի քանի մեթոդների օգտագործումը պետք է քննել անհատական կարգով, ընդ որում, անհրաժեշտ է ներկայացնել գիտական հիմնավորում: Որպես կանոն, բավարար է մեկ հաստատված մեթոդիկա: Օրինակ, ստույգ տեղեկատվություն կարելի է ստանալ պրեցիպիտատում ռադիոակտիվության սահմանման քանակական մեթոդով (ռադիոակտիվ նշումով սպիտակուց՝ նստեցված տրիքլորքացախաթթվով). Միեւնույն ժամանակ, առավել նախընտրելի է համարվում վերլուծվող նյութի քանակական որոշման սպեցիֆիկ մեթոդը: Լավագույնն է կիրառել քանակական որոշման միեւնույն մեթոդները ինչպես կենդանիների վրա՝ հետազոտություններ կատարելիս, այնպես էլ մարդու մասնակցությամբ հետազոտությունների ժամանակ: Անհրաժեշտ է սահմանել պլազման կապող սպիտակուցների եւ (կամ) արյան պլազմայում (շիճուկ) հակամարմնի պոտենցիալ ազդեցությունը հետազոտվող նյութի քանակական որոշման արդյունքների վրա:

4.2.3. Մետաբոլիզմ:

Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի մետաբոլիզմի հետեւանք է դրանց դեգրադացիան՝ մինչեւ ոչ մեծ պեպտիդներ եւ առանձին ամինաթթուներ: Նման պատրաստուկների մետաբոլիզմի եղանակներն ընդհանուր առմամբ հետազոտված են: Հետեւաբար, կարիք չկա անցկացնելու բիոտրանսֆորմացիայի դասական հետազոտություններ, որոնք իրականացվում են այն դեղապատրաստուկների նկատմամբ, որոնց ակտիվ նյութը ստացվել է քիմիական սինթեզի եղանակով:

Ֆարմակոդինամիկ էֆեկտի բնույթը հասկանալու համար անհրաժեշտ են տեղեկություններ կենսաբանական լուծույթում կենսաբանական դեղապատրաստուկի վարքի վերաբերյալ (օրինակ՝ պլազմայում, շիճուկում, ողնուղեղային հեղուկում), ինչպես նաեւ սպիտակուցների հետ կապի հնարավոր ներգործության մասին:

4.3. Տոքսիկության հետազոտությունները մեկանգամյա ներմուծման դեպքում

Մեկանգամյա ներմուծման դեպքում տոքսիկության հետազոտությունների արդյունքներով կարելի է օգտակար տեղեկություններ ստանալ դեղաչափից համակարգային եւ (կամ) տեղային տոքսիկության կախվածության մասին: Այդ տվյալները կարող են օգտակար լինել դեղաչափի ընտրության համար տոքսիկությունը հետազոտելիս բազմակի ներմուծման դեպքում: «Դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածության մասին տեղեկություններ կարելի է ստանալ մեկանգամյա ներմուծման դեպքում տոքսիկության հետազոտություններ իրականացնելիս, որոնք դեղաբանական ակտիվության կամ արդյունավետության հետազոտությունների ծրագրի մաս են` կենդանական մոդելների օգտագործմամբ: Անհրաժեշտ է քննել տվյալ դեղաբանական հետազոտությունների ծրագրում դեղապատրաստուկի անվտանգության ցուցիչների գնահատման հնարավորությունը:

4.4. Բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության հետազոտությունները

Սույն գլխի 3.3 ենթաբաժնում ներկայացված են բազմակի ներմուծմամբ հետազոտությունների անցկացման համար կենդանիների տեսակների ընտրության սկզբունքները: Ներմուծման եղանակը եւ դոզավորման ռեժիմը (օրինակ՝ ամենօրյա ներմուծում կամ պարբերական դոզավորում) պետք է առավելագույնս մոտիկ լինեն առաջարկվող կլինիկական կիրառությանը կամ ներգործությանը: Հնարավորության սահմաններում հետազոտության արդյունքները պետք է ներառեն տոքսիկության ուսումնասիրություն:

Որպես կանոն` հետազոտության դիզայնով պետք է նախատեսվի հետհետազոտական ժամանակահատվածը, երբ դեղապատրաստուկն այլեւս չի ներմուծվում: Դա անհրաժեշտ է, որպեսզի հայտնաբերվի էֆեկտի հակադարձելիությունը, դեղաբանական եւ (կամ) տոքսիկ էֆեկտների պոտենցիալ ուժգնացումը կամ պոտենցիալ հետագա տոքսիկ էֆեկտները: Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք թողնում են երկարատեւ դեղաբանական եւ (կամ) տոքսիկ էֆեկտներ, վերականգնման շրջանում կենդանիները խմբերը պետք է գտնվեն հետազոտման տակ՝ մինչեւ չապացուցվի էֆեկտների հակադարձելիությունը: Տոքսիկության հետազոտությունների տեւողությունը բազմակի ներմուծման դեպքում պետք է կախված լինի կլինիկական կիրառության ենթադրվող տեւողությունից եւ կիրառության ցուցումներից: Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների մեծ մասի դեպքում կենդանիներին ներմուծման տեւողությունը, որպես կանոն, կազմում է 1-3 ամիս: Կարճաժամկետ կիրառության համար նախատեսված պատրաստուկների դեպքում (օրինակ, 7 օրից ոչ ավելի), ինչպես նաեւ, սուր, կյանքին վտանգ սպառնող հիվանդությունների բուժման համար բավարար է համարվում 2 շաբաթ տեւողությամբ բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության հետազոտությունների անցկացումը: Որպես կանոն, այդ ժամանակը բավարար է՝ կլինիկական հետազոտության անցկացման հնարավորությունը եւ դեղապատրաստուկի գրանցումը հիմնավորելու համար: Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք նախատեսված են խրոնիկ հիվանդությունների բուժման համար եւ ընդունվում են երկար ժամանակ, բավարար է համարվում 6 ամիս տեւողությամբ հետազոտությունների անցկացումը: Այնուամենայնիվ, որոշ դեպքերում հնարավոր է առավել կարճ կամ առավել երկար հետազոտություններ` նպատակ ունենալով արդյունքները ներառել գրանցման դոսյեում: Երկարատեւ ընդունման համար նախատեսված կենսաբանական դեղապատրաստուկների տոքսիկության երկարատեւ հետազոտությունների տեւողությունը պետք է գիտականորեն հիմնավորված լինի:

4.5. Իմունոտոքսիկության հետազոտություններ

Իմունոտոքսիկության գնահատման կողմերից մեկը պոտենցիալ իմունոգենության գնահատումն է (սույն գլխի 3.6 ենթաբաժնի համաձայն): Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկներից շատերը նախատեսված են իմունային համակարգը խթանելու կամ ճնշելու համար: Հետեւաբար, դրանք կարող են ազդեցություն թողնել ոչ միայն հումորալ, այլեւ բջջային իմունիտետի վրա: Ներարկման հատվածում բորբոքային ռեակցիաները կարող են խոսել օրգանիզմի իմունային համակարգի խթանման մասին` ի պատասխան պատրաստուկի ներմուծման: Այնուամենայնիվ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ ներարկման ժամանակ սովորական վնասվածքը եւ (կամ) դեղապատրաստուկի բաղադրության մաս կազմող տոքսիկ էֆեկտները կարող են ներարկման հատվածում հանգեցնել տոքսիկ փոփոխությունների: Բացի այդ, հնարավոր է հակածնի էքսպերսիայի փոփոխություն թիրախ բջիջների մեմբրանի վրա, որը կարող է նշանակություն ունենալ հակաիմունային արձագանքի զարգացման համար: Նման հարցերի պարզաբանման համար պատրաստուկի իմունոտոքսիկության ուսումնասիրման սխեմայում կարող է ներառվել սկրինինգային հետազոտությունների անցկացում` դեղապատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմի հետագա գնահատմամբ: Այնուամենայնիվ, ստանդարտ փուլային մոտեցման կիրառությունը կամ ստանդարտ թեստերի անցկացումը կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի առնչությամբ խորհուրդ չի տրվում:

4.6. Վերարտադրողական եւ օնտոգենետիկ տոքսիկության հետազոտում

Վերարտադրողական եւ օնտոգենետիկ տոքսիկության հետազոտության անցկացման անհրաժեշտությունը կախված է դեղապատրաստուկի հատկություններից, կիրառության ցուցումների եւ պացիենտների թիրախային պոպուլյացիայից (ինչպես նշված է սույն գլխի 2-րդ բացատրությունում): Հետազոտության դիզայնը եւ դոզավորման ռեժիմը կարող են փոփոխվել՝ կախված տեսակի սպեցիֆիկությունից, իմունոգենությունից, կենսաբանական ակտիվությամբ եւ (կամ) կոնկրետ դեղապատրաստուկի կիսով չափ դուրսբերման երկար ժամանակահատվածով պայմանավորված գործոններից: Օրինակ, պոտենցիալ օնտոգենետիկ իմունոգենության առկայության կասկածները, որոնք կարող են առկա լինել երկար իմունոլոգիական էֆեկտով որոշակի մոնոկլոնային հակամարմինների սահմանման առնչությամբ, կարող են հաշվի առնվել հետազոտության դիզայնի փոփոխությամբ այն բանի համար, որպեսզի գնահատվի նորածնի իմունոլոգիական կարգավիճակը:

4.7. Գենոտոքսիկության հետազոտություններ

Դեղապատրաստուկների նկատմամբ ստանդարտ եղանակով անցկացվող գենոտոքսիկության հետազոտությունների ընդգրկույթը եւ տեսակները, որոնց ակտիվ նյութերը ստացվել են քիմիական սինթեզի եղանակով, կիրառելի չեն կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների նկատմամբ, ուստի նման հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում: Բացի այդ, պեպտիդային (սպիտակուցային) բնույթի նյութերի մեծ քանակության ներմուծումը կարող է հանգեցնել այնպիսի արդյունքների ստացման, որոնք հնարավոր չէ մեկնաբանել: Այդ նյութերը, հավանաբար, ուղղակիորեն չեն փոխազդում ԴՆԹ-ի կամ այլ քրոմոսոմային նյութի հետ (ինչպես նշված է սույն գլխի 3-րդ պարզաբանման մեջ):

Եթե հիմք կա ենթադրելու, որ առկա են նման փոխազդեցություններ (օրինակ՝ օրգանական լինկեր մոլեկուլների առկայությունը պատրաստուկում՝ կոնյուգացված սպիտակուցի հիման վրա), ապա անհրաժեշտ է անցկացնել հասանելի եւ պատշաճ համակարգերի կիրառությամբ հետազոտություններ, որոնք ներառում են նաեւ նոր թեստ համակարգեր: Գենոտոքսիկության ստանդարտ հետազոտությունների կիրառությունը արտադրական խառնուրդների գենոտոքսիկության պոտենցիալի գնահատման համար ընդունելի չէ: Նման հետազոտություններ անցկացնելիս այդ նպատակով պահանջվում է ունենալ համապատասխան հիմնավորում:

4.8. Քաղցկեղածնության հետազոտություններ

Որպես կանոն, կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների համար քաղցկեղածնության ստանդարտ թեստերի անցկացումը կենսաբանական համակարգերի օգտագործմամբ ընդունելի չէ: Միեւնույն ժամանակ կարող է անհրաժեշտ լինել գնահատել քաղցկեղածնությունն այնպիսի մեթոդների օգտագործմամբ, որոնք սպեցիֆիկ են պատրաստուկը սահմանելու համար: Դա կախված է պատրաստուկի կլինիկական կիրառության ենթադրվող տեւողությունից, պացիենտների պոպուլյացիայի եւ (կամ) դրա կենսաբանական ակտիվությունից (օրինակ՝ աճի գործոնները, իմունոդեպրեսենատները, եւ այլն): Այն դեպքերում, երբ վտանգ կա պատրաստուկի քաղցկեղածնության պոտենցիալի առնչությամբ, ապա նման ռիսկի գնահատման համար կարող են օգտագործվել տարբեր մեթոդներ:

Որոշ պատրաստուկներ կարող են ունենալ տրանսֆորմացված բջիջների բազմացման եւ կլոնային էքսպանսիայի (կլոնի էքսպանսիա) պոտենցիալ ունակություն, ինչը կարող է հանգեցնել նորագոյացությունների զարգացմանը: Նման դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել պատրաստուկի գնահատում, հաշվի առնելով ռեցեպտորների էքսպրեսիան մարդու տարբեր չարորակ եւ նորմալ բջիջների վրա, որոնք պոտենցիալ կերպով էական են պացիենտների հետազոտվող պոպուլիացիայի համար: Անհրաժեշտ է սահմանել նորմալ կամ չարորակ բջիջների աճը խթանող պատրաստուկի ունակությունը, որոնք էքսպրեսում են համապատասխան ռեցեպտորներ: Եթե in vitro հետազոտության արդյունքում ստացվել են տվյալներ, որոնք վկայում են պատրաստուկի հնարավոր քաղցկեղածին պոտենցիալի մասին, ապա համապատասխան կենդանիների մոդելների վրա անհրաժեշտ է անցկացնել հետագա հետազոտություններ: Հնարավոր է արժեքավոր տեղեկություններ ստանալ, եթե բազմակի ներմուծման տոքսիկության երկարաժամկետ հետազոտություններում ներառվի փորձարարական կենդանիների մոտ բջիջների բազմացման զգայուն ցուցիչների գնահատում:

Եթե պատրաստուկը կենսաբանորեն ակտիվ է եւ կրծողների մոտ իմունային արձագանքի զարգացում չի հարուցում, սակայն այլ հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա ստացված տեղեկությունները բավարար չեն պատրաստուկի քաղցկեղածին պոտենցիալը գնահատելու համար, ապա հիմնավոր է համարվում մեկ տեսակի կրծողի օգտագործումը: Հատկապես ուշադիր պետք է լինի դեղաչափի ընտրության հարցում: Համապատասխան դեղաչափերի սահմանման նկատմամբ գիտականորեն հիմնավորված մոտեցումը պետք է հիմնված լինի ֆարմակոկինետիկ եւ ֆարմոկոդինամիկ վերջնակետերի համալիր վերլուծության վրա՝ հաշվի առնելով ռեցեպտորների համեմատական բնութագիրը եւ մարդու մոտ ենթադրվող էքսպոզիցիան: Ընտրված դոզավորումը պետք է հիմնավորված լինի:

4.9. Տեղային տանելիության հետազոտություններ

Անհրաժեշտ է անցկացնել տեղային տանելիության գնահատում: Անհրաժեշտության դեպքում անհրաժեշտ է օգտագործել դեղապատրաստուկ, որն ունի այն բաղադրությունը, որը հետագայում պետք է ներկայացվի գրանցման: Այնուամենայնիվ, բավարար հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է կիրառել պատրաստուկը, որն ունի ներկայացուցչական բաղադրություն: Առանձին դեպքերում դեղապատրաստուկի պոտենցիալ անցանկալի ռեակցիաները կարող են գնահատվել տոքսիկության հետազոտությունների շրջանակում՝ մեկանգամյա եւ բազմակի ներմուծման դեպքում: Այդ ձեւով, բացառվում է տեղային տանելիության գնահատման առնչությամբ առանձին հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը:

Պարզաբանում

1. Կենդանական մոդելների հիվանդությունների կիրառումը կարող է նպատակահարմար լինի տոքսիկության ցուցանիշների սահմանման, կլինիկական ցուցումների ընտրության եւ համապատասխան դեղաձեւի, ներմուծման եղանակների եւ դոզավորման ռեժիմի սահմանման ժամանակ: Պետք է հաշվի առնել, որ հիվանդությունների նման մոդելների կիրառման ժամանակ հաճախ առկա են լինում չափազանց քիչ ռետրոսպեկտիվ տվյալներ՝ հետազոտությունների արդյունքները գնահատելիս որպես հսկողության միջոց օգտագործելու համար: Հետեւաբար, հետազոտությունների դիզայնը օպտիմալացնելու նպատակով չափազանց կարեւոր է զուգահեռաբար ստանալ հսկիչ եւ ելակետային տվյալներ:

2. Հնարավոր է իրավիճակ, երբ գիտական գրականության հրատարակված տվյալներում բավականին տեղեկություններ լինեն, որոնք վերաբերում են վերարտադրողական ֆունկցիայի եւ (կամ) կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկի համապատասխան էմբրիոգենեզ խմբերի (օրինակ՝ ինտերֆերոնների) վրա պոտեցիալ ազդեցությանը, որն ստացվել եւ հնարավոր է հիմնավորել միայն միակ համապատասխան տեսակի կենդանիների՝ ոչ մարդանման պրիմատների վրա հետազոտություններում: Նման դեպքերում բացառվում է վերարտադրողական (օնտոգենետիկ) տոքսիկության ֆորմալ հետազոտությունների անցկացումը, եթե հաստատվել է, որ ակտիվ նյութի կառուցվածքը եւ ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը համադրելի են, քանի որ հարակից մոլեկուլները կարող են առաջացնել նման կենսաբանական էֆեկտներ: Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում պետք է բերվի գիտական հիմնավորում՝ վերարտադրողական ֆունկցիայի եւ սերնդի զարգացման վրա պատրաստուկի պոտենցիալ ազդեցության գնահատման վերաբերյալ:

3. Որոշ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների առնչությամբ մտահոգություն գոյություն ունի սպոնտան մոտուցիայի ենթարկվող բջիջների կուտակման առնչությամբ (օրինակ` բազմացման ընտրողական ուժեղացման հաշվին), ինչը կարող է նպաստել նման դեղապատրաստուկների քաղցկեղածին ազդեցության: Գենոտոքսիկության ստանդար հետազոտությունները հարմար չեն՝ նման իրավիճակները բացահայտելու համար: Այս հայեցակետի ուսումնասիրության համար արտադրողը պետք է մշակի եւ վերլուծի in vitro կամ in vivo այլընտրանքային մոդելներ:

Գլուխ 5.4. Դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական գնահատումը, որն ստացվել է կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ (լրացուցիչ պահանջներ)

1. Ներածություն

1.1. Լրացուցիչ պահանջների նպատակները

Սույն պահանջների նպատակն է լրացնել եւ բացատրել սույն կանոնների 5,3 գլխի առանձին դրույթները.

կենդանիների տեսակների ընտրությունը,

հետազոտության դիզայնը,

իմունոգենություն,

վերարտադրողական եւ օնտոգենետիկ տոքսիկության հետազոտումը,

քաղցկեղածին պոտենցիալի գնահատումը:

Սույն կանոնները պետք է նպաստեն կլինիկական հետազոտությունների ժամանակին անցկացմանը, նախակլինիկական հետազոտությունների ժամանակ կենդանիների թվի կրճատմանը՝ «երեք R» սկզբունքին համապատասխան (կրճատել/օպտիմալացնել/փոխարինել, «reduce/refine/replace») եւ դեղապատրաստուկների մշակման ընթացքում այլ ռեսուրսների օգտագործման կրճատմանը: Անհրաժեշտ է քննել անվտանգության in vitro գնահատման համապատասխան այլընտրանքային մեթոդների կիրառության հնարավորությունը, չնայած տվյալ հարցը չի բարձրացվում սույն կանոնների շրջանակում: Այդ մեթոդները պետք է կիրառվեն անդամ պետությունների բոլոր իրավասու մարմինների կողմից դեղապատրաստուկների շրջանառության ոլորտում, ինչը թույլ կտա դեղապատրաստուկների տվյալ խմբերը փոխարինել ուսումնասիրության ստանդարտ մեթոդներով:

Կանոնների սույն գլուխը թույլ է տալիս ապահովել նոր կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների անվտանգ, էթիկական մշակումը եւ հասանելիությունը:

1.2. Տեղեկատու տեղեկատվություն

Սույն գլխում ներկայացված պահանջներն ապահովում են կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների ներդաշնակեցումը, որոնք անցկացվում են կլինիկական մշակման տարբեր փուլերում տարբեր անդամ պետություններում:

1.3. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխում փոփոխություններ չի նախատեսվում սույն կանոնների 5,3 գլխի կիրառության ոլորտում: Կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ սահմանված դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք նախատեսված են ուռուցքաբանության ոլորտում օգտագործման համար, պետք է կիրառվեն ցուցումներ, որոնք նկարագրված են համապատասխան գիտական ձեռնարկներում եւ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերում:

2. Կենդանիների տեսակների ընտրությունը

2.1. Ընդհանուր սկզբունքները

Հետազոտություններ անցկացնելու համար ընտրված կենդանիների համապատասխանությունը գնահատելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել մի քանի գործոն։ Առաջին փուլում անհրաժեշտ է համեմատել թիրախ մոլեկուլների հաջորդականությունը՝ կենդանիների տեսակների միջեւ համապատասխանություն ի հայտ բերելու նպատակով։ Հաջորդ փուլում in vitro թեստերով պետք է անցկացնել պատրաստուկի ազդող սպիտակուցային նյութի՝ թիրախի հետ աֆինային կապման, ընկալիչների (լիգանդների) բաշխման (զբաղվածության) եւ այդպիսի կապման կինետիկ բնութագրերի որակական ու քանակական միջտեսակային համեմատական գնահատում։

Հարկավոր է նաեւ կատարել ֆունկցիոնալ ակտիվության գնահատում։ Հետազոտություններում ֆունկցիոնալ ակտիվությունը կարող է ներկայացվել տեսակին հատուկ բջիջների համակարգի օգտագործմամբ եւ (կամ) դեղագործական ու տոքսիկոլոգիական in vivo հետազոտությունների շրջանակներում։ Ֆունկցիոնալ ակտիվության ապացույց, որը կարող է օգտագործվել կենդանիների տվյալ տեսակի ընտրությունը հիմնավորելու համար, կարող են լինել կենսաբանական ռեակցիայի մոդուլյացիան կամ ֆարմակոդինամիկ մարկերի ցուցանիշները։

Դեղապատրաստուկի եւ թիրախի կապման ու դոզավորման ենթադրյալ ռեժիմի համատեքստում դրա ֆունկցիոնալ ակտիվության մասով տեսակների միջեւ առկա տարբերություններն ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է ներկայացնել հիմնավորում այն մասին, որ ընտրված մոդելը կարող է ի հայտ բերել թիրախ հակածնի մոդուլյացիայի հետ կապված պոտենցիալ անցանկալի հետեւանքներ։ Որոշ դեպքերում նախակլինիկական հետազոտություններում սովորաբար օգտագործվող առողջ կենդանիների դեպքում թիրախ հակածինների (օրինակ՝ բորբոքային ցիտոկիններ կամ ուռուցքային հակածիններ) էքսպրեսիայի մակարդակը չափազանց ցածր է եւ կենդանիների տեսակի ընտրությունը հիմնավորելու համար բավարար է որոշել կապման աֆինությունը եւ բջջային համակարգերի նկատմամբ դեղապատրաստուկի ակտիվությունը։

Կենդանիների տեսակն ընտրելիս կենդանիների հյուսվածքների նկատմամբ հյուսվածքային խաչաձեւ ռեակտիվության գնահատումն ունի սահմանափակ նշանակություն (ինչպես նշված է 1-ին պարզաբանման մեջ)։ Առանձին դեպքերում (եթե վերեւում նկարագրված մոտեցումները չեն կարող օգտագործվել դեղաբանական պարամետրերով համապատասխան կենդանիների տեսակները փնտրելու համար) տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների համար կենդանիների տեսակներ ընտրելիս կարող են օգտագործվել հյուսվածքային խաչաձեւ ռեակտիվության (ՀԽՌ կամ TCR) հետազոտությունների արդյունքները։ Ընդ որում, անհրաժեշտ է համեմատություն անցկացնել մարդու եւ կենդանիների այն հյուսվածքների հետ կապման պրոֆիլների միջեւ, որոնց հետ ենթադրվում է թիրախների կապումը։

Ինչպես նշված է սույն կանոնների 5.4 գլխում, դեղապատրաստուկի՝ կենդանիների հետազոտվող տեսակներից եւ ոչ մեկի դեպքում թիրախ օրթոլոգների հետ չփոխազդելու պատճառով կենդանիների համապատասխան տեսակների բացակայության դեպքում տրվում է հոմոլոգային մոլեկուլներ կամ տրանսգենային (գենետիկորեն ձեւափոխված) մոդելներ օգտագործելու հնարավորություն։

Մոնոկլոնային հակամարմինների եւ օտարածին թիրախների (մանրէային, վիրուսային հակածիններ եւ այլն) դեմ ուղղված հակամարմինների հիմքով այլ պատրաստուկների համար կարող է դիտարկվել կենդանիների մեկ տեսակի օգտագործմամբ (կենդանիների այդպիսի տեսակի ընտրությունը պետք է հիմնավորված լինի) անվտանգության կարճաժամկետ հետազոտություն անցկացնելու հնարավորությունը (սույն կանոնների 5.3 գլխի դրույթներին համապատասխան)։ Ընդ որում, չկա տոքսիկության, այդ թվում՝ վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն։ Որպես այլընտրանքային տարբերակ՝ կարելի է ներառել անվտանգության գնահատումը, եթե դեղապատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմը ստուգելու եւ հաստատելու համար օգտագործվում է հիվանդության կենդանի մոդելը։ Այդ դեպքում անվտանգության գնահատման նպատակը կլինի անվտանգության՝ թիրախով միջնորդավորված պոտենցիալ վտանգների վերաբերյալ տեղեկատվության ստացումը։ Եթե դա անհնար է, ապա հարկավոր է մշակել կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս ռիսկի նվազեցման համապատասխան ռազմավարություններ։

Դեղապատրաստուկներով կամ տոքսիններով (ADC) հակամարմինների կոնյուգատների՝ նոր տոքսինների (տոքսիկանտ) օգտագործմամբ հետազոտությունների ընթացքում կենդանիների տեսակի ընտրությունը կատարվում է նաեւ չկոնյուգացված հակամարմինների համար օգտագործվող նույն հիմնական սկզբունքներին համապատասխան (ինչպես նշված է 2-րդ պարզաբանման մեջ)։

2.2. Կենդանիների 1 կամ 2 տեսակների ընտրությունը

Եթե կենդանիների 2 տեսակ դեղաբանական առումով համապատասխան են (մեկը կրծողների կարգից եւ մյուսը՝ կրծողներին չպատկանող), ապա ընդհանուր տոքսիկության կարճաժամկետ հետազոտություններում (տեւողությունը մինչեւ 1 ամիս) հարկավոր է օգտագործել կենդանիների երկու տեսակներն էլ։ Եթե տոքսիկոլոգիական երկու հետազոտությունների արդյունքները նման են կամ կարող են բացատրվել պատրաստուկի ազդեցության հայտնի մեխանիզմով, ապա բավարար է ընդհանուր տոքսիկության երկարաժամկետ հետազոտություններ անցկացնել կենդանիների միայն մեկ տեսակի նկատմամբ։ Ընդ որում, հարկավոր է օգտագործել կրծողներ, եթե միայն այլընտրանքային մոտեցման համար չկա գիտական հիմնավորում։ Անընդունելի է համարվում կրծողների կարգին չպատկանող երկու տեսակների նկատմամբ հետազոտությունների անցկացումը։

Ընդհանուր տոքսիկության բոլոր հետազոտությունների համար կենդանիների մեկ տեսակի օգտագործումը հիմնավորված է միայն այն դեպքում, երբ հետազոտվող դեղապատրաստուկը, որը ենթադրաբար օգտագործվելու է կլինիկական գործունեության մեջ, դեղաբանական առումով ակտիվ է միայն այդ տեսակի նկատմամբ։ Ընդ որում, հոմոլոգային արտադրանքի օգտագործմամբ կենդանիների այլ տեսակի նկատմամբ անցկացված հետազոտությունները չեն կարող տալ ռիսկի գնահատման վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ եւ այդ պատճառով էլ չկա դրանք անցկացնելու անհրաժեշտություն։

2.3. Հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործումը

Հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործումը սույն կանոնների 5.3 գլխի 3.3 ենթաբաժնում նկարագրված այլընտրանքային մոտեցումներից մեկն է։ Հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործմամբ հետազոտություններն անցկացվում են պատրաստուկի ուժեղացված դեղաբանական ազդեցությամբ պայմանավորված վտանգները հայտնաբերելու եւ անցանկալի ռեակցիաների զարգացման պոտենցիալը գնահատելու համար։ Միեւնույն ժամանակ այդպիսի հետազոտությունները, որպես կանոն, չեն տրամադրում տեղեկատվություն ռիսկի քանակական գնահատման համար։ Հենց այդ պատճառով ռիսկն ի հայտ բերելու համար անհրաժեշտ է անվտանգության հետազոտություններ անցկացնել մեկ ստուգիչ խմբի եւ պատրաստուկն ստացող մեկ խմբի մասնակցությամբ։ Ընդ որում, անհրաժեշտ է ներկայացնել հետազոտության բովանդակային պլանի եւ ընտրված դեղաչափի (օրինակ՝ դեղաբանական առավելագույն դեղաչափ) հիմնավորումը։

3. Հետազոտության բովանդակային պլանը

3.1. Դեղաչափի ընտրությունը եւ ֆարմակոկինետիկայի ու ֆարմակոդինամիկայի սկզբունքների կիրառությունը

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների մեծ մասի տոքսիկությունը կապված է դրանց ազդեցության ուղղորդված մեխանիզմի հետ։ Այս առումով համեմատաբար բարձր դեղաչափերը կարող են առաջ բերել անցանկալի ռեակցիաներ, որոնք պատրաստուկի դեղաբանական չափազանց մեծ ազդեցության հետեւանք են։

Դեղաչափը ընտրելիս անհրաժեշտ է ներկայացնել գիտական հիմնավորում՝ հաշվի առնելով «դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածության բնութագրերը։ Բարձր դեղաչափերի ընտրությանը նպաստում է ֆարմակոկինետիկայի եւ ֆարմակոդինամիկայի տվյալները վերլուծելիս կիրառվող սկզբունքների օգտագործմանը (օրինակ՝ «էքպոզիացիա-էֆեկտ» պարզ կախվածության ի հայտ բերում կամ մոդելավորման եւ սիմուլյացիայի վրա հիմնված ավելի բարդ մոտեցումներ)։ Ընդ որում, հնարավոր են դեղաչափերի հայտնաբերման հետեւյալ տարբերակները.

դեղաչափ, որը նախակլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող կենդանիների ընտրված տեսակի դեպքում ապահովում է ակնկալվող առավելագույն դեղաբանական էֆեկտ,

դեղաչափ, որը 10 անգամ գերազանցում է կլինիկական պայմաններում անցկացվող հետազոտության համար ենթադրյալ առավելագույն դեղաչափը։

Նախակլինիկական տոքսիկոլոգիական հետազոտություններում բարձր դեղաչափով խմբերի համար անհրաժեշտ է ընտրել այդ 2 դեղաչափերից ամենամեծը։ Հակառակ դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել ավելի ցածր դեղաչափ (օրինակ՝ առավելագույնս թույլատրելի դեղաչափ) օգտագործելու հիմնավորումը։

Եթե առկա չեն հասանելի in vivo (ex vivo) ֆարմակոդինամիկ վերջնակետեր, ապա բարձր դեղաչափի ընտրությունը կարող է հիմնված լինել ֆարմակոկինետիկ տվյալների, in vitro հետազոտություններում դեղապատրաստուկը ընկալիչի հետ կապելու վերաբերյալ հասանելի տվյալների եւ (կամ) դեղաբանական տվյալների վրա։ Էքսպոզիցիայի վերին սահմանն ընտրելիս անհրաժեշտ է կլինիկական պայմաններում կատարել որոշակի ճշգրտումներ՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի՝ թիրախի եւ մարդու ու նախակլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող կենդանիների տեսակների միջեւ in vitro դեղաբանական ակտիվության հետ կապելու մակարդակը։ Մասնավորապես, in vitro պայմաներում աֆինության եւ (կամ) ակտիվության միջեւ առկա էական հարաբերական տարբերությունը կարող է վկայել նախակլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում բարձր դեղաչափերի ուսումնասիրության նպատակահարմարության մասին։ Եթե տվյալ մոտեցումն օգտագործելիս չի հաջողվում հայտնաբերել ընտրված դեղաչափերի տոքսիկությունը, ապա քիչ հավանական է, որ մարդու դեպքում օգտագործվող դեղաչափերից բազմապատիկ բարձր դեղաչափերի լրացուցիչ տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները հանգեցնեն անհրաժեշտ կարեւոր տեղեկատվության ստացման։

3.2. Հետազոտությունների տեւողությունը

Պատրաստուկների համար, որոնք ենթադրաբար օգտագործվելու են տեւական ժամանակ, բավարար է համարվում 6 ամիս տեւողությամբ կրծողների եւ ոչ կրծողների օրգանիզմ ներմուծելու դեպքում տոքսիկության հետազոտությունների անցկացումը։ Այդպիսի հետազոտություններում պետք է օգտագործել բարձր դեղաչափեր, որոնք ընտրված են վերեւում շարադրված սկզբունքներին համապատասխան (սույն գլխի 3.1 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան)։ Որպես կանոն, երկար տեւողություն ունեցող հետազոտությունները թույլ չեն տալիս ստանալ լրացուցիչ տեղեկատվություն, որն ազդեցություն կունենար կլինիկական մշակման վրա։

Տարածված քաղցկեղ ունեցող պացիենտների կողմից երկարատեւ կիրառության համար մշակված կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների առնչությամբ անցկացվող տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների տեւողությունը որոշելու սկզբունքները պետք է համապատասխանեն Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին եւ ուռուցքաբանության ոլորտի գիտական ուղեցույցներին։

3.3 Վերականգնումը

Անհրաժեշտ է գնահատել մարդկանց մոտ անցանկալի ռեակցիաներ զարգացնելու համար պոտենցիալ նշանակություն ունեցող եւ կլինիկական առումով կարեւոր դեղաչափերում ի հայտ եկող դեղաբանական եւ տոքսիկոլոգիական էֆեկտներից հետո կենդանիների վերականգնումը։ Անհրաժեշտ տեղեկատվությունը կարելի է ստանալ նկատվող կոնկրետ էֆեկտի հակադարձելիությունը (անդարձելիությունը) սահմանելու դեպքում կամ առնվազն մեկ հետազոտության մեջ կամ առնվազն մեկ դեղաչափի մեջ առանց դոզավորման ժամանակահատվածի ներառման միջոցով, ինչը պետք է հիմնավորված լինի հովանավորի կողմից։ Առանց հետազոտվող պատրաստուկի ներմուծման ժամանակահատվածի նպատակը հայտնաբերված էֆեկտների դարձելիության որոշումն է, այլ ոչ թե երկարաձգված (ուշ) տոքսիկության դրսեւորման գնահատումը։ Լիակատար վերականգնում չի պահանջվում։ Չի պահանջվում ներառել վերականգնման ժամանակահատվածը հետազոտվող պատրաստուկի միայն իմունոգենային ներուժը գնահատելու նպատակով։

3.4. Որոնողական կլինիկական հետազոտություններ

Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու եւ գրանցելու նպատակով կենսաբանական դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների նկատմամբ կարող են կիրառվել ճկուն մոտեցումներ, որոնք նկարագրված են Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերում եւ գիտական ձեռնարկներում։ Դեղապատրաստուկը մշակողները հարկավոր է անդամ պետությունների լիազորված մարմինների հետ քննարկեն եւ համաձայնեցնեն այդ մոտեցումները։

4. Իմունոգենությունը

Իմունոգենության գնահատումը կատարվում է հետազոտությունների արդյունքների ճիշտ մեկնաբանությունը եւ հետագա հետազոտությունների բովանդակային պլանի մշակումն ապահովելու համար։ Կենդանիների նկատմամբ անցկացվող նախակլինիկական հետազոտությունների ընթացքում այդպիսի վերլուծությունը մարդու կամ մարդու հումանիզացված սպիտակուցների պոտենցիալ իմունոգենությունը կանխատեսելու համատեքստում տեղեկատվության առումով արժեք չի ներկայացնում։

Նախակլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկներին ի պատասխան արտադրվող հակամարմինների (ADA) կոնցենտրացիայի որոշումը պետք է իրականացնել հետեւյալ դեպքերում.

ֆարմակոդինամիկ ակտիվության փոփոխության ապացույցների առկայության դեպքում,

ֆարմակոդինամիկ մարկերների բացակայության պայմաններում էքսպոզիցիայի անակնկալ փոփոխության վերաբերյալ տվյալներ ստանալու դեպքում,

պատրաստուկը ներմուծելուն ի պատասխան իմունային միջնորդավորված ռեակցիաներ հայտնաբերելու դեպքում (իմունային կոմպլեքսների հիվանդություն, վասկուլիտներ, անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ եւ այլն)։

Քանի որ մինչեւ հետազոտությունների ավարտը դժվար է որոշել այդպիսի վերլուծություն կատարելու անհրաժեշտությունը, շատ դեպքերում նպատակահարմար է հետազոտության ընթացքում ստանալ համապատասխան նմուշները։ Հետագայում այդ նմուշները կարող են վերլուծվել եւ անհրաժեշտության դեպքում օգտագործվել հետազոտության արդյունքների մեկնաբանության համար։ Եթե հետազոտության ընթացքում հայտնաբերվում են դեղապատրաստուկի նկատմամբ հակամարմիններ, ապա անհրաժեշտ է գնահատել հետազոտության արդյունքների մեկնաբանության վրա դրանց ազդեցությունը (իմունոգենության ազդեցության գնահատմանը ներկայացվող լրացուցիչ պահանջները ներկայացված են սույն կանոնների 5.3 գլխի 3.6 ենթաբաժնում)։

Հակամարմինների հայտնաբերման եւ միաժամանակ տոքսիկոլոգիական in vivo հետազոտությունների պայմաններում այդպիսի հակամարմինների կողմից կայուն ակտիվություն ցուցաբերելու հնարավորություն ընձեռող ֆարմակոդինամիկ մարկերների բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է գնահատել հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը։ Հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը կարելի է գնահատել անուղղակիորեն կենսաբանական ex vivo մեթոդների օգնությամբ, ֆարմակոկինետիկայի (ֆարմակոդինամիկայի) ցուցանիշների տարբեր տեսակների համապատասխան համակցության միջոցով կամ անմիջականորեն հակամարմինների չեզոքացնող կարողությունը որոշող հատուկ մեթոդների օգտագործման միջոցով։

5. Վերարտադրողական եւ օնտոգենետիկ տոքսիկությունը

5.1. Ընդհանուր բնույթի պահանջներ

Պատրաստուկի վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին եւ գիտական ուղեցույցներին համապատասխան։ Հետազոտվող դեղապատրաստուկի բնույթի, տեսակի յուրահատկության եւ նրա ազդեցության մեխանիզմի, իմունոգենության եւ (կամ) ֆարմակոկինետիկ հատկությունների մասին, ինչպես նաեւ էմբրիոֆետալային (վաղ-ֆետալային) զարգացման ժամանակահատվածում էքսպոզիցիայի մասին գիտելիքներով պայմանավորված՝ հետազոտության առանձին բովանդակային պլանն ու դոզավորման ռեժիմը կարող են տարբերվել։

Ընդհանուր առմամբ նախընտրելի է համարվում կենդանիների համապատասխան տեսակների համար վերարտադրողական տոքսիկության գնահատումը՝ օգտագործելով այն դեղապատրատուկը, որը ենթադրաբար կիրառվելու է կլինիկական հետազոտություններում։ Վերարտադրողական տոքսիկության գնահատումը պետք է իրականացվի կենդանիների՝ դեղաբանական պարամետրերով համապատասխան տեսակների նկատմամբ։ Եթե պատրաստուկը, որը ենթադրաբար կիրառվելու է կլինիկայում, իր դեղաբանական ակտիվությունը դրսեւորում է կրծողների եւ ճագարների դեպքում, ապա այդ կենդանիների երկու տեսակները պետք է օգտագործվեն էմբրիոֆետալային տոքսիկության հետազոտություններում (ԷՖԹ (EFD)): Բացառություն են կազմում այն դեպքերը, երբ կենդանիների տեսակներից մեկի համար գրանցվել է էմբրիոֆետալային մահացության դեպք կամ տերատոգեն ազդեցություն։

Թույլատրվում է ոչ մարդանման պրիմատների (ՈՄՊ) նկատմամբ օնտոգենետիկ տոքսիկության հետազոտություններ անցկացնել միայն այն դեպքում, երբ դրանք կենդանիների միակ համապատասխան տեսակն են։

Եթե հետազոտվող պատրաստուկը դեղաբանական առումով ակտիվ է միայն ՈՄՊ-ի դեպքում, ապա որոշումը կայացվում է կենդանիների տվյալ տեսակների նկատմամբ պատրաստուկի հետազոտություններ անցկացնելու ուղղությամբ։ Սակայն կլինիկական հետազոտությունների համար թեկնածու պատրաստուկի ուսումնասիրությունը կարող է անցկացվել՝ պրիմատների փոխարեն օգտագործելով կենդանիների այլընտրանքային տեսակներ, եթե այլընտրանքային մոդելների ընտրության համար ներկայացվել է համապատասխան գիտական հիմնավորում։

Եթե բացակայում են կենդանիների համապատասխան տեսակները, որոնց նկատմամբ կարող են անցկացվել թեկնածու պատրաստուկների կլինիկական հետազոտություններ, ապա հնարավոր են հետեւյալ որոշումները.

թույլատրվում է տրանսգենային մկների օգտագործումը, որոնք էքսպրեսում են մարդու թիրախը, կամ կենդանիների համապատասխան տեսակների հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործումը, որոնք էքսպրեսում են մարդու՝ թիրախ սպիտակուցի օրթոլոգը։ Դրա համար անհրաժեշտ է օգտագործվող մոդելի վերաբերյալ ստանալ բավականաչափ տեղեկատվություն (օրինակ՝ նախորդ հետազոտությունների տվյալները) (ինչպես նշված է սույն կանոնների 5.3 գլխի 1-ին պարզաբանման մեջ)։ Օտարածին թիրախների (օրինակ՝ մանրէային կամ վիրուսային) դեմ ուղղված դեղապատրաստուկների համար, որպես կանոն, չկա վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն (սույն գլխի 2.1 ենթագլխի պահանջներին համապատասխան)։

Եթե գոյություն ունեն ծանրակշիռ ապացույցներ այն մասին, որ պատրաստուկն անցանկալի ազդեցություն է ունենում պտղաբերության (ֆերտիլության) կամ հղիության ընթացքի վրա (օրինակ՝ ազդեցության մեխանիզմը, գենետիկորեն (մոդիֆիկացված) կենդանիների հիման վրա ստացված ֆենոտիպային տվյալները, տվյալ խմբին պատկանող պատրաստուկների էֆեկտների վերաբերյալ տեղեկությունները), ապա դրանք կարող են բավականաչափ տեղեկատվություն տրամադրել վերարտադրողական համակարգի համար ռիսկի առկայության վերաբերյալ։ Այդ դեպքում համապատասխան պայմանների դեպքում կարող է չպահանջվել անվտանգության լրացուցիչ նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացում։

5.2. Պտղաբերություն (ֆերտիլություն)

Պտղաբերության (ֆերտիլության) գնահատումն այն պատրաստուկները հետազոտելիս, որոնց համար մկները եւ առնետները հանդես են գալիս որպես դեղաբանական առումով համապատասխան տեսակներ, կարող է իրականացվել կրծողների մեկ տեսակի նկատմամբ (Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի պահանջներին եւ վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտությունների անցկացման վերաբերյալ գիտական ձեռնարկներին համապատասխան)։ Հետազոտությունների բովանդակային պլանը կարող է հարմարեցվել կենդանիների այլ տեսակների համար՝ դրանց դեղաբանական առումով համապատասխան լինելու դեպքում։ Բացի այդ, հետազոտությունների բովանդակային պլանը պետք է համապատասխան ձեւով լրացվի, օրինակ՝ հետազոտության արդյունքում դեղապատրաստուկի բնույթը բնութագրված լինելու եւ դրա իմունոգենային պոտենցիալը գնահատված լինելու համար։

ՈՄՊ-ի հետ աշխատելիս նպատակահարմար չէ զուգավորման միջոցով հետազոտությունների անցկացումը։ Միեւնույն ժամանակ, եթե ՈՉՊ-ն կենդանիների միակ համապատասխան տեսակն է, ապա կարելի է կատարել արուի եւ էգի պտղաբերության (ֆերտիլության) վրա պատրաստուկի պոտենցիալ ազդեցության գնահատում։ Դրա համար անհրաժեշտ է գնահատել կենդանիների վերարտադրողական համակարգի (օրինակ՝ օրգանների զանգվածի եւ հիստոպաթոլոգիական փոփոխությունների) վրա պատրաստուկի ազդեցությունը 3 ամսից ոչ պակաս տեւողությամբ բազմակի ներմուծմամբ տոքսիկության հետազոտությունների շրջանակներում։ Հետազոտությունների համար անհրաժեշտ է օգտագործել սեռապես հասուն ՈՄՊ։ Եթե դեղաբանական ակտիվության վերաբերյալ տվյալների կամ նախորդ հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա կա մտավախություն դեղապատրաստուկի տոքսիկության առնչությամբ, ապա պատրաստուկի բազմակի ներմուծման տոքսիկության հետազոտությունների ընթացքում կարելի է կատարել հատուկ պարամետրերի գնահատում։ Այդպիսի պարամետրերի թվին են դասվում դաշտանային ցիկլի պարբերականությունը, սպերմատոզոիդների թիվը, սպերմատոզոիդների ձեւաբանությունը եւ (կամ) շարժունությունը, արուների եւ էգերի մոտ սեռական հորմոնների պարունակությունը։

Եթե ՈՄՊ-ը կենդանիների միակ համապատասխան տեսակներն են, ավելին, բեղմնավորման (իմպլանտացիայի) վրա պատրաստուկի պոտենցիալ ազդեցության առնչությամբ առկա են տեսական նախապայմաններ, ինչի պատճառը դրա դեղաբանական ակտիվությունն է, ապա անհրաժեշտ է փորձով ստուգել այդպիսի տեսական նախապայմանները։ Տվյալ նախապայմանների առկայության դեպքում բեղմնավորման եւ իմպլանտացիայի վրա պոտենցիալ էֆեկտը գնահատելու միակ գործնական հնարավորությունը հոմոլոգային սպիտակուցների կամ տրանսգենային մոդելների օգտագործումն է։ Միեւնույն ժամանակ խորհուրդ չի տրվում մշակել հոմոլոգային սպիտակուցներ կամ տրանսգենային մոդելներ՝ միայն կրծողների նկատմամբ վերարտադրողական ֆունկցիայի հետազոտություններ անցկացնելու նպատակով։ Նախակլինիկական տվյալների բացակայության դեպքում ռիսկի նվազեցումը հարկավոր է իրականացնել կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում համապատասխան ընթացակարգեր կատարելու, կլինիկական հետազոտության սուբյեկտներից տեղեկացված համաձայնություն ստանալու եւ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ տեղեկատվության մեջ համապատասխան տեղեկությունները ներառելու միջոցով։

5.3. Էմբրիոֆետալային զարգացումը եւ սերնդի նախածննդյան (հետծննդյան) զարգացումը

Էմբրիոֆետալային տոքսիկության եւ տոքսիկության առանձին էֆեկտների՝ սերնդի վրա ունեցած ազդեցության գնահատման մասով հետազոտությունների բովանդակային պլանն ընտրելիս եւ արդյունքները մեկնաբանելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել ընկերքի արգելապատնեշով (բարիերով) ներթափանցելու նրանց կարողության մասով կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների միջեւ առկա պոտենցիալ տարբերությունները (ինչպես նշված է սույն գլխի 3-րդ պարզաբանման մեջ)։

Այն դեղապատրաստուկների ուսումնասիրության մասով, որոնք իրենց դեղաբանական ակտիվությունը դրսեւորում են միայն ՈՄՊ-ի դեպքում, կարող են օգտագործվել հետազոտության մի քանի պլան՝ հաշվի առնելով ենթադրյալ կլինիկական կիրառությունը եւ ակնկալվող դեղաբանական էֆեկտները։ Նպատակահարմար է էմբրիոֆետալային եւ (կամ) նախածննդյան (հետծննդյան) զարգացումը (ՆՀԾԶ (PPND)) ներառող փուլերում անցկացնել առանձին հետազոտություններ։ Հնարավոր են նաեւ հետազոտության բովանդակային այլ պլաններ՝ դրանք հիմնավորելու դեպքում, հատկապես այն հանգամանքի հետ կապված որոշակի մտավախության առկայության դեպքում, որ էմբրիոֆետալային զարգացման վրա անցանկալի ազդեցությունը կամ հղիության ընթացքում պտղի մահը կարող է պայմանավորված լինել հետազոտվող դեղապատրաստուկի ազդեցության հենց մեխանիզմով։ Մի շարք դեպքերում ավելի նպատակահարմար է ՈՄՊ-ի նկատմամբ անցկացնել մանրամասն պլանավորված մեկ հետազոտություն, որով նախատեսվում է էգերի օրգանիզմ դեղապատրաստուկի ներմուծում հղիության 20-րդ օրվանից սկսած մինչեւ սերնդի ծնունդը (արագացված ՆՀԾԶ (еPPND)), քան անցկացնել ԷՖԹ-ի եւ (կամ) ՆՀԾԶ-ի առանձին հետազոտություններ։

Արագացված ՆՀԾԶ-ի միակ հետազոտությունն անցկացնելիս, որով նախատեսվում է պտղի նախածննդյան (հետծծնդյան) զարգացման վրա պատրաստուկի ազդեցության ուսումնասիրություն եւ որի բովանդակային պլանը նկարագրված է վերեւում, կենդանիների այն խմբի ընդգրկումը, որոնց դեպքում կատարվում է կեսարյան հատում, աննպատակահարմար է, ընդ որում՝ անհրաժեշտ է գնահատել բնական եղանակով ծննդաբերությամբ ավարտվող հղիության արդյունքները։ Նշված հետազոտության շրջանակներում անհրաժեշտ է գնահատել սերնդի կենսունակությունը, զարգացման արտաքին արատները, կմախքի զարգացման անոմալիաները (օրինակ՝ ռենտգենալուսանկարման միջոցով), ինչպես նաեւ կենդանիներին հերձելիս ներքին օրգանների եւ հյուսվածքների ձեւաբանությունը։ Ուլտրաձայնային հետազոտությունների անցկացումն արդյունավետ է հղիության ընթացքը հսկելու համար, սակայն այդպիսի հետազոտությունները քիչ տեղեկատվություն են տրամադրում սերնդի զարգացման արատները հայտնաբերելու համար։ Զարգացման հնարավոր արատների գնահատումն իրականացվում է հետծննդաբերական զննման ընթացքում։ Հետծննդաբերական շրջանում խորհուրդ չի տրվում մոր օրգանիզմ ներմուծել հետազոտվող պատրաստուկը, քանի որ այն կարող է անբարենպաստ ազդեցություն ունենալ սերնդի նկատմամբ մայրական խնամքի վրա։ Անհրաժեշտության դեպքում հետազոտությունների կազմում կարելի է ընդգրկել այլ վերջնակետերի վերլուծությունը (սերնդի մոտ գնահատվող պարամետրերը), եթե դրանք պատրաստուկի դեղաբանական ակտիվության գնահատման համար արժեք են ներկայացնում։ Հետազոտությունների հետծննդյան փուլի տեւողությունը կախված է լրացուցիչ վերջնակետերից, որոնք ընտրվում են հետազոտվող դեղապատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմին համապատասխան (ինչպես նշված է սույն գլխի 4-րդ պարզաբանման մեջ)։

ՈՄՊ-ի նկատմամբ օնտոգենետիկ տոքսիկության հետազոտությունները թույլ են տալիս կատարել միայն ռիսկերի նույնականացում։ Խմբում կենդանիների թիվը պետք է բավարար լինի ստացված տվյալների ճիշտ մեկնաբանության համար (ինչպես նշված է սույն գլխի 5-րդ պարզաբանման մեջ)։

ՈՄՊ-ն օգտագործելու դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել այդպիսի հետազոտության բովանդակային պլանի հիմնավորումը։ Օնտոգենետիկ տոքսիկության՝ ՈՄՊ-ի նկատմամբ անցկացվող վերը թվարկված հետազոտություններն ուղղված են միայն հնարավոր վտանգների հայտնաբերմանը,այդ պատճառով էլ այդպիսի հետազոտությունների անցկացումը հնարավոր է՝ ներառելով մեկ հետազոտվող խումբ (որն ստանում է պատրաստուկի մեկ դեղաչափ) եւ մեկ ստուգիչ խումբ։ Ընդ որում, անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղաչափի ընտրության գիտական հիմնավորումը։ Որպես գիտական հիմնավորման օրինակ կարելի է դիտարկել մոնոկլոնային այն հակամարմինների ուսումնասիրության փորձը, որոնք կարող են կապվել լուծվող թիրախ հակածնի հետ։ Ընդ որում՝ օգտագործվում են մոնոկլոնային հակամարմինների պատրաստուկի կլինիկական կիրառության համար ենթադրվող դեղաչափեր, որոնցով ապահովվում է թիրախի հետ նրա կապման հագեցումը։ Եթե թիրախի հետ կապման այդպիսի հագեցումը կարելի է ցույցադրել կենդանիների՝ հետազոտության համար ընտրված տեսակների վրա, եւ կիրառվող դեղաչափը ապահովում է կլինիկական կիրառության ընթացքում կատարված էքսպոզիցիան ոչ ավելի քան 10 անգամ գերազանցող էքսպոզիցիա, ապա կենդանիների ստուգիչ խմբի առկայության դեպքում միակ դեղաչափի հետազոտության արդյունքներով ապահովվում է էմբրիոֆետալային զարգացման նկատմամբ հետազոտվող դեղապատրաստուկի վտանգի բավարար գնահատումը։

5.4. Հետազոտության անցկացման ժամկետները

Եթե նախքան էմբրիոֆետալային զարգացման վրա պատրաստուկի հնարավոր ազդեցության վերաբերյալ տեղեկատվություն ստանալը կլինիկական հետազոտություններում ընդգրկվում են որդեծնական պոտենցիալ ունեցող կանայք, ապա կլինիկական ռիսկի սահմանափակման ուղղությամբ պետք է ձեռնարկել համապատասխան միջոցներ, օրինակ՝ տրվել են ցուցումներ կոնտրացեպցիայի բարձր արդյունավետություն ունեցող մեթոդների օգտագործման վերաբերյալ (Միության իրավունքի մաս կազմող եւ կլինիկական հետազոտությունների հետագա անցկացման նպատակով անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների կատարումը եւ դեղապատրաստուկի գրանցումը կանոնակարգող ակտերին համապատասխան)։

Միայն ՈՄՊ-ի դեպքում դեղաբանական ակտիվություն ցուցաբերող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների համար ԷՖԹ-ի եւ արագացված ՆՀԾԶ-ի նախակլինիկական հետազոտությունները կարող են անցկացվել III փուլի կլինիկական հետազոտություններին զուգահեռ՝ կլինիկական հետազոտության սուբյեկտների մոտ հղիության դեպքերը կանխելու համար բավարար նախազգուշական միջոցներ կիրառելու պայմանով։ Այդ դեպքում անցկացված հետազոտությունների արդյունքների վերաբերյալ հաշվետվությունն անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղապատրաստուկի գրանցման մասին դիմում ներկայացնելիս։ Եթե հովանավորը չի կարող ապահովել կլինիկական հետազոտություններում ընդգրկված կանանց հղիությունը կանխելու համար բավարար միջոցներ, ապա անհրաժեշտ է մինչեւ III փուլի սկիզբը ներկայացնել ՆՀԾԶ-ի ընթացքում տոքսիկության հետազոտության վերաբերյալ ամբողջական հաշվետվությունը կամ արագացված ՆՀԾԶ-ի ընթացքում տոքսիկության հետազոտության միջակյալ հաշվետվությունը (ինչպես նշված է սույն գլխի 6-րդ պարզաբանման մեջ)։ Եթե պատրաստուկը դեղաբանական առումով ակտիվ է միայն ՈՄՊ-ի դեպքում եւ նրա ազդեցության մեխանիզմը թույլ է տալիս էմբրիոֆետալային զարգացման վրա դրա ազդեցության վերաբերյալ հանգել տեսական եզրակացության, ապա դեղապատրաստուկի վերաբերյալ կլինիկական հետազոտության սուբյեկտի կողմից ներկայացվող տեղեկատվությունը պետք է ներառի այդպիսի հետեւանքների հնարավոր առկայության մասին ցուցումներ։ Ընդ որում, չի պահանջվում ՈՄՊ-ի նկատմամբ օնտոգենետիկ հետազոտության անցկացում։ Կիրառման հրահանգում անհրաժեշտ է նշել, որ որդեծնական պոտենցիալ ունեցող կանայք հարկավոր է խուսափեն այդպիսի դեղապատրաստուկ կիրառելուց։

Եթե կենդանիների համապատասխան տեսակներ են կրծողները կամ ճագարները, ապա վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտությունների անցկացման ժամկետների վերաբերյալ տեղեկատվությունը պետք է համապատասխանի Միության իրավունքի մաս կազմող եւ կլինիկական հետազոտությունների հետագա անցկացման նպատակով անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացումը եւ դեղապատրատուկների գրանցումը կանոնակարգող ակտերի պահանջներին։ Հետազոտությունների անցկացման ժամկետներին առնչվող հարցերում նույնպես հարկավոր է հիմնվել նշված պահանջների վրա այն պատրաստուկների՝ պտղաբերության (ֆերտիլության) վրա ազդեցությունը գնահատելիս, որոնց համար կրծողները կենդանիների համապատասխան տեսակներն են։

Միության իրավունքի մաս կազմող՝ հակաուռուցքային դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական գնահատման վերաբերյալ ակտերի պահանջներին համապատասխանող պատրաստուկների եւ ուռուցքաբանական հիվանդությունների բուժման համար նախատեսված պատրաստուկների համար հետազոտությունների անցկացման ժամկետների հետ կապված հարցերը պետք է նույնպես համապատասխանեն սույն գլխի դրույթներին։

6. Քաղցկեղածնությունը

Կոնկրետ կենսաբանական դեղապատրաստուկի համար սպեցիֆիկ՝ քաղցկեղածին պոտենցիալի հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը հարկավոր է որոշել այն պոպուլյացիայի հիման վրա, որոնց դեպքում պլանավորվում է պատրաստուկի կլինիկական կիրառություն, ինչպես նաեւ դրա կիրառության տեւողությամբ (ինչպես նշված է Միության իրավունքի մաս կազմող եւ անվտանգության համապատասխան նախակլինիկական հետազոտությունների կատարումը կանոնակարգող ակտերում)։ Այդպիսի գնահատման անհրաժեշտության դեպքում դիմումատուն պետք է մշակի հետազոտությունների այնպիսի ծրագիր, որը թույլ կտար հայտնաբերել պատրաստուկի պոտենցիալ վտանգը։

Հետազոտությունների ծրագիրը պետք է հիմնված լինի առկա տվյալների ամբողջության վերլուծության, այդ թվում՝ տարբեր տեսակի աղբյուրներից ստացված համապատասխան տեղեկությունների ուսումնասիրության վրա։ Տեղեկատվության աղբյուրներից կարող են լինել գիտական բժշկական հրատարակությունները (օրինակ՝ կենդանիների, տրասգենային կենդանիների եւ գեների նոկաուտով կենդանիների հիվանդությունների, մարդու ժառանգական հիվանդությունների մոդելների հետազոտությունների արդյունքում ստացված տեղեկությունները)։ Ինչպես նաեւ կարող են լինել այդպիսի դեղապատրաստուկների բոլոր խմբերի նկատմամբ կիրառվող տվյալները (այդ թվում՝ թիրախ մոլեկուլների կենսաբանական գործառույթների եւ ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ տեղեկատվությունը, in vitro հետազոտությունների, քրոնիկ տոքսիկության հետազոտությունների կամ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները)։ Որոշ դեպքերում առկա տեղեկատվությունը կարող է բավարար լինել առանց նախակլինիկական լրացուցիչ հետազոտություններ անցկացնելու քաղցկեղածին պոտենցիալը պարզելու եւ կլինիկական կիրառության համար ռիսկը որոշելու համար։

Որոշ կենսաբանական դեղապատրաստուկների ազդեցության մեխանիզմը կարող է վկայել այն մասին, որ դրանք կարող են ունենալ քաղցկեղածին պոտենցիալ (օրինակ՝ իմունոդեպրեսանտներ եւ աճի գործոններ)։ Եթե տարբեր տվյալների (վերեւում ներկայացված) ամբողջությունը վկայում է քաղցկեղածին պոտենցիալի դրսեւորման ռիսկի գոյության մասին, ապա չի պահանջվում կրծողների նկատմամբ կենսաբանական փորձարկումների անցկացում։ Այդպիսի իրավիճակում ավելի ընդունելի է տվյալ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում (բժշկական կիրառության վերաբերյալ հրահանգում (ներդիր թերթիկում) ռիսկի առկայության մասին ցուցումը, ինչպես նաեւ տվյալ ռիսկի նվազեցմանն ուղղված միջոցառումների անցկացումը։ Միեւնույն ժամանակ, եթե տարբեր տվյալների ամբողջությունը թույլ չի տալիս անել միանշանակ եզրակացություն, ապա դիմումատուն պետք է դիտարկի լրացուցիչ հետազոտություններ անցկացնելու հարցը, որոնցով կարելի է գնահատել պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմի իմացության հիման վրա ենթադրվող ռիսկի առկայությունը (սույն կանոնների 5.3 գլխի 4.8 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան)։

Մի շարք դեղապատրաստուկների համար հատկությունների եւ դրանց ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ տեղեկությունները բավարար չեն՝ այդ դեղապատրաստուկների քաղցկեղածին պոտենցիալի մասին ենթադրություններ անելու համար։ Այդպիսի դեպքերում արդարացված է համարվում ավելի մանրամասն գնահատումը (օրինակ՝ թիրախ մոլեկուլների կենսաբանական գործառույթների եւ քաղցկեղածին պոտենցիալի միջեւ փոխադարձ կապի գնահատումը կամ պատրաստուկի տոքսիկոլոգիական հետազոտության մեջ լրացուցիչ վերջնակետերի ներառումը)։

Եթե այդպիսի լայնածավալ հետազոտությունների արդյունքում ստացված տեղեկությունների ամբողջությունը ցույց չի տալիս քաղցկեղածին պոտենցիալի առկայությունը, ապա խորհուրդ չի տրվում անցկացնել լրացուցիչ նախակլինիկական հետազոտություններ։ Ընդհակառակն, եթե հավաքված տեղեկատվությունը վկայում է քաղցկեղածին պոտենցիալի հնարավորության մասին, ապա դիմումատուն պետք է անցկացնի լրացուցիչ նախակլինիկական հետազոտություններ, որոնք թույլ կտան հաստատել քաղցկեղածին պոտենցիալի բացակայությունը, հակառակ դեպքում ընդհանուր բնութագրում (տվյալ դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառության հրահանգում (ներդիր թերթիկում)) անհրաժեշտ է նշել համապատասխան նախազգուշացումները։

Քաղցկեղածին պոտենցիալի՝ տվյալ պատրաստուկի համար սպեցիֆիկ գնահատումն օգտագործվում է հետեւյալի համար.

ռիսկի առկայության վերաբերյալ տեղեկացում եւ ռիսկերի կառավարման առնչությամբ պլանի կազմում,

ընդհանուր բնութագրում (տվյալ դեղապատրաստուկի բժշկական կիրառության հրահանգում (ներդիր թերթիկում)) համապատասխան նախազգուշացումների ներմուծում,

կլինիկական դիտանցման եւ հետգրանցումային դիտարկման ապահովում։

Կարող են օգտագործվել նաեւ դեղապատրաստուկի կիրառության անվտանգության ապահովման նկատմամբ վերեւում թվարկված մոտեցումների համակցություններ։

Կլինիկական գործունեության մեջ ենթադրադրաբար օգտագործվելու ենթակա պատրաստուկի քաղցկեղածին պոտենցիալը գնահատելիս հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործմամբ կրծողների նկատմամբ կենսաբանական ակտիվության քանակական հետազոտությունների (կամ քաղկեղածնության կարճաժամկետ հետազոտությունների)՝ տեղեկատվություն տրամադրելու հնարավորությունը սովորաբար սահմանափակ է։

Դեղապատրաստուկը մշակողը հարկավոր է կիրառի դեղապատրաստուկների անվտանգության հետազոտությունների նոր մոտեցումների (մեթոդների) մշակման չափի վերաբերյալ այլընտրանքային որոշում։

Ծանոթագրություններ

1. Խաչաձեւ հյուսվածքային ռեակտիվությունը (ԽՀՌ (TCR)) իմունոհիստոքիմիական մեթոդիկաների (ԻՀՔ) օգտագործմամբ in vitro թեստերում հյուսվածքների հետ հետազոտվող պատրաստուկի կապման հետազոտությունն է։ Տվյալ թեստերը թույլ են տալիս բնութագրել հյուսվածքներում հակածնային դետերմինանտների հետ մոնոկլոնային հակամարմինների պատրաստուկների եւ մոդիֆիկացված հակամարմինների պատրաստուկների կապումը։ Իմունոհիստոքիմիական մեթոդների փոխարեն կարող են օգտագործվել այլ վերլուծական տեխնոլոգիաներ, որոնք թույլ են տալիս ուսումնասիրել հյուսվածքներում թիրախների բաշխումը (կապման հատվածները)։

Մարդու հյուսվածքների պանելների օգտագործմամբ ԽՀՌ-ի ուսումնասիրությունը անվտանգության գնահատման ծրագրի առաջարկվող բաղադրիչն է, որով հիմնավորվում է կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի սկզբնական կլինիկական դեղաչափը։ Սակայն առանձին դեպքերում դեղապատրաստուկը (կլինիկական հետազոտությունների ենթակա) իմունոհիստոքիմիական վերլուծություններում օգտագործման համար պիտանի լավ ռեագենտ չէ. այս առումով ԽՀՌ-ի հետազոտությունը կարող է տեխնիկապես անիրագործելի լինել։

ԽՀՌ-ի հետազոտություններում կարող է ստացվել թիրախի բաշխման վերաբերյալ լրացուցիչ օգտակար տեղեկատվություն, ինչպես նաեւ կարող է ստացվել հնարավոր անկանխատեսելի կապման վերաբերյալ տեղեկատվություն։ Հյուսվածքների հետ պատրաստուկի ինքնին կապումը դրա in vivo կենսաբանական ակտիվության հնարավոր դրսեւորման ցուցանիշը չէ։ Բացի այդ, հետազոտվող պատրաստուկի՝ in vivo պայմաններում դրա համար սովորաբար անհասանելի հատվածների հետ (այսինքն՝ ցիոպլազմայի հետ) կապումը, որպես կանոն, կլինիկական նշանակություն չունի։ Հենց այդ պատճառով էլ հետազտությունների արդյունքները հարկավոր է մեկնաբանել՝ հաշվի առնելով ստացված ամբողջ տեղեկատվությունը՝ ներառյալ դեղաբանական տվյալները եւ պատրաստուկի անվտանգության գնահատման վերաբերյալ տվյալները։

Մարդու հյուսվածքների հետ չնախատեսված կապման դեպքում կենդանիների ընտրված հյուսվածքների ԽՀՌ գնահատումը կարող է ապահովել պատրաստուկի տոքսիկության նախակլինիկական հետազոտության շրջանակներում պոտենցիալ հարաբերակցության կամ դրանց բացակայության վերաբերյալ տեղեկատվություն։ Խորհուրդ չի տրվում ԽՀՌ հետազոտություններ անցկացնել՝ օգտագործելով կենդանիների հյուսվածքների ամբողջ լրակազմը։

Քանի որ կրկնակի սպեցիֆիկություն ունեցող հակամարմինների (երկսպեցիֆիկ հիբրիդային հակամարմինների) հիմքով դեղապատրաստուկները ենթակա են մարդու հյուսվածքների պանելների օգտագործմամբ ԽՀՌ հետազոտության, չկա պատրաստուկի առանձին բաղադրիչների ԽՌՀ ուսումնասիրության անհրաժեշտություն։

Հոմոլոգային սպիտակուցների՝ հյուսվածքների հետ կապման գնահատումը քիչ տեղեկատվություն է տրամադրում, եթե կլինիկական հետազոտությունների համար նախատեսված պատրաստուկի ԽՀՌ հետազոտություններն անցկացվել են՝ օգտագործելով մարդու հյուսվածքների լրակազմը, հետեւաբար՝ այդպիսի գնահատում խորհուրդ չի տրվում։

ԽՀՌ հետազոտությունները նախատեսված չեն դեղապատրաստուկի որակի կրիտիկական ցուցանիշների աննշան փոփոխություններն ի հայտ բերելու համար։ Այդ պատճառով հետազոտվող պատրաստուկի համադրելիությունը գնահատելու համար պատրաստուկի մշակման ծրագրի ընթացքում դրա արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո ԽՌՀ հետազոտությունները խորհուրդ չեն տրվում ։

2. Եթե հակամարմինների կոնյուգատների անվտանգությունը դեղապատրաստուկներով կամ տոքսիներով (ADC) գնահատելու համար օգտագործվում է կենդանիների 2 տեսակ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել լրացուցիչ կարճաժամկետ հետազոտություն (կամ կարճաժամկետ հետազոտության մաս)՝ կենդանիների առնվազն մեկ տեսակի նկատմամբ օգտագործելով չկոնյուգացված տոքսին։ Այդպիսի դեպքերում նախընտրելի է օգտագործել կրծողներ՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ կրծողների օրգանիզմ ներմուծելիս տոքսինն ակտիվ չէ։ Կենդանիների՝ դեղաբանական առումով մեկ համապատասխան տեսակ հասանելի լինելու դեպքում ADC հետազոտությունը հարկավոր է անցկացնել կենդանիների այդ տեսակի նկատմամբ։ Նոր տոքսիկ նյութեր հետազոտելիս կենդանիների տեսակների ընտրությունը պետք է կատարել նոր քիմիական նյութեր ուսումնասիրելիս օգտագործվող մոտեցմանը նույնանման ձեւով եւ հիմնվել անհատական մոտեցման վրա։ Այն տոքսինները կամ տոքսիկ նյութերն ուսումնասիրելիս, որոնք նոր չեն կամ որոնց համար հասանելի է բավականաչափ գիտական տեղեկատվություն, չի պահանջվում անցկացնել չկոնյուգացված (անուղղակի) տոքսինի առանձին հետազոտություն։ Պետք է ներկայացնել կենդանիների եւ մարդու օրգանիզմում ADC նյութափոխանակության կայունության վերաբերյալ տվյալները։

3. Հետազոտության արդյունքները մեկնաբանելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հղիության ընթացքում սաղմի եւ պտղի զարգացման վրա դեղապատրաստուկի ազդեցությունը։ Բարձր մոլեկուլային զանգված (> 5000 դա) ունեցող սպիտակուցները պարզ դիֆուզիայի միջոցով չեն անցնում ընկերքի արգելապատնեշով (բարիերով)։ Բարձր մոլեկուլային զանգված ունեցող (մինչեւ 150 000 դալտոն) մոնոկլոնային հակամարմինների դեպքում գոյություն ունի փոխադրման հատուկ մեխանիզմ, որով հակամարմինները տեղափոխվում են ընկերքով՝ նորածնային (նեոնատալային) Fc ընկալիչի մասնակցությամբ, որով որոշվում է պտղի մոռ էքսպոզիցիան եւ որը տարբեր կենսաբանական տեսակների դեպքում տարբեր է։

ՈՄՊ-ի եւ մարդու դեպքում lgG-ի՝ ընկերքի ուղիով փոխանցումը օրգանոգենեզի ընթացքում բարձր չէ, սակայն հղիության 2-րդ եռամսյակի սկզբում այն ավելանում է՝ 3-րդ եռամսյակի վերջին հասնելով առավելագույնի։ Հղիության վաղ շրջանից սկսած մինչեւ հեստացիայի 50-րդ օրը պատրաստուկ ստացող ՈՄՊ-ի նկատմամբ էմբրիոֆետալային տոքսիկության ստանդարտ հետազոտությունների անցկացումը մեծ նշանակություն չունի օրգանոգենեզի ընթացքում սաղմի եւ պտղի զարգացման վրա անմիջական ազդեցությունը գնահատելիս։ Միեւնույն ժամանակ այդպիսի հետազոտությունները կարող են թույլ տալ գնահատելու մոր օրգանիզմում պատրաստուկի էքսպոզիցիայի արդյունքում էմբրիոֆետալային զարգացման վրա անուղղակի ազդեցությունը։ Բացի այդ, հետազոտվող պատրաստուկի՝ ծննդաբերությունից հետո էգ ՈՄՊ-ի օրգանիզմ ներմուծումն իրատեսական չէ, քանի որ IgG-ն արտազատվում է կծքի կաթի մեջ միայն վաղ շրջանում (այսինքն՝ սկզբնակաթի մեջ), կաթնարտադրության (լակտացիայի) ավելի ուշ փուլերում եւ կրծքի կաթով կերակրելու ընթացքում այն դադարում է անջատվել։

Կրծողները տարբերվում են ՈՄՊ-ից եւ մարդուց նրանով, որ նրանց մոտ FcRn-ի մասնակցությամբ փոխադրման շնորհիվ IgG-ն թափանցում է դեղնուցապարկով, ինչի հետ կապված էքսպոզիցիան կարող է ի հայտ գալ հղիության՝ ՈՄՊ-ի ու մարդու համեմատությամբ ավելի վաղ շրջանում։ Բացի այդ, կրծողների դեպքում սերնդի ծնունդը տեղի է ունենում զարգացման այն փուլում, երբ նրանք դեռեւս չեն հասել հասունացման այն մակարդակին, ինչ նորածին ՈՄՊ-ը եւ մարդը։ Հետեւաբար, փորձարկման ենթակա կենդանիների ձագերին՝ կաթի միջոցով էքսպոզիցիայի ենթարկելու համար անհրաժեշտ է պատրաստուկն էգ առնետների (մկների) օրգանիզմ ներմուծել կաթնարտադրության (լակտացիայի) ընթացքում՝ կրծքով կերակրման առնվազն մինչեւ 9-րդ օրը, երբ սերնդի հասունության մակարդակը հասնում է զարգացման այն նույն մակարդակին, ինչ նորածին երեխայինն է։

4. Վաղ ֆունկցիոնալ հետազոտություններ (օրինակ՝ աճի եւ վարքի գնահատում) անցկացնելու նպատակով պատրաստուկի էքսպոզիցիան դադարեցնելուց հետո նորածնի նկատմամբ դիտարկման հետծննդյան ժամանակահատվածի տեւողությունը պետք է կազմի 1 ամիս։

Ընդհանուր առմամբ ընդհանուր տոքսիկության հետազոտության ընթացքում ստացված՝ իմունային համակարգի կամ դրա ֆունկցիայի վրա անցանկալի ազդեցության ապացույցների առկայության դեպքում հիմնավորված է արագացված ՆՀԾԶ հետազոտությունների շրջանակներում հետծննդյան շրջանում սերնդի իմունային համակարգի ֆունկցիաների հետազոտությունների անցկացումը։ Անհրաժեշտության դեպքում հետծննդյան վաղ շրջանում (ծննդից հետո մինչեւ 28-րդ օրը) անհրաժեշտ է իրականացնել իմունոֆենոտիպավորում։ Հետծննդյան դիտարկման տեւողությունը, որի նպատակն է իմունային համակարգի ֆունկցիոնալ (գործառնական) վիճակի գնահատումը, պետք է կազմի 3-6 ամիս՝ կախված օգտագործված ֆունկցիոնալ (գործառնական) թեստերից։

Նյարդավարքագծային գնահատումը կարող է սահմանափակվել կլինիկական պայմաններում վարքագծի նկատմամբ իրականացվող դիտարկումներով։ Քանի որ առարկաներն օգտագործել սովորեցնելիս ունակությունների ձեւավորման համար պահանջվում է որոշակի ժամանակ, սա կարող է հանգեցնել հետծննդյան զննման ժամանակահատվածի՝ առնվազն մինչեւ 9 ամիս երկարաձգման, այդ պատճառով էլ խորհուրդ չի տրվում ստուգման այդ եղանակը։

5. Արագացված ՆՀԾԶ հետազոտության մեջ ծովախեցգետնակեր մակակաների խմբի չափը որոշելու նկատմամբ մոտեցման մանրամասն քննարկումը ներկայացված է գիտական բժշկական գրականության մեջ։ Արագացված ՆՀԾԶ հետազոտություններ անցկացնելիս երիտասարդ կենդանիների թիվը պետք է բավարար լինի (խմբում մինչեւ 7 օրական 6-8 սուբյեկտ) հետծննդյան զարգացումը գնահատելու եւ հատուկ հետազոտություններ անցկացնելու հնարավորությունն ապահովելու համար (օրինակ՝ իմունային համակարգի վիճակը գնահատելու համար)։

Արագացված ՆՀԾԶ հետազոտություններ անցկացնելիս հղի կենդանիներն ընտրվում են մի քանի շաբաթվա կամ ամսվա ընթացքում։ Անհրաժեշտ է դիտարկել հղի կենդանիների հետազոտությունում հետագա ընտրությունը եւ հետազոտության բովանդակային պլանի շտկումը դադարեցնելու հնարավորությունը (օրինակ՝ կեսարյան հատման միջոցով) այն դեպքերում, երբ հետազոտվող պատրաստուկը ստացող խմբում նախածննդյան շրջանում կորուստները վկայում են պատրաստուկի ազդեցության հետ կապված տոքսիկ էֆեկտների մասին։

Խորհուրդ է տրվում ստուգիչ խմբի՝ իներտ նյութ, օրինակ՝ լուծիչ, ստացող էգ կենդանիներին կրկնակի օգտագործել։

Եթե հիմքեր կան ենթադրելու, որ ազդեցության մեխանիզմի հիման վրա պատրաստուկը կարող է ազդել էմբրիոֆետալային զարգացման վրա կամ հանգեցնել հղիության ընդհատման, ապա ենթադրյալ վտանգը հաստատելու համար անհրաժեշտ է հետազոտություններ անցկացնել սահմանափակ քանակով կենդանիների վրա։

6. ՈՄՊ-ի նկատմամբ արագացված ՆՀԾԶ-ի շրջանակներում անցկացված հետազոտությունների արդյունքների վերաբերյալ միջանկյալ հաշվետվության մեջ ընդգրկվում են հետեւյալ վերջնակետերը.

էգերի մասին տվյալները (կենսակայունություն, կլինիկական դիտարկում, մարմնի զանգված, հղիության ընթացքում պատրաստուկի ազդեցության մասին տվյալներ (առկայության դեպքում), ցանկացած ֆարմակոդինամիկ վերջնակետեր),

հղիության մասին տվյալներ (հետազոտության մեջ ընդգրկված հղի կենդանիների թիվը, օրգանոգենեզի ավարտին եւ հղիության 100-րդ օրը հղիության վիճակը (հղիության 50-րդ օրը), անտանելիության հաճախությունը եւ հղիության ընդհատման ժամկետը)։ Միջանկյալ հաշվետվություն պատրաստելու համար չկա պտղի չափը որոշելու նպատակով ուլտրաձայնային հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտություն՝ պայմանավորված ծնվելիս սերնդի մարմնի փաստացի զանգվածի մասին տեղեկությունների առկայությամբ,

հղիության ելքի վերաբերյալ տվյալներ (առողջ եւ մահացած ծնվածների թիվը, նորածնի մարմնի զանգվածը, նորածինների կենսակայունությունը եւ նրանց մարմնի զանգվածը ծննդից հետո 7-րդ օրը, արտաքին ձեւաբանական հատկանիշների որակական գնահատականը (հաստատում այն բանի, որ արտաքին տեսքը համապատասխանում է նորմային) սերնդի մոտ էքսպոզիցիայի վերաբերյալ տվյալները (առկայության դեպքում), սերնդի մոտ ֆարմակոդինամիկ վերջնակետերը (կիրառելիության դեպքում))։

Գլուխ 6. Մասնագրերը։ Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների փորձարկման մեթոդները եւ ընդունելիության չափանիշները

1. Ներածություն

1.1. Նպատակը

Սույն գլխում ներկայացված են կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական պատրաստուկների վերաբերյալ այն մասնագրերի միասնական ժողովածու կազմելու ու հիմնավորելու ընդհանուր սկզբունքները, որոնք ներկայացվում են դեղապատրաստուկների գրանցման համար նախատեսված գրանցման դոսյեի կազմում։

1.2. Ներածական մասը

Մասնագիր ասելով հասկանում ենք փորձարկումների, վերլուծական մեթոդիկաներին կատարված հղումների ցանկը եւ ընդունելիության համապատասխան չափորոշիչները, որոնք թվային (քանակական) սահմաններն են, ընդգրկույթները եւ նկարագրված փորձարկումների այլ չափորոշիչներ։ Մասնագրում նշվում է չափորոշիչների լրակազմ, որոնց պետք է համապատասխանեն դեղագործական ակտիվ նյութը, դեղապատրաստուկը կամ արտադրության այլ փուլերի նյութերը՝ նպատակային նշանակությամբ օգտագործվելու համար ընդունելի համարելու նպատակով։ Մասնագրերը կազմվում են բոլոր ելանյութերի, հումքի, միջանկյալ արտադրանքի, օժանդակ նյութի, դեղագործական ակտիվ նյութի, դեղապատրաստուկի համար։ Դեղապատրաստուկի համար մասնագիրը կազմում է որակի նորմատիվ փաստաթղթի մասը։ «Մասնագրերին համապատասխան» ասելով հասկանում ենք, որ մասնագրերում ներկայացված վերլուծական մեթոդիկաների համաձայն փորձարկումների դեպքում դեղագործական ակտիվ նյութը եւ դեղապատրաստուկը համապատասխանում են մասնագրերում նշված ընդունելիության չափորոշիչներին։ Մասնագրերը որակի կրիտիկական ստանդարտներն են, որոնք կազմվում եւ հիմնավորվում են արտադրողի կողմից, որից հետո, որպես գրանցման պայմաններ, հաստատվում են անդամ պետությունների լիազորված անդամների կողմից։

Մասնագրերը հսկողության ընդհանուր ռազմավարության մասն են կազմում, որը մշակվել է դեղապատրաստուկների որակն ու դեղապատրաստուկների բնութագրերի անփոփոխությունն ապահովելու համար։ Տվյալ ռազմավարության մյուս տարրերն են.

մշակման գործընթացում այն բնութագրերի (հատկությունների նկարագրություն) մանրամասն սահմանումը, որոնց հիման վրա կազմվում են մասնագրերը, Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններին համապատասխանությունը,

արտադրության գործընթացի վալիդացումը,

հումքի փորձարկումը եւ ներարտադրական փորձարկումները,

կայունության ուսումնասիրությունը եւ այլն։

Մասնագրերը մեծապես նախատեսված են դեղագործական ակտիվ նյութի եւ դեղապատրաստուկի որակը հաստատելու, քան դեղագործական տեսանկյունից դրանց ամբողջական բնութագրերը կազմելու համար, ու դրանցով պետք է նկարագրվեն մոլեկուլային եւ կենսաբանական հատկությունները, որոնց նկատմամբ հսկողությունը կարող է օգտագործվել դեղապատրաստուկի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը հաստատելու համար։

1.3. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխում շարադրված պահանջները կիրառվում են այն դեղապատրաստուկների նկատմամբ, որոնք սպիտակուցներ են եւ պեպտիդներ, դրանց ածանցյալներ, ինչպես նաեւ այն դեղապատրաստուկների նկատմամբ, որոնց բաղադրիչներն են դրանք (օրինակ՝ կոնյուգատները)։ Այդպիսի սպիտակուցները եւ պոլիպեպտիդներն արտադրվում են բջիջների ռեկոմբինանտ եւ ոչ ռեկոմբինանտ կուլտուրաների էքսպրեսիվ համակարգերի միջոցով ու կարող են պատշաճ չափով մաքրվել եւ բնութագրվել՝ օգտագործելով վերլուծական մեթոդիկաների համապատասխան լրակազմ։

Սույն գլխի պահանջները կարող են նաեւ կիրառվել այլ դեղապատրաստուկների նկատմամբ, օրինակ՝ օրգանիզմի հյուսվածքներից եւ հեղուկներից մեկուսացված սպիտակուցների ու պոլիպեպտիդների նկատմամբ։ Այդպիսի դեղապատրաստուկների նկատմամբ սույն գլխի կիրառելիությունը որոշելու համար արտադրողները պետք է խորհրդակցեն անդամ պետությունների լիազորված մարմինների հետ։ Եթե սույն կանոնների այլ գլուխներում հղում է կատարվում սույն գլխին, ապա այդպիսի դեղապատրաստուկների վրա տարածվում են սույն գլխում ներկայացված պահանջները, կամ անհրաժեշտ է հաշվի առնել այդ պահանջները։

Սույն գլխի պահանջները տարածվում են հակաբիոտիկների, սինթետիկ պեպտիդների եւ պոլիպեպտիդների, հեպարինների, վիտամինների, բջջային մետաբոլիտների, ԴՆԹ-ի պատրաստուկների, ալերգենների մզվածքների, ավանդական պատվաստանյութերի, բջիջների, ամբողջական արյան եւ արյան բջջային բաղադրիչների վրա։

Սույն գլխում չեն նկարագրվում առանձին վերլուծական մեթոդիկաներին եւ ընդունելիության մասնավոր չափորոշիչներին ներկայացվող պահանջները։ Բացի այդ, սույն գլխի պահանջները նախատեսված չեն նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտության ընթացաշրջաններն անցնող արտադրանքի մասնագրերի նկատմամբ կիրառելու համար, սակայն դրանում ներկայացված ցուցումներն անհրաժեշտ է հաշվի առնել այդ արտադրանքի համար։

2. Մասնագրեր կազմելու սկզբունքները

2.1. Բնութագրերի սահմանումը (հատկությունների նկարագրությունը)

Պատշաճ մասնագրերի կազմման նպատակով անհրաժեշտ է համապատասխան մեթոդներով բնութագրել կենսատեխնոլոգիական կամ կենսաբանական միջոցները՝ ներառյալ ֆիզիկաքիմիական հատկությունների, կենսաբանական ակտիվության, իմունոքիմիական հատկությունների, մաքրության եւ խառնուրդների որոշումը։ Ընդունելիության չափորոշիչներն անհրաժեշտ է սահմանել եւ հիմնավորել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների անալիզի արդյունքներով, արտադրության հաստատունությունը հաստատելու համար օգտագործվող սերիաների անալիզի արդյունքներով, կայունության հետազոտությունների արդյունքներով եւ մշակման վերաբերյալ համապատասխան տվյալներով։

Բնութագրերի մանրամասն սահմանումն իրականացվում է մշակման ընթացաշրջանում եւ անհրաժեշտւթյան դեպքում արտադրության գործընթացում էական փոփոխություններ կատարելուց հետո։ Գրանցման համար փաստաթղթեր ներկայացնելու պահին անհրաժեշտ է պատրաստուկը համեմատել համապատասխան ստանդարտ նմուշի հետ (առկայության դեպքում)։ Հնարավորության դեպքում (եւ կիրառելի լինելու դեպքում) անհրաժեշտ է պատրաստուկը համեմատել նրա բնական անալոգի հետ։ Բացի այդ, գրանցման դիմում ներկայացնելու պահին արտադրողը պետք է իր տնօրինության տակ ունենա համապատասխան ձեւով բնութագրված սեփական ստանդարտ նյութեր, որոնք կօգտագործվեն արտադրական սերիաների կենսաբանական եւ ֆիզիկաքիմիական փորձարկումների ժամանակ: Դեղապատրաստուկը մշակողը հարկավոր է հաշվի առնի նոր վերլուծական տեխնոլոգիաներ կամ արդեն իսկ գոյություն ունեցող տեխնոլոգիաների մոդիֆիկացիաներ մշտապես մշակվելու հանգամանքը, որոնք անհրաժեշտ է կիրառել անհրաժեշտ լինելու դեպքում։

2.1.1. Ֆիզիկաքիմիական հատկությունները։

Ֆիզիկաքիմիական հատկությունների սահմանման ծրագիրը սովորաբար ներառում է վերջնական (պահանջվող) արտադրանքի բաղադրության, ֆիզիկական հատկությունների եւ կառուցվածքի սահմանումը։ Որոշ դեպքերում համապատասխան ֆիզիկաքիմիական մեթոդների միջոցով հնարավոր է ստանալ ավելի բարձր կարգի կառուցվածքների վերաբերյալ տվյալներ, որոնց ճշգրտությունը սովորաբար հաստատվում է կենսաբանական ակտիվության առկայությամբ։

Քանի որ կենդանիների օրգանիզմների կողմից սպիտակուցների արտադրությունն իրականացվում է կենսասինթեզի գործընթացների միջոցով, այդպիսի սպիտակուցներին հատուկ է կառուցվածքային հետերոգենության որոշակի մակարդակ, հետեւաբար ցանկալի արտադրանքը կարող է լինել պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացված ձեւերի (օրինակ՝ գլիկոձեւերի) խառնուրդ։ Այդպիսի ձեւերը կարող են ունենալ ակտիվություն եւ չունենալ բացասական ազդեցություն պատրաստուկի ակտիվության ու արդյունավետության վրա (ինչպես նշված է սույն գլխի 2.1.4 ենթաբաժնում)։ Արտադրողը պետք է սահմանի ցանկալի արտադրանքի հետերոգենության պրոֆիլը եւ հաստատի դրա հաստատունությունը նախակլինիկական ու կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների փորձարկման միջոցով։ Արտադրանքի հետերոգենության մշտական պրոֆիլը սահմանված լինելու դեպքում հնարավոր է չպահանջվի առանձին ձեւերի ակտիվության, արդյունավետության եւ անվտանգության (այդ թվում՝ իմունոգենության) գնահատում։

Հետերոգենությունը կարող է նաեւ պայմանավորված լինել արտադրական պատճառներով եւ (կամ) դեղանյութի կամ դեղապատրաստուկի պահպանմամբ։ Քանի որ այդպիսի պատրաստուկների հետերոգենությամբ որոշվում է դրանց որակը, սերիաների անփոփոխությունն ապահովելու համար անհրաժեշտ է բնութագրել այդպիսի հետերոգենության աստիճանը եւ պրոֆիլը։ Եթե վերջնական արտադրանքի այդպիսի տարբերակներն ունեն հատկություններ, որոնք համադրելի են ինքնին վերջնական արտադրանքի՝ ակտիվության, արդյունավետության եւ անվտանգության հետ կապված հատկությունների հետ, ապա վերջնական արտադրանքի այդ տարբերակները դիտարկվում են որպես հարակից միացություններ։ Եթե արտադրության գործընթացի փոփոխությունը կամ դեգրադացիայի արգասիքները հանգեցնում են արտադրանքի՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակման մեջ օգտագործված նյութի համար հետերոգենության պրոֆիլից տարբերվող հետերոգենության պրոֆիլի երեւան գալուն, ապա անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այդպիսի փոփոխությունների կարեւորությունը։

Ֆիզիկաքիմիական հատկությունների ուսումնասիրությանն ուղղված վերլուծական մեթոդները թվարկված են սույն գլխի 6.1 ենթաբաժնում։ Դեղապատրաստուկը մշակողը հարկավոր է հաշվի առնի նոր վերլուծական տեխնոլոգիաներ կամ արդեն իսկ գոյություն ունեցող տեխնոգիաների մոդիֆիկացիաներ մշտապես մշակվելու հանգամանքը, որոնք հարկավոր է օգտագործել հիմնավորված լինելու դեպքում։

Բաց թողնվող սերիայի որակի հսկողության նպատակով (ինչպես նշված է սույն գլխի 4-րդ բաժնում) անհրաժեշտ է ընտրել վերլուծական հետազոտության այդ մեթոդների համապատասխան ցանկը եւ հիմնավորել այն։

2.1.2. Կենսաբանական ակտիվությունը։

Կենսաբանական հատկությունների գնահատումը դեղապատրաստուկի հատկությունների ամբողջական պրոֆիլի սահմանման ոչ պակաս կարեւոր բաղադրիչն է։ Դեղապատրաստուկի կարեւոր հատկությունն է կենսաբանական ակտիվությունը, որով որոշվում է պատրաստուկի՝ որոշակի կենսաբանական ազդեցություն ունենալու հատուկ կարողությունը կամ հատկությունը։

Արտադրողը պետք է ներկայացնի քանակական որոշման գործող կենսաբանական մեթոդիկա, որը թույլ կտա չափել կենսաբանական ակտիվությունը։ Կենսաբանական ակտիվությունը որոշելու համար օգտագործվող մեթոդիկաների օրինակներ.

կենդանիների օգտագործմամբ քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդիկաներ, որոնցով որոշվում է պատրաստուկի նկատմամբ օրգանիզմի կենսաբանական արձագանքը,

բջիջների կուլտուրաների օգտագործմամբ քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդիկաներ, որոնցով որոշվում է բջջային մակարդակում կենսաքիմիական կամ ֆիզիոլոգիական արձագանքը,

քանակական որոշման կենսաքիմիական մեթոդիկաներ, որոնցով որոշվում է այնպիսի կենսաբանական ակտիվությունը, ինչպիսին ֆերմենտային ռեակցիայի արագությունը կամ կենսաբանական էֆեկտն է, որը պայմանավորված է իմունաբանական փոխազդեցությամբ։

Կարող են օգտագործվել նաեւ այլ մեթոդիկաներ, ինչպիսին լիգանտ-ընկալիչ փոխազդեցության հետազոտությունն է ։

Ակտիվություն (potency) (արտահայտվում է միավորներով) ասելով հասկանում ենք պատրաստուկի՝ դրա կարեւոր կենսաբանական հատկությունների հետ կապված որակի ցուցանիշների հիման վրա կենսաբանական ակտիվության քանակական չափը, մինչդեռ քանակական պարունակություն (quantity) (արտահայտվում է զանգվածի միավորներով) ասելով հասկանում ենք սպիտակուցների պարունակության ֆիզիկաքիմիական չափը։

Ոչ բոլոր դեպքերում է պահանջվում կլինիկական իրավիճակներում վերարտադրել կենսաբանական ակտիվությունը։ Ֆարմակոդինամիկ եւ կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում անհրաժեշտ է համահարաբերակցություն սահմանել ակնկալվող կլինիկական էֆեկտի եւ քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդիկայով հաշվարկված ակտիվության միջեւ։

Կենսաբանական մեթոդիկաների քանակական որոշման արդյունքները հարկավոր է արտահայտել ակտիվության՝ միջազգային կամ ազգային ստանդարտ նմուշով տրամաչափարկված միավորներով (դրանց առկայության եւ մեթոդիկայի օգտագործման համար պիտանի լինելու դեպքում)։ Այդպիսի ստանդարտ նմուշի բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է պատրաստել սեփական ստանդարտ նյութերը, իսկ արտադրական սերիայի փորձարկման արդյունքներն արտահայտել մշակված միավորներով։

Բարդ մոլեկուլների վերաբերյալ ֆիզիկաքիմիական տվյալները բավականին բազմազան են, այնուամենայնիվ, դրանք հաճախ թույլ չեն տալիս հաստատել ավելի բարձր կարգի կառուցվածքը, սակայն դրա մասին կարելի է անուղղակիորեն դատել կենսաբանական ակտիվության հիման վրա։ Այդպիսի դեպքերում կիրառելի է ընդլայնված վստահելի սահմաններով եւ հատուկ քանակական չափով կենսաբանական մեթոդիկայի համակցությունը։ Հարկավոր է նշել, որ քանակական որոշման՝ պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվությունը չափող կենսաբանական մեթոդիկայի փոխարինումը ֆիզիկաքիմիական փորձարկմամբ թույլատրվում է միայն հետեւյալ 2 պայմանները կատարելու դեպքում.

այդպիսի ֆիզիկաքիմիական մեթոդներով կարելի է ստանալ արտադրանքի վերաբերյալ բավականին մանրամասն տվյալներ, այդ թվում՝ բարձր կարգի կառուցվածքի վերաբերյալ տեղեկություններ, ընդ որում՝ հաստատվել է կենսաբանական ակտիվության հետ համահարաբերակցությունը,

դեղապատրաստուկն արտադրողն ունի արտադրության լավ փաստաթղթավորված պատմություն։

Եթե կենսաբանական ակտիվության՝ համապատասխան համահարաբերակցության վրա հիմնված հաշվարկի համար օգտագործվում են բացարձակապես ֆիզիկաքիմիական փորձարկումներ, ապա դրանց արդյունքները հարկավոր է արտահայտել զանգվածի միավորներով։

Բաց թողնվող սերիայի որակի հսկողության նպատակով (ինչպես նշված է սույն գլխի 4-րդ ենթաբաժնում) արտադրողը պետք է հիմնավորի քանակական որոշման համապատասխան (կենսաբանական եւ (կամ) ֆիզիկաքիմիական) մեթոդիկայի ընտրությունը։

2.1.3. Իմունոքիմիական հատկությունները։

Եթե վերջնական արտադրանքը հակամարմինն է, ապա անհրաժեշտ է բազմակողմանի նկարագրել դրա իմունոլոգիական հատկությունները։ Աֆինությունը, ավիդությունը եւ իմունոռեակտիվությունը (ներառյալ խաչաձեւ ռեակտիվությունը) սահմանելու համար անհրաժեշտ է (հնարավորության դեպքում) օգտագործել մաքրված հակածինների եւ հակածինների որոշակի հատվածների հետ հակամարմինները կապելու մեթոդիկաներ։ Բացի այդ, անհրաժեշտ է նկարագրել համապատասխան էպիտոպը կրող թիրախ մոլեկուլի կենսաքիմիական հատկությունները, ինչպես նաեւ ինքնին էպիտոպը (հնարավորության դեպքում)։

Որոշ դեպքերում որոշ դեղագործական ակտիվ նյութերի եւ դեղապատրաստուկների սպիտակուցի մոլեկուլն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել իմունոքիմիական մեթոդիկաներով (օրինակ՝ ԻՖԱ, Վեստերն բլոտ), որոնցում օգտագործվում են սպիտակուցային մոլեկուլի տարբեր էպիտոպները որոշող հակամարմիններ: Սպիտակուցի իմունոքիմիական հատկությունները պետք է օգտագործվեն դրա իսկությունը, հատկությունների անփոփոխությունը եւ մաքրությունը հաստատելու կամ որակի ցուցանիշների քանակական որոշման համար:

Եթե իմունոքիմիական հատկությունների գնահատումն օգտագործվում է բաց թողնվող սերիայի որակի հսկողության համար, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել հակամարմինների վերաբերյալ բոլոր կարեւոր տեղեկությունները։

2.1.4. Մաքրությունը, խառնուկները եւ կոնտամինանտները։

2.1.4.1. Մաքրությունը:

Բացարձակ, ինչպես նաեւ հարաբերական մաքրության որոշումը զուգակցվում է նշանակալից վերլուծական դժվարությունների հետ, իսկ մաքրության որոշման արդյունքները էականորեն կախված են օգտագործված մեթոդից: Սովորաբար կենսաբանական պատրաստուկի հարաբերական մաքրությունն արտահայտվում է սպեցիֆիկ ակտիվության միջոցով (պատրաստուկի մեկ միլիգրամի համար կենսաբանական ակտիվության միավորներով), որը նույնպես մեծապես կախված է օգտագործված մեթոդից: Արդյունքում՝ դեղագործական ակտիվ նյութի եւ դեղապատրաստուկի մաքրությունն ուսումնասիրվում է վերլուծական մեթոդիկաների համակցության միջոցով:

Հաշվի առնելով արտադրության կենսասինթետիկ գործընթացի եզակիությունը եւ կենսատեխնոլոգիական ու կենսաբանական պատրաստուկների մոլեկուլային հատկությունները՝ դեղագործական ակտիվ նյութը կարող է կազմված լինել մի քանի մոլեկուլային բնութագրից կամ տարբերակից: Եթե այդպիսի մոլեկուլային բնութագրերն առաջանում են ակնկալվող պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաների արդյունքում, ապա դրանք կազմում են վերջնական արտադրանքի մասը: Եթե վերջնական արտադրանքի տարբերակներն առաջանում են արտադրության գործընթացի եւ (կամ) պահպանման ընթացքում եւ ունեն վերջնական արդյունքի հետ համադրելի հատկություններ, ապա դրանք դիտարկվում են որպես հարակից միացություններ, այլ ոչ թե խառնուկներ (սույն գլխի 2.1.1 ենթաբաժնին համապատասխան):

Հարկավոր է սահմանել ընդունելիության առանձին չափորոշիչներ՝ առանձին հարակից միացությունների համար կամ ընդունելիության չափորոշիչներ՝ դրանց միագումարի համար:

Բաց թողնվող սերիայի որակի հսկողության նպատակով (սույն գլխի 4-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) մաքրությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է ընտրել եւ հիմնավորել մեթոդների համապատասխան ցանկը:

2.1.4.2. Խառնուկները։

Բացի դեղագործական ակտիվ նյութի եւ դեղապատրաստուկի մաքրությունն ուսումնասիրելուց, որոնք կարող են կազմված լինել վերջնական արտադրանքից եւ բազմաթիվ հարակից միացություններից, արտադրողը պետք է նաեւ ուսումնասիրի այն խառնուկները, որոնք կարող են դրանցում պարունակվել: Խառնուկները լինում են արտադրական եւ հարակից: Դրանք կարող են ունենալ ուսումնասիրված կառուցվածք, կարող են լինել մասամբ նկարագրված կամ չնույնականացված: Եթե հաջողվում է ստանալ բավարար քանակությամբ խառնուկներ, ապա անհրաժեշտ է դրանք հնարավորինս մանրամասն բնութագրել եւ հնարավորության դեպքում ուսումնասիրել դրանց կենսաբանական ակտիվությունը:

Արտադրական խառնուկներն առաջանում են արտադրության գործընթացում, օրինակ՝ բջիջների սուբստատներից (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցներ, ընդունող բջջի ԴՆԹ-ը), բջիջների կուլտուրաներից (օրինակ՝ ինդուկտորներ, հակաբիոտիկներ կամ սնուցիչ միջավայրի բաղադրիչներ) կամ հետագա վերամշակման արդյունքում (սույն գլխի 6.2.1 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Հարակից խառնուկները (օրինակ՝ պրեկուրսորներ, դեգրադացիայի որոշակի արգասիքներ) վերջնական արտադրանքի արտադրության եւ պահպանման ընթացքում առաջացող մոլեկուլային տարբերակներ են, որոնք չունեն վերջնական արտադրանքի հետ համադրելի ակտիվություն, արդյունավետություն եւ անվտանգություն:

Բացի այդ, վերջնական արտադրանքում խառնուկների պարունակության մասով ընդունելիության չափորոշիչները պետք է հիմնված լինեն նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիաների եւ արտադրության հաստատունությունը հաստատելու համար օգտագործվող սերիաների անալիզի արդյունքների վրա:

Հարկավոր է սահմանել ընդունելիության առանձին չափորոշիչներ առանձին հարակից խառնուկների համար կամ ընդունելիության չափորոշիչներ դրանց միագումարի համար: Կոնկրետ դեպքերում որոշ խառնուկների համար չի պահանջվում սահմանել ընդունելիության չափորոշիչներ (սույն գլխի 2.3 ենթաբաժնին համապատասխան):

Խառնուկների նկատմամբ հետազոտություններում օգտագործելու համար նպատակահարմար վերլուծական մեթոդիկաների օրինակելի ցանկը ներկայացված է սույն գլխի 6.2 ենթաբաժնում: Դեղապատրաստուկը մշակողը հարկավոր է հաշվի առնի այն հանգամանքը, որ մշտապես մշակվում են նոր վերլուծական տեխնոլոգիաներ եւ արդեն իսկ գոյություն ունեցող տեխնոլոգիաների մոդիֆիկացիաներ: Բավականաչափ հիմնավորման առկայության դեպքում դրանք հարկավոր է նաեւ օգտագործել վերջնական արտադրանքի որակի հսկողության համար:

Բաց թողնվող սերիայի որակի հսկողության նպատակով (սույն գլխի 4-րդ ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) անհրաժեշտ է ընտրել որակի հսկողության մեթոդների համապատասխան ցանկը եւ հիմնավորել այն:

2.1.4.3. Կոնտամինանտները։

Պատրաստուկի կոնտամինանտների թվին են դասվում կողմնակի կերպով ներմուծված բոլոր նյութերը, որոնք չեն օգտագործվում արտադրության գործընթացում, օրինակ՝ քիմիական եւ կենսաքիմիական նյութերը (օրինակ՝ մանրէային պրոտեազները) եւ (կամ) միկրոօրգանիզմները: Անհրաժեշտ է խուսափել կոնտամինանտների առկայությունից եւ (կամ) դեղագործական նյութի կամ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ մասնագրերում ընդունելիության չափորոշիչների կամ ազդեցության սահմանների միջոցով հսկել դրանց պարունակությունը (սույն գլխի 2.3 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Կողմնակի վիրուսներով կամ միկոպլազմայով կոնտամինացվելու դեպքում ազդեցության սահման հասկացությունը կիրառելի չէ, հետեւաբար անհրաժեշտ է ուղղորդվել սույն կանոնների 1-ին եւ 2-րդ գլուխներում նշված ռազմավարություններով:

2.1.5. Քանակական պարունակությունը:

Պատրաստուկի քանակական բնութագիրը, որը որոշվում է սպիտակուցների պարունակությամբ, ունի կարեւոր նշանակություն կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական պատրաստուկների համար ու որոշվում է անալիզի համապատասխան մեթոդներով (հիմնականում ֆիզիկաքիմիական): Մասնավոր դեպքերում թույլատրվում է հաստատել, որ այդպիսի մեթոդներով սահմանված որակի ցուցանիշները կարող են անմիջականորեն կապված լինել կենսաբանական անալիզի ընթացքում որոշված ցուցանիշների հետ: Այդպիսի համահարաբերակցության առկայության դեպքում նպատակահարմար է չափել քանակը, այլ ոչ թե կենսաբանական ակտիվությունն այնպիսի արտադրական գործընթացներում, ինչպիսին լցնումն է:

2.2. Վերլուծական հարցեր

2.2.1. Ստանդարտ նմուշները եւ ստանդարտ նյութերը

Նոր մոլեկուլային միացությունները գրանցելիս, որպես կանոն, բացակայելու են միջազգային կամ ազգային ստանդարտները: Դեղապատրաստուկի գրանցման դիմում ներկայացնելու պահին արտադրողը պետք է մշակի պատշաճ կերպով բնութագրված սեփական հիմնական ստանդարտ նյութերը, որոնք պատրաստված են արդյունաբերական եւ կլինիկական նյութերի հատկություններն արտացոլող սերիաներից: Արտադրական սերիաների փորձարկման համար օգտագործվող սեփական աշխատանքային ստանդարտ նյութերը հարկավոր է տրամաչափարկել հիմնական ստանդարտ նյութերին համապատասխան: Միջազգային կամ ազգային ստանդարտի առկայության կամ դրա պիտանիության դեպքում հարկավոր է սեփական ստանդարտ նյութերը տրամաչափարկել ըստ դրա: Չնայած ինչպես կենսաբանական մեթոդիկաներում, այնպես էլ ֆիզիկաքիմիական փորձարկումներում խորհուրդ է տրվում օգտագործել միանման ստանդարտ նյութեր, որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է օգտագործել տարբեր ստանդարտ նյութեր: Բացի այդ, կարող են հարակից միացությունների համար պահանջվել առանձին ստանդարտ նյութեր, հարակից եւ արտադրական խառնուկներ: Համապատասխան դեպքերում գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել ստանդարտ նյութերի արտադրության եւ (կամ) մաքրման նկարագրությունը: Անհրաժեշտ է նաեւ ներկայացնել ստանդարտ նյութերի բնութագրերի, պահպանման պայմանների եւ բաղադրության վերաբերյալ փաստաթղթերը, որոնցով հիմնավորվում են ստանդարտ նյութերի կայունությունը:

2.2.2. Վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացումը

Դեղապատրաստուկի գրանցման դիմում անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ ներկայացնելու դեպքում հայտատուն պետք է վալիդացնի Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի պահանջներին համապատասխան մասնագրերում օգտագործված վերլուծական մեթոդիկաները՝ բացառությամբ առանձին մեթոդիկաների, որոնք հատուկ են բացառապես կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական դեղապատրաստուկների անալիզի համար օգտագործվող փորձարկումներին:

2.3. Արտադրության հսկողությունը

2.3.1. Տեխնոլոգիական գործընթացի առանձնահատկությունները։

Արտադրության գործընթացի ճիշտ պլանավորումը եւ դրա հնարավորությունների տեսական վերլուծությունը արտադրության հսկվող եւ վերարտադրվող այն գործընթացի մշակման ռազմավարության մասն է կազմում, որը թույլ է տալիս ստանալ մասնագրի պահանջներին համապատասխանող դեղագործական ակտիվ նյութ եւ դեղապատրաստուկ: Այս առումով որակի ցուցանիշների շեղումների սահմանները հիմնավորվում են կրիտիկական տվյալներով, որոնք ստացվում են արտադրության ամբողջ գործընթացում (մշակման վաղ փուլերից մինչեւ արդյունաբերական արտադրությունը):

Որոշակի խառնուկների մասով դեղագործական ակտիվ նյութի կամ դեղապատրաստուկի փորձարկումները կարող են չպահանջվել (թույլատրվում է դրանք չներառել մասնագրերում), եթե համապատասխան հետազոտություններով հաստատվել են դրանց պարունակության արդյունավետ հսկողությունը կամ մաքրության ընդունելի մակարդակը: Այդպիսի փորձարկումները կարող են ներառել արտադրական սերիայի վալիդացումը՝ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերում պարունակվող պահանջներին համապատասխան: Գրանցման պահին դիմումատուի տրամադրության տակ կարող են լինել արդյունաբերական սերիաների վալիդացման վերաբերյալ սահմանափակ տվյալներ, հետեւաբար տվյալ հայեցակարգը մասնավոր դեպքերում թույլատրվում է ներդնել հետգրանցումային փուլում՝ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերում պարունակվող պահանջներին համապատասխան:

2.3.2. Ընդունելիության ներարտադրական չափորոշիչները եւ ազդեցության մակարդակը:

Ներարտադրական փորձարկումներն անցկացվում են կրիտիկական որոշումներ կայացնելու փուլում, ինչպես նաեւ այլ փուլերում, եթե փորձարկումների ստացված արդյունքները ցույց են տալիս դեղագործական ակտիվ նյութի կամ դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացի հաստատունության մեջ հավաստիանալու անհրաժեշտությունը: Ներարտադրական փորձարկումների արդյունքները գրանցվում են ազդեցության մակարդակի սահմանների կամ ընդունելիության չափորոշիչների տեսքով: Այդպիսի փորձարկումների անցկացումը թույլ է տալիս բացառել դեղագործական նյութի կամ դեղապատրաստուկի փորձարկումները (սույն գլխի 2.3.1 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Ներարտադրական in vitro փորձարկումները արտադրության համար սահմանային բջջային տարիք ունեցող բջիջների կողմնակի ագենտների մասով այն փորձարկումների օրինակ են, որոնց համար անհրաժեշտ է սահմանել ընդունելիության չափորոշիչները:

Ոչ պակաս կարեւոր փուլերում գործընթացի գնահատման համար արտադրողը պետք է նաեւ օգտագործի ազդեցության մակարդակի սեփական (ներքին) սահմանները: Ազդեցության մակարդակի՝ արտադրության գործընթացի համար սահմանվող նախնական սահմանների մշակման համար հիմք պետք է ծառայեն դեղապատրաստուկի մշակման եւ վալիդացիոն ցիկլերի անցկացման ընթացքում ստացված տվյալները: Այդպիսի սահմանները, որոնց սահմանման համար պատասխանատվություն է կրում արտադրողը, կարող են օգտագործվել հնարավոր շեղումների կամ դրանց վերացմանն ուղղված հետագա գործողությունների քննություն սկսելու համար: Հետագայում այդ սահմանները հարկավոր է ուսումնասիրել եւ շտկել լրացուցիչ արտադրական փորձի եւ դեղապատրաստուկի գրանցումից հետո տվյալների ձեռքբերման չափով:

2.3.3. Ելանյութերի, հումքի եւ օժանդակ նյութերի վերաբերյալ մասնագրերը:

Դեղագործական նյութի կամ դեղապատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործվող ելանյութերի եւ հումքի որակը պետք է բավարարի դրանց նպատակային նշանակության համապատասխան ստանդարտները: Կենսաբանական ծագման ելանյութերով եւ հումքով (այդ թվում՝ ռեակտիվներից) պահանջվում է վտանգավոր էնդոգեն կամ կողմնակի ագենտների առկայության կամ բացակայության մասով ուսումնասիրություն: Աֆինային քրոմատագրման (օրինակ՝ մոնոկլոնային հակամարմինների կիրառությունը) օգտագործումը թույլատրող մեթոդիկաները պետք է ներառեն արտադրության ընթացքում առաջացող այդպիսի արտադրական խառնուկների եւ պոտենցիալ կոնտամինանտների՝ դեղագործական նյութի եւ դեղապատրաստուկի որակի ու անվտանգության վրա բացասական ազդեցության բացակայությունն ապահովող համապատասխան միջոցներ: Անհրաժեշտ է ներկայացնել օգտագործվող հակամարմինների վերաբերյալ համապատասխան տեղեկությունները:

Հնարավորության դեպքում դեղապատրաստուկների (եւ որոշ դեպքերում դեղագործական նյութի) արտադրության մեջ օգտագործվող օժանդակ նյութերի որակը, ինչպես նաեւ «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգը պետք է բավարարեն դեղագրքային ստանդարտները։ Հակառակ դեպքում ոչ դեղագրքային օժանդակ նյութերի համար անհրաժեշտ է սահմանել ընդունելիության բավարար չափորոշիչներ։

2.4. Դեղագրքային մասնագրերը

Հանձնաժողովի կոլեգիայի 2015 թվականի սեպտեմբերի 22-ի թիվ 119 որոշմամբ հաստատված «Եվրասիական տնտեսական միության անդամ պետությունների դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին» համապատասխան՝ անդամ պետությունների դեղագրքերը եւ հիմնական դեղագրքերը (այսուհետ՝ դեղագրքեր) դեղագրքային հոդվածներում (մենագրություններում) պարունակում են կոնկրետ վերլուծական մեթոդիկաների եւ ընդունելիության չափորոշիչների առնչությամբ կարեւոր պահանջներ, որոնք կիրառվելու դեպքում կազմում են դեղագործական նյութի կամ դեղապատրաստուկի գնահատման գործընթացի մասը։ Կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական պատրաստուկների նկատմամբ կիրառվող այդպիսի դեղագրքային հոդվածները (մենագրությունները) ներառում են նաեւ մանրէազերծության, էնդոտոքսինների, միկրոկենսաբանական մաքրության, կոնտեյներում արտադրանքի ծավալի, դոզավորման միատարրության եւ մեխանիկական միացման մասով փորձարկումները։ Դեղագրքային մեթոդների եւ ընդունելիության չափորոշիչների օգտագործման տեսանկյունից սույն գլխի պահանջները կապված են դեղագրքերի վերլուծական մեթոդիկաների ներդաշնակեցման որոշակի մակարդակ ապահովելու հետ։ Դեղագրքերը նախատեսված են նույնական կամ մեթոդաբանական առումով համարժեք վերլուծական մեթոդիկաների եւ ընդունելիության չափորոշիչների մշակման համար։

2.5. Բացթողման թույլատրելի սահմանները եւ պիտանիության ժամկետի թույլատրելի սահմանները

Որակի ցուցանիշները հիմնավորելիս թույլատրվում է պիտանիության ժամկետի թույլատրելի սահմանների փոխարեն օգտագործել բացթողման թույլատրելի սահմանների հայեցակարգը։ Այդ հայեցակարգի հիմքում ընկած է դեղագործական ակտիվ նյութի կամ դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների թույլատրելի սահմանների սահմանումը, որոնք դրանց բացթողման պահին ավելի խիստ են, քան պիտանիության ժամկետի դեպքում։ Հայեցակարգի կիրառության օրինակներ կարող են լինել ակտիվությունը (potency) եւ դեգրադացիայի արգասիքները։ Մասնավոր դեպքերում բացթողման սահմանների հայեցակարգը թույլատրվում է կիրառել ոչ թե գրանցման դոսյեում սահմանված պիտանիության ժամկետի թույլատրելի սահմանների նկատմամբ, այլ բացառապես սեփական թույլատրելի սահմանների նկատմամբ։

2.6. Վիճակագրական հայեցակարգերը

Քանակական տվյալներ ներկայացնելու անհրաժեշտության դեպքում հարկավոր է կատարել պատշաճ վիճակագրական վերլուծություն։ Անհրաժեշտ է բազմակողմանիորեն նկարագրել վերլուծության մեթոդները՝ ներառյալ դրանց հիմնավորումը եւ ընտրության գիտական նախապայմանները։ Այդ նկարագրությունը պետք է բավականին ամբողջական (պարզ) լինի՝ ներկայացված արդյունքների անկախ մշակումն իրականացնելու համար։

3. Մասնագրի հիմնավորումը

Դեղագործական նյութի եւ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ մասնագրերի կազմումը որակի հսկողության ընդհանուր ռազմավարոթյան մասն է կազմում, որը ներառում է ելանյութերի, հումքի եւ օժանդակ նյութերի որակի հսկողությունը, ներարտադրական փորձարկումները, արտադրության գործընթացի գնահատումը կամ վալիդացումը, Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների պահպանումը, սերիաների հատկությունների կայունության ուսումնասիրությունը եւ փորձարկումը։ Նշված տարրերը բոլորը միասին ապահովում են դեղապատրաստուկի պատշաճ որակը։ Քանի որ մասնագրերը մեծապես նախատեսված են որակի հաստատման, այլ ոչ թե դեղապատրաստուկի եւ (կամ) դեղագործական ակտիվ նյութի հատկությունների բնութագրման համար, արտադրողը պետք է ներկայացնի ընտրության նախապայմանները եւ որակի որոշակի ցուցանիշների փորձարկումները մասնագրում ներառելու եւ (կամ) դրանից հանելու հիմնավորումը։ Գիտականորեն հիմնավորված մասնագրեր մշակելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել մի շարք ասպեկտներ, որոնց վերաբերյալ ցուցումները ներկայացված են ստորեւ։

Մասնագրերը պետք է կապված լինեն արտադրության գործընթացի հետ։ Մասնագրերը պետք է հիմնված լինեն արտադրության հաստատունությունը հաստատելու համար օգտագործված սերիաների անալիզի արդյունքների վրա։ Անհրաժեշտ է մասնագրերը եւ արտադրության գործընթացը կապակցել հատկապես հարակից միացություններով, հարակից ու արտադրական խառնուկներով։ Արտադրության գործընթացի փոփոխությունները եւ պահպանման ընթացքում առաջացող դեգրադացման արգասիքները կարող են հանգեցնել հետերոգեն պրոֆիլների, որոնք տարբերվում են նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակման մեջ օգտագործվող նյութի պրոֆիլներից։ Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այդպիսի փոփոխությունների կարեւորությունը։

Մասնագրերով պետք է թույլատրվի դեղագործական ակտիվ նյութի եւ դեղապատրաստուկի կայունության գնահատման անցկացումը։ Մասնագրեր մշակելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղագործական ակտիվ նյութի եւ դեղապատրաստուկի դեգրադացիան (հնացումը), որը տեղի է ունենում պահպանման ընթացքում։ Հաշվի առնելով այդ արտադրանքին հատուկ բարդ կառուցվածքը՝ անհնար է ընտրել մեկ մեթոդիկա կամ մեկ պարամետր, որոնցով նկարագրվում է կայունության պրոֆիլը։ Արդյունքում՝ արտադրողը պետք է գրանցման դոսյեում առաջարկի կայունության ցուցանիշների պրոֆիլ։ Կայունության ցուցանիշների այդպիսի պրոֆիլի փորձարկման արդյունքները պետք է հետագայում թույլ տան հայտնաբերել դեղապատրաստուկի եւ (կամ) դեղագործական ակտիվ նյութի որակի փոփոխությունները։ Մասնագրերում ներառվող փորձարկումների ցանկը կախված է դեղապատրաստուկի հատկություններից։ Արտադրողը հարկավոր է կատարի սույն կանոնների 8-րդ գլխի պահանջները։

Մասնագրերը պետք է կապված լինեն նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների հետ։ Մասնագրերը անհրաժեշտ է կազմել՝ հիմք ընդունելով նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների անալիզի արդյունքները։ Արդյունաբերական մասշտաբով արտադրվող նյութի որակը պետք է համապատասխանի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների որակին։

Մասնագրերը պետք է կապված լինեն վերլուծական մեթոդիկաների հետ։ Որակի կրիտիկական ցուցանիշները ներառում են, օրինակ, կենսաբանական ակտիվությունը (potency), հարակից միացությունների հատկությունները եւ որակը, հարակից ու արտադրական խառնուկները։ Նշված ցուցանիշներն ուսումնասիրվում են մեծ թվով վերլուծական մեթոդիկաներով, որոնցից յուրաքանչյուրը բնութագրում է պատրաստուկի տարբեր հատկությունները։ Պատրաստուկը մշակելիս պատրաստուկի արտադրության տեխնոլոգիայի կատարելագործման հետ համատեղ հաճախ տեղի է ունենում վերլուծական տեխնոլոգիաների կատարելագործում։ Այս առումով անհրաժեշտ է հաստատել, որ մշակման ընթացքում ստացված տվյալները փոխկապակցվում են դեղապատրաստուկի գրանցման դիմում ներկայացնելու պահին ստացված տվյալների հետ։

4. Մասնագրերը

Մասնագրում ներառվող փորձարկումների ընտրությունը կախված է դեղապատրաստուկից։ Անհրաժեշտ է նկարագրել այն գիտական նախապայմանները, որոնց հիման վրա սահմանվել են ընդունելիության չափորոշիչների թույլատրելի ընդգրկույթը։ Ընդունելիության չափորոշիչները պետք է սահմանել եւ հիմնավորել՝ ուղղորդվելով նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների անալիզի արդյունքներով, արտադրության հաստատունությունը հաստատելու համար օգտագործված սերիաների անալիզի արդյունքներով, կայունության հետազոտությունների արդյունքներով եւ դեղապատրաստուկի մշակման վերաբերյալ համապատասխան տվյալներով։

Որոշ դեպքերում թույլատրվում է անցկացնել հետազոտություններ միջանկյալ արտադրանքի, այլ ոչ թե դեղագործական նյութի կամ դեղապատրաստուկի մասով։ Այդպիսի դեպքերում փորձարկումների արդյունքները հարկավոր է դիտարկել որպես ընդունելիության ներարտադրական չափորոշիչներ եւ դրանք ներառել դեղագործական նյութի կամ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ մասնագրում, եթե դա նախատեսված է անդամ պետությունների լիազորված մարմինների պահանջներով։

4.1. Դեղագործական ակտիվ նյութի վերաբերյալ մասնագիրը

Գլխի սույն ենթաբաժնում ներկայացված փորձարկումները եւ ընդունելիության չափորոշիչներն ընդհանուր առմամբ կիրառելի են դեղագործական ակտիվ բոլոր նյութերի նկատմամբ (սույն գլխի 2.2.2 ենթաբաժնում նշված վերլուծական մեթոդիկաներին համապատասխան)։ Կիրառելի դեպքերում դեղագործական ակտիվ նյութերի հետ անհրաժեշտ է անցկացնել դեղագրքային փորձարկումներ (օրինակ՝ էնդետոքսիններով որոշում)։ Մասնավոր դեպքերում կարող են նաեւ պահանջվել ընդունելիության լրացուցիչ չափորոշիչներ, որոնք հատուկ են դեղագործական ակտիվ նյութին։

4.1.1. Արտաքին տեսքը եւ նկարագրությունը։

Անհրաժեշտ է տալ ֆիզիկական վիճակի (օրինակ՝ պինդ, հեղուկ) եւ դեղագործական ակտիվ նյութի գույնի որակյալ նկարագրությունը։

4.1.2. Իսկությունը:

Իսկության նկատմամբ փորձարկումները պետք է լինեն խիստ սպեցիֆիկ՝ դեղագործական նյութի առնչությամբ եւ հիմնված լինեն դրա մոլեկուլային կառուցվածքի եզակի հատկությունների եւ (կամ) այլ առանձնահատկությունների վրա։ Իսկությունը որոշելու համար կարող է պահանջվել մեկից ավելի փորձարկումների անցկացում (ֆիզիկաքիմիական, կենսաբանական եւ (կամ) իմունաքիմիական)։ Փորձարկումները կարող են ունենալ որակական բնույթ։ Իսկությունը որոշելու նպատակով թույլատրվում է օգտագործել եւ (կամ) համապատասխան ձեւով մոդիֆիկացնել պատրաստուկի հատկությունները սահմանելու համար սովորաբար օգտագործվող եւ սույն գլխի 2.1 ու 6.1 ենթաբաժիններում նկարագրված մեթոդները։

4.1.3. Մաքրությունը եւ խառնուկները։

Կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական պատրաստուկների բացարձակ մաքրությունը սահմանելը դժվար է, իսկ դրա որոշման արդյունքները կախված են օգտագործված մեթոդից (սույն գլխի 2.1.4 ենթաբաժնի ցուցումներին համապատասխան)։ Դրա արդյունքում՝ դեղագործական նյութի մաքրությունը, որպես կանոն, գնահատվում է մեթոդների համակցության միջոցով։ Վերլուծական մեթոդներն ընտրելիս եւ օպտիմալացնելիս հարկավոր է ձգտել վերջնական արտադրանքի՝ հարակից միացություններից եւ խառնուկներից անջատմանը։

Այդպիսի պատրաստուկների խառնուրդները լինում են արտադրական եւ հարակից.

Դեղագործական ակտիվ նյութի արտադրական խառնուկների (սույն գլխի 2.1.4 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) թվին են դասվում սնուցող միջավայրը, սպիտակուցները եւ ընդունող բջջի ԴՆԹ-ն, մոնոկլոնային հակամարմինները, քրոմատագրման միջավայրերը, որոնք օգտագործվում են մաքրելու ընթացքում, լուծիչները եւ բուֆերային լուծույթների բաղադրիչները։ Այդպիսի խառնուկների պարունակությունն անհրաժեշտ է նվազեցնել արտադրական գործընթացների նկատմամբ պատշաճ հսկողություն իրականացնելու միջոցով,

դեղագործական ակտիվ նյութի հարակից խառնուկները (սույն գլխի 2.1.4 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) մոլեկուլային տարբերակներն են, որոնք առաջանում են արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում ու իրենց հատկություններով տարբերվում են վերջնական արտադրանքից։

Խառնուկների նկատմամբ փորձարկումների վերլուծական մեթոդիկաներն ընտրելիս եւ օպտիմալացնելիս հարկավոր է ձգտել խառնուկներից վերջնական արտադրանքի ու հարակից միացությունների անջատմանը։ Անհրաժեշտ է մշակել ընդունելիության չափորոշիչներ առանձին խառնուկների եւ (կամ) խառնուկների միագումարի համար։ Մասնավոր դեպքերում որոշ խառնուկների համար կարող են չպահանջվել ընդունելիության չափորոշիչներ (սույն գլխի 2.3 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան)։

4.1.4. Ակտիվությունը (potency)։

Մասնագրում անհրաժեշտ է ներառել կենսատեխնոլոգիական կամ կենսաբանական դեղագործական ակտիվ նյութի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի ակտիվության նկատմամբ փորձարկման (սույն գլխի 2.1.2 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) պատշաճ վալիդացված մեթոդիկան։ Եթե դեղապատրաստուկի իսկության նկատմամբ փորձարկման համար (սույն գլխի 4.2.4 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) օգտագործվում է պատշաճ մեթոդիկա, ապա դեղագործական ակտիվ նյութի քանակական որոշման համար այլընտրանքային մեթոդը (ֆիզիկաքիմիական եւ (կամ) կենսաբանական) կարող է բավարար լինել։ Որոշ դեպքերում լրացուցիչ արժեք կարող են ներկայացնել սպեցիֆիկ ակտիվության որոշման արդյունքները։

4.1.5. Քանակական պարունակությունը (quantity)։

Օգտագործելով համապատասխան մեթոդիկան՝ անհրաժեշտ է որոշել դեղագործական նյութի քանակական պարունակությունը, որը, որպես կանոն, հիմնված է սպիտակուցի պարունակության (զանգվածի) վրա։ Քանակական պարունակության որոշումը կարող է իրականացվել առանց ստանդարտ նմուշի կամ նյութի։ Եթե դեղապատրաստուկի արտադրությունը հիմնված է կենսաբանական ակտիվության վրա, ապա մասնավոր դեպքերում չի պահանջվում քանակական պարունակության լրացուցիչ որոշում։

4.2. Դեղապատրաստուկի վերաբերյալ մասնագրերը

Հաջորդ փորձարկումները եւ ընդունելիության չափորոշիչներն ընդհանուր առմամբ կիրառելի են բոլոր դեղապատրաստուկների նկատմամբ։

Սույն գլխի՝ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ 4.2.1-4.2.5 յուրաքանչյուր ենթաբաժին պարունակում է խաչաձեւ հղում սույն գլխի՝ դեղագործական ակտիվ նյութի վերաբերյալ 4.1.1-4.1.5 ենթաբաժիններին։ Համապատասխան դեղաձեւերի նկատմամբ կիրառվում են Միության եւ անդամ պետությունների դեղագրքային պահանջները։ Դեղագրքում նշված ստանդարտ փորձարկումների թվին են պատկանում մանրէազերծությունը, էնդոտոքսինները, միկրոկենսաբանական մաքրությունը, ստացվող ծավալը, մեխանիկական ներառումները, դոզավորման միավորների միատարրությունը, լիոֆիլիզատում ջրի (խոնավության) պարունակությունը։ Կիրառելի լինելու դեպքում դոզավորման միավորների միատարրության նկատմամբ փորձարկումը թույլատրվում է անցկացնել ներարտադրական հսկողության ձեւով՝ միեւնույն ժամանակ սահմանելով ընդունելիության համապատասխան չափորոշիչները։

4.2.1. Արտաքին տեսքը եւ նկարագրությունը։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղապատրաստուկի ֆիզիկական վիճակի (օրինակ՝ պինդ, հեղուկ), գույնի եւ թափանցիկության որակյալ նկարագրություն։

4.2.2. Իսկությունը:

Իսկության նկատմամբ փորձարկումները պետք է դեղապատրաստուկի համար լինեն խիստ սպեցիֆիկ եւ հիմնված լինեն դրա մոլեկուլային կառուցվածքի եզակի հատկությունների եւ (կամ) այլ առանձնահատկությունների վրա։ Իսկության նկատմամբ փորձարկումներն իրենց բնույթով կարող են լինել որակական։ Չնայած շատ դեպքերում մեկ փորձարկման բավարար լինելու հանգամանքին՝ որոշ պատրաստուկների իսկությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել մի քանի փորձարկում (ֆիզիկաքիմիական, կենսաբանական եւ (կամ) իմունոքիմիական)։ Դեղապատրաստուկի իսկությունը որոշելու նպատակով թույլատրվում է օգտագործել եւ (կամ) համապատասխան ձեւով մոդիֆիկացնել դեղագործական ակտիվ նյութի հատկությունները նկարագրելու համար սովորաբար օգտագործվող եւ սույն գլխի 2.1 ու 6.1 ենթաբաժիններում նկարագրված մեթոդները։

4.2.3. Մաքրությունը եւ խառնուկները։

Դեղապատրաստուկի արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում կարող են առաջանալ խառնուկներ կամ դրանց պարունակությունը կարող է ավելանալ։ Խառնուկները կարող են համընկնել դեղագործական ակտիվ նյութի խառնուկների հետ, այսինքն՝ լինել արտադրական, կամ լինել դեգրադացիայի արգասիքներ, որոնք առաջանում են բացառապես դեղապատրաստուկում դրա պատրաստման (ֆորմուլյացիայի) կամ պահպանման ընթացքում։ Եթե խառնուկների որակական եւ քանակական պարունակությունը (այսինքն՝ դրանց հարաբերական քանակը եւ (կամ) կոնցենտրացիան) համընկնում է դեղագործական ակտիվ նյութում դրանց պարունակության հետ, ապա չի պահանջվում մասնագրում ներառել լրացուցիչ փորձարկումներ։ Եթե հայտնի է, որ խառնուկները ներմուծվում կամ առաջանում են դեղապատրաստուկի արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում, ապա անհրաժեշտ է որոշել դրանց պարունակությունն ու սահմանել դրանց ընդունելիության չափորոշիչները։

Դեղապատրաստուկի արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում դեղագործական ակտիվ նյութի փոփոխությունները որոշելու նպատակով անհրաժեշտ է ընդունելիության չափորոշիչներն ու վերլուծական մեթոդիկաները մշակել եւ հիմնավորել՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի ուսումնասիրության նախորդ փորձը։

Խառնուկները որոշելու վերլուծական մեթոդիկաներն ընտրելիս եւ օպտիմալացնելիս հարկավոր է ձգտել վերջնական արտադրանքի ու հարակից միացությունների՝ խառնուկներից, այդ թվում՝ դեգրադացիայի արգասիքներից եւ օժանդակ նյութերից անջատմանը։

4.2.4. Ակտիվությունը (potency)։

Մասնագրում անհրաժեշտ է ներառել կենսատեխնոլոգիական կամ կենսաբանական դեղագործական ակտիվ նյութի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի ակտիվության նկատմամբ փորձարկման համապատասխան վալիդացված մեթոդիկան (ինչպես նշված է սույն գլխի 2.1.2 ենթաբաժնում)։ Եթե դեղագործական ակտիվ նյութի իսկության նկատմամբ փորձարկման համար օգտագործվում է համապատասխան մեթոդիկան, ապա դեղապատրաստուկի քանակական որոշման համար կարող է բավարար լինել այլընտրանքային մեթոդը (ֆիզիկաքիմիական եւ (կամ) կենսաբանական)։ Սակայն այդպիսի ընտրության համար անհրաժեշտ է հիմնավորում ներկայացնել ։

4.2.5. Քանակական պարունակությունը (quantity)։

Օգտագործելով համապատասխան մեթոդիկան՝ անհրաժեշտ է որոշել դեղապատրաստուկում դեղագործական ակտիվ նյութի քանակական պարունակությունը, ինչը, որպես կանոն, հիմնված է սպիտակուցի պարունակության (զանգվածի) վրա։ Եթե դեղապատրաստուկի արտադրությունը հիմնված է կենսաբանական ակտիվության վրա, ապա մասնավոր դեպքերում կարող է չպահանջվել քանակական պարունակության լրացուցիչ որոշում։

4.2.6. Ընդհանուր փորձարկումները։

Հաճախ դեղապատրաստուկի ֆունկցիոնալ հատկությունները գնահատելու համար անհրաժեշտ է բնութագրել դրա ֆիզիկական հատկությունները եւ որոշել դեղապատրաստուկի որակի այլ ցուցանիշներ։ Այդպիսի փորձարկումների օրինակներ են pH-ը եւ օսմոլյարությունը։

4.2.7. Եզակի դեղաձեւերի լրացուցիչ փորձարկումները։

Դեղապատրաստուկի՝ կոնկրետ դեղաձեւերով բացթողման համար կարող է պահանջվել լրացուցիչ, այդպիսի դեղաձեւերի տեսակի հետ կապված, վերեւում նշված փորձարկումներ։

5. Սահմանումներ

Սույն գլխի նպատակներով գործածվում են հասկացություններ (տերմիններ), որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը.

«դեղագործական ակտիվ նյութ (չբաժնեծրարված նյութ)»՝ նյութ, որը հետագայում խառնում են օժանդակ նյութերի հետ՝ դեղապատրաստուկ ստանալու համար։ Այն կարող է կազմված լինել վերջնական նյութից, հարակից միացություններից եւ հարակից ու արտադրական խառնուկներից։ Դրանում կարող են նաեւ առկա լինել օժանդակ նյութեր, այդ թվում՝ այլ բաղադրիչներ, օրինակ՝ բուֆերային լուծույթներ,

«ակտիվություն»՝ կենսաբանական ակտիվության միջոց, որը որոշվում է քանակական որոշման համապատասխան կենսաբանական մեթոդիկայով (հայտնի է նաեւ ակտիվության քանակական որոշման մեթոդիկա (potency assay) կամ կենսամեթոդիկա (bioassay)), որը հիմնված է արտադրանքի՝ համապատասխան կենսաբանական հատկությունների հետ կապված որակի ցուցանիշների վրա,

«կենսաբանական ակտիվություն»՝ պատրաստուկի՝ կոնկրետ կենսաբանական էֆեկտ ունենալու հատուկ կարողություն կամ հատկություն։ Կենսաբանական ակտիվության քանակական միջոց է ակտիվությունը (potency),

«օժանդակ նյութ»՝ դեղագործական ակտիվ նյութում կանխամտածված ձեւով ավելացվող բաղադրիչ, որը ավելացվող քանակի դեպքում չպետք է ունենա դեղաբանական հատկություններ,

«կոնտամինանտներ»՝ ներմուծված ցանկացած կողմնակի նյութ (օրինակ՝ քիմիական, կենսաքիմիական կամ մանրէային), որը նախատեսված չէ դեղագործական ակտիվ նյութի կամ դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացով,

«ընդունելիության չափորոշիչներ»՝ թվային սահմաններ, ընդգրկույթներ եւ վերլուծական մեթոդների արդյունքների ընդունելիության այլ համապատասխան միջոցներ, որոնց պետք է բավարարեն դեղագործական ակտիվ նյութը, դեղապատրաստուկը կամ արտադրության այլ փուլերի նյութերը,

«դեղապատրաստուկ (դեղաձեւ, պատրաստի պատրաստուկ)»՝ դեղագործական արտադրանքի տարատեսակ, որում առկա է դեղագործական ակտիվ նյութ՝ որպես կանոն, օժանդակ նյութի հետ համակցված,

«ազդեցության սահման (սահման, որով պահանջվում է միջոցներ ձեռնարկել)»՝ սեփական արժեք, որն օգտագործվում է քիչ կրիտիկական փուլերում արտադրության գործընթացի հաստատունությունը գնահատելու համար,

«խառնուկ»՝ դեղագործական ակտիվ նյութում կամ դեղապատրաստուկում պարունակվող ցանկացած բաղադրիչ, որը վերջնական արտադրանք չէ, հարակից միացություն կամ օժանդակ նյութ, այդ թվում՝ բուֆերային բաղադրիչները։ Տարբերակում են արտադրական եւ հարակից խառնուկներ,

«դեգրադացիայի արգասիքներ»՝ մոլեկուլային տարբերակներ, որոնք առաջանում են ժամանակի ընթացքում վերջնական արտադրանքի կամ հարակից միացությունների փոփոխության հետեւանքով եւ (կամ), օրինակ, լույսի, ջերմաստիճանի, pH-ի, խոնավության ազդեցությամբ կամ օժանդակ նյութերի եւ (կամ) «խցանափակ կոնտեյներ» առաջնային համակարգի հետ փոխազդեցության հետեւանքով։ Այդպիսի փոփոխություններ կարող են ի հայտ գալ արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում (օրինակ՝ դեզամինացում, օքսիդացում, ագրեգացում, պրոտեոլիզ)։ Դեգրադացիայի արգասիքներ կարող են լինել հարակից միացությունները կամ հարակից խառնուկները,

«արտադրական խառնուկներ»՝ խառնուկներ, որոնք առաջանում են արտադրության գործընթացում։ Դրանք կարող են առաջ գալ բջիջների սուբստրատներից (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցներ, ընդունող բջջի ԴՆԹ), բջիջների կուլտուրաներից (օրինակ՝ ինդուկտորներ, հակաբիոտիկներ կամ սնուցող միջավայրի բաղադրիչներ) կամ հետագա մշակումից (օրինակ՝ մշակման համար ռեակտիվներ կամ աշտարակներից արտազատվող (լվացահանվող) նյութեր),

«հարակից խառնուկներ»՝ վերջնական արտադրանքի մոլեկուլային տարբերակներ (օրինակ՝ պրեկուրսորներ, դեգրադացիայի որոշ արգասիքներ, որոնք առաջանում են արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում), որոնք չունեն վերջնական արտադրանքի հետ համադրելի ակտիվություն, արդյունավետություն եւ անվտանգություն,

«հարակից միացություններ»՝ վերջնական արտադրանքի մոլեկուլային տարբերակներ, որոնք առաջանում են արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում, ունեն ակտիվություն եւ չունեն դեղապատրաստուկի անվտանգության ու արդյունավետության վրա բացասական ազդեցություն։ Այս տարբերակներն ունեն վերջնական արտադրանքի հետ համադրելի հատկություններ եւ չեն դիտարկվում որպես խառնուկներ,

«սեփական հիմնական ստանդարտ նյութ»՝ պատշաճ կերպով բնութագրված նյութ, որը պատրաստված է արտադրողի կողմից ներկայացուցչական սերիաներից՝ նպատակ ունենալով անցկացնելու հաջորդ սերիաների կենսաբանական մեթոդիկաները կամ ֆիզիկաքիմիական փորձարկումները, որով տրամաչափարկվում է նաեւ սեփական հիմնական ստանդարտ նյութը,

«սեփական աշխատանքային ստանդարտ նյութ»՝ նյութ, որը պատրաստված է հիմնական ստանդարտ նյութին համանման եւ նախատեսված է բացառապես հաջորդ սերիաների որակի առանձին ցուցանիշների վերլուծության ու հսկողության համար։ Բոլոր դեպքերում այն տրամաչափարկվում է հիմնական ստանդարտ նյութի համաձայն,

«մասնագիր»՝ փորձարկումների, վերլուծական մեթոդիկաներին հղումների եւ ընդունելիության համապատասխան չափորոշիչների ցանկ, որոնք թվային (քանակական) սահմաններ են, ընդգրկույթներ եւ նկարագրված փորձարկումների համար այլ չափորոշիչներ։ Դրանում ներկայացվում է չափորոշիչների լրակազմ, որին պետք է համապատասխանեն դեղագործական նյութը, դեղապատրաստուկը կամ արտադրության այլ փուլերի նյութերը՝ նպատակային օգտագործման համար ընդունելի համարելու նպատակով։ «Մասնագրերին համապատասխանություն»՝ մասնագրերում նկարագրված վերլուծական մեթոդիկաների համաձայն փորձարկումների ենթարկված դեղագործական նյութի կամ դեղապատրաստուկի՝ դրանցում նշված ընդունելիության չափորոշիչները բավարարելու կարողությունը։ Մասնագրերը որակի կարեւոր ստանդարտներն են, որոնք առաջարկվում եւ հիմնավորվում են արտադրողի կողմից ու լիազորված մարմնի կողմից հաստատվում են որպես գրանցման պայման,

«վերջնական արտադրանք»՝ 1) սպիտակուց, որն ունի ակնկալվող կառուցվածք, 2) սպիտակուց, որն ակնկալվում է ԴՆԹ հաջորդականության եւ ենթադրվող պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիայի (այդ թվում՝ գլիկոձեւերի) հիման վրա եւ ակտիվ (գործող) կենսաբանական մոլեկուլների ստացմանն ուղղված առաջարկվող հետագա մշակման (կուլտիվացումից հետո) հիման վրա։

6. Հավելում

6.1. Ֆիզիկաքիմիական հատկությունների բնութագիրը

Սույն հավելումը պարունակում է տեխնիկական մոտեցումների վերաբերյալ ցուցումներ, որոնք թույլ են տալիս բնութագրել ու հաստատել վերջնական արտադրանքի, դեղագործական ակտիվ նյութի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի կառուցվածքն ու վերլուծել դրանց ֆիզիկաքիմիական հատկությունները։ Յուրաքանչյուր պատրաստուկի դեպքում օգտագործվող մոտեցումները տարբեր կլինեն, շատ դեպքերում կպահանջվի պահպանել սույն հավելման մեջ չներառված մոտեցումները։ Անընդմեջ ստեղծվում են նոր վերլուծական տեխնոլոգիաներ կամ այժմ գոյություն ունեցողների մոդիֆիկացիաներ։ Բավականաչափ հիմնավորման դեպքում դրանք նույնպես հարկավոր է օգտագործել։

6.1.1. Կառուցվածքի բնութագիրը եւ հաստատումը։

Ամինաթթվային հաջորդականությունը։ Անհրաժեշտ է հնարավորինս որոշել վերջնական արտադրանքի ամինաթթվային հաջորդականությունը՝ օգտագործելով սույն ենթաբաժնի երկրորդից հինգերորդ պարբերություններում նկարագրվածներին նման մոտեցումներ, այնուհետեւ համեմատել դրանք այն ամինաթթվային հաջորդականության հետ, որը համապատասխանում է պատրաստի արտադրանքի գենի նուկլեոտիդային հաջորդականությանը։

Ամինաթթվային կազմը։ Ընդհանուր ամինաթթվային կազմը որոշվում է՝ օգտագործելով հիդրոլիտիկ եւ վերլուծական մեթոդիկաներ, ու համեմատվում է ամինաթթվային հաջորդականության հետ, որը համապատասխանում է վերջնական արտադրանքի գենի ամինաթթվային հաջորդականությանը։ Շատ դեպքերում ամինաթթվային կազմի վերլուծությունը թույլ է տալիս ստանալ պեպտիդների եւ ոչ մեծ թվով սպիտակուցների մասին որոշակի արժեքավոր տեղեկություններ, սակայն մեծ թվով սպիտակուցների համար այդ տվյալները այնքան էլ ճշգրիտ չեն։ Շատ դեպքերում ամինաթթվային քանակական անալիզի արդյունքները թույլ են տալիս որոշել սպիտակուցի պարունակությունը։

Ամինաթթուների վերջնական հաջորդականությունը։ Ծայրային ամինաթթուների վերլուծությունն անցկացվում է ամինո եւ կարբսի-ծայրային ամինաթթուների բնույթը եւ միատարրությունը որոշելու համար։ Եթե վերջնական արտադրանքը ծայրային ամինաթթուներով հետերոգեն է, ապա համապատասխան վերլուծական մեթոդիկաների միջոցով անհրաժեշտ է որոշել տարբերակային ձեւերի հարաբերական պարունակությունը։ Այդպիսի ծայրային ամինաթթուների հաջորդականությունն անհրաժեշտ է համեմատել ծայրային ամինաթթուների հաջորդականության հետ, որը համապատասխանում է վերջնական արտադրանքի գենի համապատասխան նուկլեոտիդային հաջորդականությանը։

Պեպտիդային քարտեզ։ Պատրաստուկի՝ առանձին պեպտիդների ընտրողական ֆրագմենտացումն իրականացվում է համապատասխան ֆերմենտների կամ քիմիական միացությունների միջոցով, իսկ առաջացած պեպտիդային ֆրագմենտները ենթարկվում են վերլուծության ԲԱՀՔ-ի կամ համապատասխան այլ վերլուծական մեթոդիկայի միջոցով: Օգտագործելով այնպիսի մեթոդներ, ինչպիսիք են ամինաթթվային կազմի վերլուծությունը, N-ծայրային սեկվենացումը կամ զանգվածասպեկտրաչափությունը, անհրաժեշտ է հնարավորինս նույնացնել պեպտիդային ֆրագմենտները: Պատշաճ կերպով վալիդացված մեթոդիկայի օգնությամբ դեղագործական ակտիվ նյութի կամ դեղապատրաստուկի պեպտիդային քարտեզավորումը մեթոդ է, որը հաճախ օգտագործվում է սերիաների որակի հսկողության նպատակով վերջնական արտադրանքի կառուցվածքը հաստատելու համար:

Սուլֆհիդրիլային խմբերը եւ դիսուլֆիդային կամրջակները: Եթե վերջնական արտադրանքի գենի նուկլեոտիդային հաջորդականության տվյալների համաձայն ենթադրվում է ցիստեինի մնացորդների առկայություն, ապա անհրաժեշտ է հնարավորինս որոշել ազատ սուլֆհիդրիլային խմբերի եւ (կամ) դիսուլֆիդային կամրջակների քանակն ու վիճակը: Այդ նպատակով օգտագործվում են պեպտիդային քարտեզավորումը (վերականգնվող եւ չվերականգնվող պայմաններում), զանգվածասպեկտրաչափությունը կամ այլ համապատասխան տեխնոլոգիաներ:

Ածխաջրային կառուցվածքը: Անհրաժեշտ է որոշել ածխաջրերի (չեզոք շաքարի, ամինաշաքարի եւ սիալաթթունների) պարունակությունը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է վերլուծել ածխաջրային շղթաների կառուցվածքը, օլիգոսախարիդային պրոֆիլը (ճյուղավորման պրոֆիլը), գլիկոզիլացման հատվածները եւ դրանց զբաղվածությունը:

6.1.2. Ֆիզիկաքիմիական հատկությունները։

Մոլեկուլային զանգվածը կամ չափը: Մոլեկուլային զանգվածը կամ չափը որոշվում է էքսկլյուզիոն քրոմատագրման, պոլիակրիլամիդային գելում նատրիումի դոդեցիլսուլֆատով էլեկտրաֆորեզի (վերականգնվող եւ (կամ) չվերականգնվող պայմաններում), զանգվածասպեկտրաչափության եւ այլ համապատասխան տեխնոլոգիաների միջոցով:

Իզոֆորմերի պրոֆիլը: Որոշվում է իզոէլեկտրական կիզակետման կամ այլ համապատասխան տեխնոլոգիայի միջոցով:

Էկստինկցիայի գործակիցը կամ կլանման մոլային գործակիցը: Շատ դեպքերում նպատակահարմար է էկստինկցիայի գործակիցը կամ կլանման մոլային գործակիցը որոշել ուլտրամանուշակագույն (ՈՒՄ) կամ տեսանելի սպեկտրում ալիքի որոշակի երկարության դեպքում (օրինակ՝ 280 մմ): Էկստինկցիայի գործակիցը որոշվում է ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափության (սպեկտրալուսաչափության) միջոցով այնպիսի մեթոդներով հաշվարկվող սպիտակուցի որոշակի քանակություն պարունակող պատրաստուկի լուծույթի ընդգրկույթում, ինչպիսին է ամինաթթվային կազմի որոշումը կամ ազոտի պարունակության որոշումը եւ այլն: Եթե սպիտակուցի պարունակությունը չափելու համար օգտագործվում է ՈւՄ-աբսորբցիան, ապա հարկավոր է օգտագործել այդ պատրաստուկի էկստինկցիայի գործակիցը:

Էլեկտրաֆորետիկ պրոֆիլները: Էլեկտրաֆորետիկ պրոֆիլները, իսկության, միատարրության եւ մաքրության վերաբերյալ տվյալներն ստացվում են պոլիակրիլամիդային գելում էլեկտրաֆորեզի, իզոէլեկտրական կիզակետման, պոլիակրիլամիդային գելում նատրիումի դիդոցիլսոլֆատով էլեկտրաֆորեզի, վեստերն բլոտի, կաթիլային էլեկտրաֆորեզի միջոցով եւ այլ համապատասխան մեթոդներով:

Հեղուկային քրոմատագրման պրոֆիլները։ Հեղուկային քրոմատագրման պրոֆիլները, իսկության, միատարրության եւ մաքրության վերաբերյալ տվյալները ստացվում են էքսկլյուզիոն քրոմատագրման, հակադարձ-ֆազային հեղուկային քրոմատագրման, իոնափոխանակման հեղուկային քրոմատագրման, աֆինային քրոմատագրման միջոցով եւ այլ համապատասխան մեթոդներով:

Սպեկտրոսկոպիկ պրոֆիլները: Որոշում են աբսորբցիայի սպեկտրները ուլտրամանուշակագույն եւ տեսանելի ընդգրկույթներում: Բարձր կարգի կառուցվածքներն ուսումնասիրվում են այնպիսի մեթոդներով, ինչպիսիք են շրջանային երկգունությունը, միջուկային մագնիսական ռեզոնանսը (ՄՄՌ) եւ այլ համապատասխան տեխնոլոգիաներ:

6.2. Խառուկների վերաբերյալ հավելում

Սույն ենթաբաժնում նշված են պոտենցիալ խառնուկները, դրանց աղբյուրները եւ դրանց հայտնաբերման վերլուծական մոտեցումների կիրառվող օրինակները: Ինչպես ֆիզիկաքիմիական հատկությունների դեպքում, խառնուկների պրոֆիլները եւ օգտագործվող տեխնիկական մոտեցումները յուրաքանչյուր պատրաստուկի համար տարբեր են. շատ դեպքերում անհրաժեշտ է պահպանել սույն դրույթում չներառված մոտեցումը: Դեղապատրաստուկը մշակողը հարկավոր է հաշվի առնի այն հանգամանքը, որ մշտապես ի հայտ են գալիս նոր վերլուծական տեխնոլոգիաներ եւ այժմ գոյություն ունեցողների մոդիֆիկացիաներ: Բավականաչափ հիմնավորման դեպքում դրանք նույնպես հարկավոր է օգտագործել։

6.2.1. Արտադրական խառնուկները եւ կոնտամինանտները:

Առաջանում են արտադրության գործընթացում (սույն գլխի 2.1.4 կետ) եւ բաժանվում են 3 հիմնական կատեգորիայի. առաջ են գալիս բջիջների սուբստրատներից, բջիջների կուլտուրաներից եւ հետագա մշակման հետեւանքով:

Բջիջների սուբստատներից առաջ եկող խառնուկների թվին են դասվում ընդունող օրգանիզմի սպիտակուցները, նուկլեինաթթուն (գենոմային, վեկտորական կամ ընդունող բջջի ամբողջ ԴՆԹ-ն), սակայն դրանցով չի սահմանափակվում: Ընդունող բջջի սպիտակուցների նկատմամբ զգայուն մեթոդիկաներից են, օրինակ՝ իմունաբանական մեթոդները, որոնք կարող են հայտնաբերել սպիտակուցային խառնուկների մեծ ծավալ։ Պոլիկլոնալ հակամարմինները, որոնք օգտագործվում են իմունաբանական մեթոդում, ստացվում են վերջնական արտադրանքը ծածկագրող գեն չպարունակող պրոդուցենտ բջիջների պատրաստուկով, հիբրիդացման (միաձուլման) մասնակիցների պատրաստուկով կամ այլ համապատասխան բջիջների գծերի պատրաստուկով կենդանիների իմունացման միջոցով: Ընդունող բջջի ԴՆԹ-ի պարունակությունը կարելի է որոշել պատրաստուկի ուղղակի անալիզի միջոցով (օրինակ՝ հիբրիդացման տեխնոլոգիայի միջոցով): Այդ խառնուկների համար ընդունելիության չափորոշիչներ սահմանելուց խուսափելու համար որոշ դեպքերում հաստատվում է բջիջների սուբստատից առաջ եկող խառնուկների (օրինակ՝ նուկլեինաթթվի եւ ընդունող բջջի սպիտակուցների) հեռացումը, ինչի համար դիմում են կլիրենսի հետազոտություններին, որոնք կարող են ներառել այդպիսի խառնուկների ավելացմամբ լաբորատոր փորձարկումները:

Բջիջների սուբստատից առաջ եկող խառնուկների թվին են դասվում ինդուկտորները, հակաբիոտիկները, շիճուկը եւ սնուցող միջավայրի այլ բաղադրիչներ, սակայն դրանցով չի սահմանափակվում:

Հետագա մշակման ընթացքում առաջ եկող խառնուկների թվին են դասվում ֆերմենտները, մշակման համար քիմիական եւ կենսաբանական ռեակտիվները (օրինակ՝ բրոմցիան, գուանիդին, օքսիդացնող եւ վերականգնող նյութեր), անօրգանական աղերը (օրինակ՝ ծանր մետաղներ, մկնդեղ, ոչմետաղական իոններ), լուծիչները, կրիչները, լեգանդները (օրինակ՝ մոնոկլոնային հակամարմիններ) եւ արտազատվող այլ նյութեր, սակայն դրանցով նրանց թիվը չի սահմանափակվում:

Սույն կանոնների 2-րդ գլխի համաձայն անհրաժեշտ է հաստատել արտադրության գործընթացի՝ միտումնավոր ներմուծված էնդոգեն եւ կողմնակի վիրուսները վերացնելու եւ (կամ) ինակտիվացնելու կարողությունը:

6.2.2. Հարակից խառնուկները՝ ներառյալ դեգրադացիայի արգասիքները:

Ստորեւ ներկայացված են վերջնական արտադրանքի ավելի հաճախ հանդիպող տարբերակները եւ դրանց անալիզի համապատասխան տեխնոլոգիաների ցանկը: Նշված տարբերակները կարող են զգալի ջանքեր պահանջել՝ դրանց անջատման եւ մոդիֆիկացիայի տեսակը որոշելու նպատակով դրանց հատկությունները բնութագրելու համար: Օգտագործելով պատշաճ ձեւով սահմանված ընդունելիության չափորոշիչները՝ անհրաժեշտ է անցկացնել փորձարկումներ ու հսկել արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում զգալի քանակությամբ առաջացող դեգրադացիայի արգասիքների պարունակությունը.

հատված ֆորմաները: Հիդրոլիտիկ ֆերմենտները եւ քիմիական նյութերը կարող են կատալիզացնել պեպտիդային կապերի խզումը, ինչը կարելի է հայտնաբերել ԲԱՀՔ-ի կամ ՊԱԱԳ-ում ՆԴՍ-ով էլեկտրաֆորեզի միջոցով: Վերջնական արտադրանքի տարբերակների հատկություններից կախված՝ հնարավոր է օգտագործել պեպտիդային քարտեզավորումը,

այլ մոդիֆիկացված ձեւեր: Կարելի է հայտնաբերել կոնյուգատների դեզամինացված, իզոմերացված, երկսուլֆիդային խախտված կապով, օքսիդացված կամ փոփոխված ձեւերը (գլիկոզիլացում, ֆոսֆորիլացում) ու բնութագրել դրանք քրոմատագրաֆիկ, էլեկտրաֆորետիկ եւ (կամ) այլ համապատասխան մեթոդների միջոցով (օրինակ՝ բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրում, կաթիլային քրոմատագրում, զանգվածասպեկտրադիտում, շրջանային երկգունություն),

ագրեգատները: Ագրեգատների թվին են դասվում վերջնական արտադրանքի դիմերները եւ պոլիմերները: Դրանք, որպես կանոն, չեն դասվում վերջնական արտադրանքի եւ հարակից միացությունների թվին ու դրանց պարունակությունը որոշվում է համապատասխան վերլուծական մեթոդիկաների միջոցով (օրինակ՝ էքսկլյուզիոն քրոմատագրում, կաթիլային էլեկտրաֆորեզ):

Գլուխ 7. Ընդունող բջջի ԴՆԹ-ի եւ սպիտակուցների խառնուկները, վալիդացիոն հետազոտությունների համեմատությամբ ստանդարտ փորձարկումները

1․ Կիրառության ոլորտը

Կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկները, առավելապես ռեկոմբինանտ սպիտակուցները, ստացվում են էքսպրեսիայի (արտադրության) բարդ համակարգի միջոցով՝ օգտագործելով գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջները (մանրէների, խմորիչների կամ կաթնասունների բջիջները): Արտադրության վերջնական փուլում մաքրման գործընթացում հեռացման ենթակա խառնուկներից անվտանգության եւ տանելիության տեսանկյունից համեմատաբար մեծ հետաքրքրություն ներկայացնող 2 բաղադրիչները պրոդուցենտ բջջի մնացորդային ԴՆԹ-ն եւ ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցն են: Առաջին ռեկոմբինանտ սպիտակուցների գրանցման պահից կիրառվում են առավելապես արտադրության համակարգերի տարատեսակության վրա հիմնված տարբեր մոտեցումներ՝ տվյալ խառնուկների հետ աշխատելու համար: Որպես ստացվող պատաստուկի տիպից եւ օգտագործվող բջջային համակարգից անկախ ընդունող բջջի սպիտակուցների նկատմամբ ստանդարտ փորձարկում՝ անհրաժեշտ է որոշել ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցներն այն դեպքում, երբ մնացորդային ԴՆԹ-ի հետազոտությունները՝ որպես ստանդարտ փորձարկումներ, անցկացվում են միայն այն պատրաստուկների համար, որոնք ստացվում են կաթնասուններին ներարկվող բջիջների գծերից: Անհրաժեշտ է երաշխավորել, որ պացիենտի համար նախատեսված դեղապատրաստուկում այդպիսի խառնուկների պարունակությունը իջեցնելով հասցվել է թույլատրելի մակարդակի: Այդ նպատակին հասնելու համար անհրաժեշտ է դիտարկել երկու մոտեցում.

վալիդացիոն մոտեցում. իրականացնել արտադրության գործընթացի վալիդացումը՝ ցույց տալու համար, որ մաքրման գործընթացի տրված փուլերում այդ խառնուկները հետեւողականորեն եւ վերարտադրելի կերպով հեռացվում են այնքան ժամանակ, քանի դեռ դրանց մակարդակը չի դարձել ընդունելի: Հիմնվելով խառնուկների պարունակության մակարդակի իջեցման գործակցի վրա՝ կարելի է կանխատեսել եւ երաշխավորել պատրաստի արտադրանքում խառնուկների մնացորդային մակարդակը.

ստանդարտ մոտեցում. մշակել վերլուծական մեթոդիկաներ, որոնք թույլ կտան առավելագույն ճշգրտությամբ հսկել գործընթացի տարբեր փուլերում այդ խառնուկների մակարդակը, եւ սահմանել խառնուկների հաստատված սահմանային պարունակությունը, ինչը թույլ կտա պատշաճ կերպով հսկել այդպիսի խառնուկների առավելագույն պարունակությունը:

Այս երկու մոտեցումները կարելի է զուգակցել, այսինքն՝ անցկացնել ստանդարտ փորձարկում մաքրման գործընթացի վաղ փուլում, իսկ վալիդացիոն փորձարկումը, որը ցույց է տալիս խառնուկների նվազեցված պարունակությունը, անցկացնել պատրաստի արտադրանքի նկատմամբ՝ խառնուկների առավելագույն պարունակությունն ի հայտ բերելու համար։

Հաշվի առնելով ռեկոմբինանտ սպիտակուցների՝ միջազգային մասշտաբով կիրառելու հնարավորությունը՝ անհրաժեշտ է միջազգային մակարդակով ներդաշնակեցնել գնահատման չափորոշիչները, որպեսզի արտադրողները կարողանան մշակել իրենց պատրաստուկները միեւնույն արտադրական գծերում՝ անկախ գրանցման եւ պատրաստուկը շուկա դուրս բերելու ենթադրյալ շրջաններից:

2․ Պրոդուցենտ բջջի մնացորդային ԴՆԹ-ն

Մանրէների եւ խմորիչների միջոցով ստացված պատրաստուկների մասով չկա ստանդարտ փորձարկումներ անցկացնելու անհրաժեշտություն՝ պայմանով, որ պատրաստի արտադրանքում մնացորդային ԴՆԹ-ի թույլատրելի մակարդակը գերազանցված չէ, իսկ դոսյեում ներկայացված են վալիդացման վերաբերյալ բավարար տվյալներ: Կաթնասունների բջիջների կայուն գծի ԴՆԹ-ն ավելի վաղ համարվում էր ռիսկի գործոն՝ պայմանավորված այն մտավախություններով, որ ընդունող բջջի մնացորդային ԴՆԹ-ն կարող է ունենալ ուռուցքածին պոտենցիալ: Սակայն հետագայում ստացված տեղեկատվությունը ցույց տվեց, որ բջիջների կայուն գծի ԴՆԹ-ն շատ ավելի քիչ ռիսկ է ներկայացնում, քան ենթադրվում էր նախկինում, հետեւաբար, պետք է դասել ընդհանուր խառնուկների կատեգորիային:

Վալիդացիոն փորձարկումները (օրինակ՝ խառնուկների տրված քանակության ներմուծման փորձեր՝ համապատասխանաբար բաշխելով ԴՆԹ-ի ֆրագմենտները ըստ չափերի) պետք է անցկացվեն այն հիմնական փուլերը հայտնաբերելու նպատակով, որոնց դեպքում հնարավոր է ԴՆԹ-ի պարունակության նվազեցում, ինչպես նաեւ տվյալ փուլերի՝ պատրաստի արտադրանքում բջջային մնացորդային ԴՆԹ-ի պարունակությունը մինչեւ ընդունելի եւ տրված մակարդակը նվազեցնելու կարողության վերաբերյալ տվյալները փաստաթղթերում գրանցելու համար: Ներկայիս դրությամբ ԴՆԹ-ի քանակական անալիզի մեթոդիկան մանրամասն նկարագրված է եւ ունի վերարտադրելիություն:

Ի հավելումն տվյալ վալիդացիոն փորձարկումների՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրական սերիաների նվազագույն քանակի (օրինակ՝ 5 հաջորդական սերիաների) համար ԴՆԹ-ի քանակական վերլուծության արդյունքները՝ նպատակ ունենալով ցույց տալու արտադրության գործընթացի վերարտադրելիությունը մնացորդային ԴՆԹ-ի պարունակության մինչեւ այն մակարդակ նվազեցման մասով, որը ենթադրվում է ստանալ վալիդացիոն փորձարկումների ընթացքում: Հաշվի առնելով վալիդացման վերաբերյալ բավարար տվյալները եւ արտադրական սերիաների սահմանափակ թվի մասով վստահելի արդյունքները՝ չբաժնեծրարված պատրաստուկի մաքրման փուլում (այլ համապատասխան փուլերում) բջիջների կայուն գծում ԴՆԹ-ի պարունակությունը որոշելու համար ստանդարտ փորձարկումների անցկացումն աննպատակահարմար է:

Որոշ դեպքերում (օրինակ՝ ավելի վաղ չհաստատված ներմուծվող բջիջների գծերը, վիրուսային վեկտորներով ԴՆԹ-ի հաջորդականության տրանսֆորմացիան եւ այլն) կարող է ի հայտ գալ ԴՆԹ-ի հեռացման ստանդարտ հսկողություն կիրառելու անհրաժեշտություն:

Թույլատրվում է դադարեցնել ԴՆԹ-ի ստանդարտ փորձարկումների անցկացումը այն պատրաստուկների համար, որոնք անջատվում են բջիջների կայուն գծից եւ որոնց համար արդեն տրվել է գրանցման վկայական: Սակայն այդ դեպքում անհրաժեշտ է պաշտոնապես փոփոխություն կատարել գրանցման դոսյեում: Փոփոխություններ պարունակող փաստաթղթերում արտադրության գործընթացն սկսելու պահից դիմումատուի ստացած նախկին տվյալների հետ համատեղ պետք է առկա լինեն վալիդացիոն հետազոտությունների գոհացուցիչ արդյունքներ, ինչը կհաստատի գործընթացում մնացորդային ԴՆԹ-ի պարունակության կայուն մակարդակը:

3. Ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցները

Ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցների հարցն առնչվում է էքսպրեսիայի (արտադրության) բոլոր համակարգերին, այլ ոչ թե միայն կաթնասունների բջիջների կիրառմամբ էքսպրեսիայի համակարգին։ Ցանկացած ռեկոմբինանտ սպիտակուցի մեջ այդ խառնուկների առկայությունը պահանջում է պատրաստուկի հնարավոր իմունոգենության ուսումնասիրություն։ Այդ պատճառով ներկայումս անհրաժեշտ է վերահսկել ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցների պարունակությունը չբաժնեծրարված պատրաստուկի մաքրման փուլում՝ անալիզի հարմար մեթոդների օգնությամբ։ Փորձարկումների արդյունքները սերիայից սերիա պետք է համապատասխանեն միմյանց եւ գտնվեն մասնագրով սահմանված սահմաններում։

Թույլատրելի սահմանաչափերը որոշելիս անհրաժեշտ է հիշել, որ անհնար է սահմանել ընդունող տեր բջջի մնացորդային սպիտակուցների ընդհանուր սահմանային պարունակությունը՝ կենսատեխնոլոգիական բոլոր պատրաստուկների համար։ Ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցներն իսկապես խառնուկներ են, որոնց որակական եւ քանակական բնութագիրը փոփոխվում է՝ մի պատրաստուկից մյուսը եւ նույնիսկ արտադրության (մաքրման) մի համակարգից մյուսը։ Վերլուծական մեթոդների ստանդարտացումը դժվարացած է, քանի որ փորձարկումների ընթացքում կիրառվող ազդանյութերի ընտրությունը կախված է ստացվող պատրաստուկից եւ էքսպրեսիայի համակարգից։ Ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցների առնչությամբ դժվար է ընտրել խառնուկների հետ նման բնութագրեր ունեցող նյութ՝ գործընթացի որոշակի փուլերում օգտագործելու համար կամ վալիդացիոն մոտեցում կիրառելու դեպքում (արհեստականորեն կոնտամինացված նյութ)։

Սպիտակուցները մեծ մասամբ հեռացնելիս օգտագործում են քրոմատագրման աշտարակներ, որոնց համար ընտրողականությունը (սելեկտիվությունը) եւ մեթոդիկաների ելքը կախված են ոչ միայն նյութի որակից, այլ նաեւ աշտարակների առաջնային եւ կրկնակի օգտագործման եղանակից, պահման պայմաններից, սանիտարական մշակումից եւ դրանց շահագործման ժամանակահատվածից։ Վալիդացիոն մոտեցումը չի կարող ընդգրկել բոլոր այս կրիտիկական պարամետրերը։

Ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցների առնչությամբ վալիդացիոն մոտեցում կիրառում են միայն յուրաքանչյուր պատրաստուկի համար առանձին՝ հաշվի առնելով.

այն վերլուծական մեթոդիկայի որակը, որն օգտագործվում է ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցների խառնուկները որոշելու եւ դրանց քանակական անալիզի համար,

վալիդացիոն փորձարկումների բովանդակային պլանը եւ որակը,

պատրաստուկի ենթադրվող օգտագործումը (դեղաչափը, ցուցումները, բուժման տեւողությունը եւ այլն)։

4. Դուրսբերում

Մեծ մասամբ, վալիդացիոն մոտեցումը համարվում է ընդունող բջջի ԴՆԹ-ի մնացորդային պարունակությունը որոշելու թույլատրելի եղանակ։

Այս մոտեցումը լայնորեն չի կիրառվում այնպիսի խառնուկների առնչությամբ, ինչպիսիք ընդունող բջջի սպիտակուցներն են, որոնց անալիզի ժամանակ նախընտրելի է կիրառել առանձին մոտեցում՝ յուրաքանչյուր պատրաստուկի մասով։

Անհրաժեշտ է նշել, որ ցանկացած դեպքում հարկավոր է պարբերաբար անցկացնել անալիզի գործընթացների եւ մեթոդիկաների գնահատում՝ հաստատելու համար, որ դրանք կիրառելու դեպքում հնարավոր է ապահովել նախատեսված արդյունքները։

Գլուխ 8. Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների կայունության հետազոտությունը

1․ Ներածություն

Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերում պարունակվող ցուցումները, որոնք կանոնակարգում են դեղամիջոցների կայունության ուսումնասիրությունը, ընդհանուր առմամբ, կիրառվում են կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների նկատմամբ։ Այնուհանդերձ, կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկները տարբերակվում են մի շարք բնութագրերով, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել՝ նախատեսվող պիտանիության ժամկետի ընթացքում կայունության հաստատմանն ուղղված փորձարկումների ծրագիրը կազմելիս։ Այն դեղապատրաստուկների համար, որոնց ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերը սովորաբար սպիտակուցները եւ (կամ) պոլիպեպտիդներն են, մոլեկուլյար կոնֆորմացիայի եւ հետեւաբար՝ կենսաբանական ակտիվության պահպանումը պայմանավորված է ինչպես մոլեկուլներում ոչ կովալենտ, այնպես էլ կովալենտ կապերով։ Այս պատրաստուկները հատկապես զգայուն են շրջապատող գործոնների, օրինակ՝ ջերմաստիճանի փոփոխությունների, օքսիդացման, լույսի ազդեցության, միջավայրի իոնական կազմի եւ մեխանիկական ազդեցությունների նկատմամբ։ Դրանց կենսաբանական ակտիվությունը պահպանելու եւ դրանց դեգրադացիան կանխելու համար անհրաժեշտ է խստորեն հետեւել պահպանման պայմաններին։

Կայունությունը գնահատելու համար կարող են պահանջվել բարդ վերլուծական մեթոդիկաներ։ Կենսաբանական ակտիվության փորձարկումները (եթե հնարավոր է, դրանց անցկացումը) պետք է լինեն կայունության հիմնական հետազոտությունների մասը։ Կայունության գնահատման ծրագիրը պետք է նաեւ ներառի մոլեկուլի բաղադրության անալիզի համապատասխան ֆիզիկաքիմիական, կենսաքիմիական եւ իմունոքիմիական մեթոդները, ինչպես նաեւ դեգրադացիայի արգասիքի քանակական որոշման մեթոդները, եթե ուսումնասիրվող պատրաստուկի մաքրությունն ու մոլեկուլային բնութագրերը թույլ են տալիս կիրառել այդ մեթոդիկաները։

Հաշվի առնելով նշվածը՝ հայտատուն պետք է ստանա կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկի կայունության վերաբերյալ պատշաճ տվյալներ, որոնցում հաշվի են առնվում շրջակա միջավայրի՝ ակտիվության, մաքրության եւ որակի վրա ազդելու ունակ տարատեսակ պայմանները։ Ինչպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, այնպես էլ դեղապատրաստուկի հայտագրվող պիտանիության ժամկետը հաստատող հիմնական տվյալները պետք է հիմնված լինեն իրական ժամանակում եւ իրական պայմաններում կայունության երկարաժամկետ հետազոտությունների (բնական պայմաններում պահպանման հետազոտությունների) վրա։ Այսպիսով, բնական պայմաններում պահպանման համապատասխան ծրագրի մշակումը դեղապատրաստուկի հաջող մշակման խիստ կարեւոր փուլ է։ Սույն գլխի նպատակն է հայտատուներին ներկայացնել առաջարկություններ՝ կայունության հետազոտությունների տեսակների վերաբերյալ, որոնց արդյունքները հարկավոր է ներառել կենսաբանական դեղապատրաստուկների գրանցման դոսյեի մեջ։ Ստացված տեղեկությունների փորձաքննության ընթացքում կայունությանն առնչվող առաջնային տվյալները կարող են թարմացվել։

2. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխում շարադրված դրույթները տարածվում են ճիշտ բնութագրված սպիտակուցների եւ պոլիպեպտիդների, դրանց ածանցյալների եւ այն պատրաստուկների վրա, որոնց կազմի մեջ դրանք մտնում են։ Այդ սպիտակուցները եւ պոլիպեպտիդները պետք է առանձնացված լինեն հյուսվածքներից, օրգանիզմի հեղուկ միջավայրերից, բջիջների կուլտուրաներից կամ առաջանան ռեկոմբինատ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի կիրառմամբ։ Այսպիսով, սույն գլխում նկարագրվում են տվյալների ստացումն ու այնպիսի կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների կայունության ուսումնասիրման արդյունքները ներկայացնելը, ինչպիսիք են ցիտոկինները (ինտերֆերոնները, ինտերլեյկինները, գաղութախթանիչ գործոնները, ուռուցքի մեռուկացման գործոնները), էրիթրոպոետինները, պլազմինոգենն ակտիվացնողները, արյան մակարդման պլազմային գործոնները, աճի հորմոնները եւ աճի գործոնները, ինսուլինները, մոնոկլոնալ հակամարմինները եւ պատվաստանյութերը, որոնք բաղկացած են ճիշտ բնութագրված սպիտակուցներից կամ պոլիպեպտիդներից։ Բացի այդ, ստորեւ ներկայացված պահանջները կարող են տարածվել դեղապատրաստուկների այլ տեսակների, օրինակ՝ սովորական պատվաստանյութերի վրա, եթե դա նշված է սույն կանոնների հատուկ գլուխներում կամ Միության իրավունքի մասը կազմող ակտերում։ Սույն գլխի առաջարկությունները չեն տարածվում հակաբիոտիկների, ալերգենների մզվածքների, հեպարինների, վիտամինների, ամբողջական արյան կամ արյան բջջային բաղադրիչների վրա։

3. Տերմինաբանությունը

Սույն գլխի նպատակներով գործածվում են հասկացություններ (տերմիններ)՝ Միության իրավունքի մասը կազմող եւ դեղապատրաստուկների կայունության ուսումնասիրությունը կանոնակարգող ակտերով սահմանված իմաստներով։ Քանի որ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկներ արտադրողները գործածում են նաեւ ավանդական տերմինաբանություն, փակագծերում ներկայացվում են համապատասխան ավանդական տերմինները։

4. Սերիաների ընտրությունը

4.1. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս (չբաժնեծրարված նյութ)

Չբաժնեծրարված նյութը նախապատրաստելուց հետո մինչեւ դեղաձեւերի պատրաստումը եւ արտադրության ավարտական փուլերը պահելու անհրաժեշտության դեպքում պահանջվում է ներկայացնել կայունության վերաբերյալ տվյալներ՝ առնվազն այն 3 սերիաների համար, որոնց արտադրության եւ պահպանման պայմաններն արտացոլում են արդյունաբերական մասշտաբի պայմանները։ 6 ամսից ավելի պահելու անհրաժեշտության դեպքում առաջնային գրանցման դոսյեի մեջ հարկավոր է ներառել առնվազն 6 ամիս տեւողությամբ կայունության փորձարկումների արդյունքները։ 6 ամսից պակաս պահման ժամկետով ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի համար կայունության վերաբերյալ տվյալների նվազագույն ծավալը գրանցման դոսյեն նախնական ներկայացնելու պահի դրությամբ որոշվում է անհատական կարգով։ Գրանցման դոսյեն ներկայացնելիս թույլատրվում է ներկայացնել տվյալներ՝ ըստ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի փորձարդյունաբերական այն սերիաների, որոնք արտադրված են ֆերմենտացման եւ մաքրման նվազեցված մասշտաբով. ընդ որում, հայտատուն պետք է ստանձնի գրանցման հավաստագրի ստացումից հետո արդյունաբերական մասշտաբի առաջին երեք սերիաները կայունության երկարաժամկետ գնահատման ծրագրի մեջ ներառելու պարտավորությունը։

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի՝ կայունության ուսումնասիրության ծրագրի համար նախատեսված սերիաների որակը պետք է արտացոլի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրված նյութի, ինչպես նաեւ այն նյութի որակը, որն արտադրվելու է արդյունաբերական մասշտաբով։ Բացի այդ, փորձարդյունաբերական արտադրության շրջանակներում ստացված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը (չբաժնեծրարված նյութը) պետք է արտադրվի՝ արդյունաբերական մասշտաբի պայմաններն արտացոլող պահպանման գործընթացի եւ պայմանների կիրառմամբ։ Կայունության ուսումնասիրության ծրագրում ներառված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը պետք է պահվի այնպիսի կոնտեյներներում (փաթեթվածքում), որոնք հատկություններով համապատասխանում են այն կոնտեյներներին (փաթեթվածքին), որոնք օգտագործվելու են արդյունաբերական արտադրության ժամանակ պահպանելու համար։ Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կայունության ուսումնասիրության դեպքում թույլատրվում է ավելի փոքր ծավալով կոնտեյներների օգտագործումը, եթե դրանք արտադրված են համանման նյութից եւ «խցանափակ կոնտեյներ» միեւնույն համակարգի միջոցով, որոնք օգտագործվելու են արդյունաբերական արտադրության մեջ։

4.2. Միջանկյալ արգասիքները

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների արտադրության գործընթացում որոշակի միջանկյալ արգասիքի որակը եւ որակի հսկողությունը կարող են խիստ կարեւոր լինել դեղապատրաստուկի ստացման համար։ Ընդհանուր առմամբ, արտադրողը պետք է նույնականացնի միջանկյալ արգասիքը եւ մշակի մշակված գործընթացի շրջանակներում դրանց կայունությունն ապահովող սեփական չափորոշիչները եւ արտադրական սահմանափակումները։ Չնայած փորձարդյունաբերական մասշտաբում ստացված տվյալների գործածության թույլատրելիությանը, արտադրողը պետք է հաստատի ստացված արդյունքների՝ արդյունաբերական մասշտաբի վրա արտարկման հնարավորությունը։

4.3. Դեղապատրաստուկ (առաջնային փաթեթվածքում պատրաստի դեղաձեւ)

Կայունության վերաբերյալ տվյալները հարկավոր է ներկայացնել առաջնային փաթեթվածքում այն դեղապատրաստուկի առնվազն 3 սերիաների համար, որը հատկություններով համապատասխանում է այն պատրաստուկին, որն արտադրվելու է արդյունաբերական մասշտաբով։ Հնարավորության դեպքում առաջնային փաթեթվածքում դեղապատրաստուկի՝ կայունությունն ուսումնասիրելու համար ընտրված սերիաներն անհրաժեշտ է արտադրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի տարբեր սերիաներից։ Եթե գրանցման ժամանակ պիտանիության հայտագրված ժամկետը գերազանցում է 6 ամիսը, ապա գրանցման դոսյեի մեջ անհրաժեշտ է ներառել առնվազն 6 ամսվա ընթացքում կայունության ուսումնասիրության արդյունքները։ 6 ամսից պակաս պիտանիության ժամկետով դեղապատրաստուկների համար կայունության վերաբերյալ տվյալների նվազագույն ծավալը գրանցման դոսյեն նախնական ներկայացնելու ժամանակ որոշվում է անհատական կարգով։ Դեղապատրաստուկի պիտանիության ժամկետը լրանալու ամսաթիվը սահմանվելու է գրանցման դոսյեում պարունակվող փաստացի տեղեկությունների հիման վրա։ Քանի որ պատրաստուկի պիտանիության ժամկետը սահմանվում է իրական ժամանակում եւ իրական ջերմաստիճանի պայմաններում անցկացված հետազոտությունների հիման վրա, փորձաքննության ընթացքում հարկավոր է թարմացնել կայունության վերաբերյալ սկզբնական տվյալները։ Կայունության հետազոտության մեջ ներառված՝ առաջնային փաթեթվածքում պատրաստուկի որակը պետք է համապատասխանի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրված նյութի որակին։ Գրանցման դոսյեն ներկայացնելու պահին կարող են ներկայացվել տվյալներ՝ ըստ դեղապատրաստուկի՝ փորձարդյունաբերական մասշտաբներով ստացված սերիաների. ընդ որում, հայտատուն պետք է ստանձնի գրանցման հավաստագրի ստացումից հետո արդյունաբերական մասշտաբի առաջին երեք սերիաների կայունության երկարաժամկետ ուսումնասիրության ծրագրի կատարման պարտավորությունը։ Եթե պատրաստուկի պիտանիության ժամկետը սահմանելու համար ներկայացվել են փորձարդյունաբերական սերիաների փորձարկման արդյունքները, եւ արդյունաբերական մասշտաբով արտադրված պատրաստուկը չի բավարարում փորձարդյունաբերական սերիաների պահպանման արդյունքներով կազմված երկարաժամկետ կայունության մասնագիրը կամ չի արտացոլում նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրված նյութի հատկությունները, ապա հայտատուն հետագա գործողությունները որոշելու համար դրա մասին պետք է տեղեկացնի լիազորված մարմիններին։

4.4. Փորձանմուշների ընտրությունը

Եթե մի պատրաստուկն իրացվում է սերիաներով, որոնք տարբերվում են ըստ նոմինալ ծավալի (օրինակ՝ 1 մլ, 2 մլ կամ 10 մլ), դոզավորման (օրինակ՝ 10, 20 եւ 50 ՄԻԱՎՈՐ) կամ զանգվածի (օրինակ՝ 1 մգ, 2 մգ կամ 5 մգ), ապա կայունության գնահատման ծրագրում ներառելու համար փորձանմուշները կարող են ընտրվել մատրիցային մեթոդի հիման վրա եւ (կամ) եզրային տարբերակների հետազոտություններում (բրեքեթինգ)։

Մատրիցային մեթոդը կայունության ուսումնասիրության վիճակագրական պլանն է, որի դեպքում ժամանակի որոշակի պահի ուսումնասիրվում է փորձարկման ենթակա գործոնների բոլոր համակցությունների փորձանմուշների ընդհանուր թվից միայն ենթախումբը։ Այն թույլատրվում է օգտագործել միայն այն դեպքում, երբ ներկայացվել է պատշաճ հիմնավորում, որով հաստատվում է, որ փորձարկվող փորձանմուշների կայունությունն արտացոլում է բոլոր փորձանմուշների կայունությունը։ Միեւնույն պատրաստուկի տարբեր փորձանմուշների շարքին է դասվում օրինակ՝ տարբեր սերիաների, դոզավորումների, «խցանափակ կոնտեյներ» միեւնույն համակարգի չափերի եւ հավանաբար՝ «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգի նյութերի ընդգրկվածությունը։ Եթե բացակայում է այն հիմնավորումը, որով հաստատվում է, որ սերիաները միատեսակ պայմաններում դրսեւորում են նման վարքագիծ, չի թույլատրվում մատրիցային մեթոդը կիրառել այն փորձանմուշների նկատմամբ, որոնց միջեւ տարբերությունները կարող են ազդել կայունության վրա, օրինակ՝ տարբեր դոզավորումների եւ կոնտեյներների նկատմամբ։

Եթե երեք կամ ավելի նոմինալ ծավալների համար օգտագործվում է միատեսակ դոզավորում եւ միեւնույն «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգ, ապա արտադրողն իրավունք ունի ծրագրում ներառելու կոնտեյների միայն ամենափոքր եւ ամենամեծ չափերը, այսինքն՝ անցկացնել եզրային տարբերակների հետազոտություն։ Եզրային տարբերակների հետազոտության պլանը ենթադրում է, որ եզրային տարբերակների կայունությունն արտացոլում է միջանկյալ տարբերակների կայունությունը։ Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել այնպիսի տվյալներ, որոնք հաստատում են, որ ստացված տվյալներն արտացոլում են բոլոր փորձանմուշների հատկությունները։

5. Կայունության մասին վկայող պրոֆիլ

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) միջոցի կայունությունն արտացոլող ցուցանիշների համընդհանուր ցանկ կամ համընդհանուր մեթոդիկա գոյություն չունի։ Այդ կապակցությամբ արտադրողը պետք է մշակի կայունության ցուցանիշների այնպիսի ցանկ, որն ապահովում է պատրաստուկի իսկության, մաքրության եւ ակտիվության փոփոխությունների հայտնաբերումը։

Գրանցման դոսյեն ներկայացնելու պահի դրությամբ հայտատուները պետք է ունենան կայունության մասին վկայող պրոֆիլը կազմող վալիդացված մեթոդներ եւ փորձաքննության նպատակի համար նախատեսված տվյալներ։ Փորձարկումների ցանկը կախված է պատրաստուկի հատկություններից։ Ստորեւ նկարագրված ցանկը սպառիչ չէ, սակայն այն արտացոլում է պատրաստուկի այն բնութագրերը, որոնք, որպես կանոն, անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել՝ դրա կայունությունը պատշաճ կերպով հաստատելու նպատակով։

5.1. Արձանագրությունը

Գրանցման դոսյեի կազմի մեջ անհրաժեշտ է ներառել ինչպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, այնպես էլ դեղապատրաստուկի կայունության ուսումնասիրության մանրամասն արձանագրությունը։ Այս արձանագրության հիման վրա կսահմանվեն պահպանման պայմանները եւ պիտանիության ժամկետը։ Արձանագրությունը պետք է ներառի պիտանիության առաջարկվող ամբողջ ժամկետի ընթացքում կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկի կայունությունը հաստատող անհրաժեշտ ամբողջ տեղեկատվությունը՝ ներառյալ օրինակ՝ պատշաճ կերպով կազմված մասնագրերը եւ փորձարկումների միջեւ միջակայքերը։ Վիճակագրական մեթոդները, որոնք հարկավոր է կիրառել փաստաթղթերի պատրաստման ժամանակ, պետք է համապատասխանեն Միության իրավունքի մասը կազմող եւ դեղամիջոցների կայունության ուսումնասիրությունը կանոնակարգող ակտերի պահանջներին։

5.2. Ակտիվությունը

Եթե դեղապատրաստուկի նախատեսված կիրառումը կապված է բնութագրված եւ որոշվող կենսաբանական ակտիվության հետ, ապա ակտիվության փորձարկումը պետք է դառնա կայունության հետազոտությունների մասը։ Սույն գլխում նշված արդյունքի կայունության փորձարկման նպատակով «ակտիվություն» ասելով պետք է հասկանալ պատրաստուկի՝ նախատեսված էֆեկտն ունենալու որոշակի ունակությունը կամ հատկությունը։ Փորձարկումը հիմնված է պատրաստուկի որակի որոշակի ցուցանիշի չափման վրա եւ որոշվում է համապատասխան քանակական մեթոդով։ Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների՝ տարբեր լաբորատորիաների կողմից ընդհանուր առմամբ փորձարկված ակտիվությունը կարող է համադրվել, եթե այն նորմավորված է՝ ըստ պատշաճ ստանդարտ նյութի։ Այդ նպատակով մեթոդիկայի մեջ անհրաժեշտ է ներառել ստանդարտ այնպիսի նյութ, որն ուղղակի կամ անուղղակի կերպով ստանդարտացված է՝ ըստ համապատասխան ազգային կամ միջազգային ստանդարտ նյութի։

Ակտիվության փորձարկումներն անհրաժեշտ է անցկացնել կայունության հետազոտության արձանագրության մեջ նշված որոշակի միջակայքերով, իսկ արդյունքները ներկայացնել կենսաբանական ակտիվության այն միավորներով, որոնք հնարավորինս ստանդարտացված են՝ ըստ ազգային կամ միջազգային ստանդարտի։ Եթե ազգային եւ միջազգային ստանդարտ նմուշները բացակայում են, ապա թույլատրվում է հետազոտության արդյունքներն արտահայտել առանձին մշակված միավորներով՝ ճիշտ բնութագրված ստանդարտ նյութի կիրառմամբ։

Որոշ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների ակտիվությունը կախված է մեկ այլ միացության հետ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կոնյուգացիայից կամ ադյուվանտի հետ կապումից։ Որպես կոնյուգատ կամ ադյուվանտ կիրառվող կրիչից ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի դիսսոցիացիան անհրաժեշտ է հետազոտել իրական ջերմաստիճանում իրական ժամանակի մեջ կատարվող հետազոտություններում (ներառյալ փոխանցման պայմանները)։ Այդպիսի պատրաստուկների կայունությունը գնահատելը դժվար է լինում, քանի որ որոշ դեպքերում կենսաբանական ակտիվության փորձարկումները, որոնք անցկացվում են in vitro պայմաններում եւ ֆիզիկաքիմիական հատկությունները սահմանելու համար, պրակտիկ չեն կամ ոչ ճշգրիտ արդյունքներ են տալիս։ In vitro փորձարկումների բացթողումները կանխելու համար անհրաժեշտ է մշակել պատշաճ ստրատեգիաներ (օրինակ՝ արդյունքի փորձարկումը՝ նախքան կոնյուգացիան (կապումը), այլ միացության հետ կապից ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի անջատման, in vivo մեթոդիկաների հետազոտությունը), կամ կիրառել համապատասխան սուրոգատ փորձարկում։

5.3. Մաքրության եւ մոլեկուլային հատկությունների բնութագրերը

Սույն գլխում նկարագրված պատրաստուկների կայունության փորձարկման նպատակով «մաքրությունը» հարաբերական հասկացություն է։ Հաշվի առնելով գլիկոզիլացման, դեզամինացման եւ այլ հետերոգենությունների ազդեցությունը՝ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկի բացարձակ մաքրությունը որոշելը չափազանց դժվար է։ Դրա կապակցությամբ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկի մաքրությունը, որպես կանոն, անհրաժեշտ է որոշել առնվազն երկու մեթոդների օգնությամբ։ Մաքրության ստացվող արժեքները կախված են ընտրված մեթոդից։ Կայունության փորձարկման նպատակով մաքրության փորձարկման ժամանակ անհրաժեշտ է հիմնավորել որակի հաստատումը՝ դեգրադացիայի արգասիքի հայտնաբերման մեթոդներով։

Հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել եւ ներկայացնել հաշվետվություններ՝ կայունության հետազոտության մեջ ընդգրկված կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկի մաքրության աստիճանի, ինչպես նաեւ դրա մեջ դեգրադացիայի առանձին արգասիքների պարունակության եւ դրանց հանրագումարի մասին։ Դեգրադացիայի արգասիքների թույլատրելի սահմանային պարունակությունն անհրաժեշտ է ձեւավորել՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի սերիաների վերլուծական պրոֆիլի հիման վրա։

Կիրառելով ֆիզիկաքիմիական, կենսաքիմիական եւ իմունոքիմիական համապատասխան վերլուծական մեթոդաբանությունը՝ անհրաժեշտ է համակողմանի բնութագրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի հատկությունները (օրինակ՝ մոլեկուլյար զանգվածը, լիցքը, հիդրոֆոբությունը [ջրամերժություն]), ինչպես նաեւ ճշգրիտ սահմանել դեգրադացիայով պայմանավորված՝ պահպանման ժամանակ դեզամինացման, օքսիդացման, սուլֆօքսիդացման, ագրեգացման կամ ֆրագմենտացման հետեւանքով առաջացած փոփոխությունները։ Այդպիսի մեթոդների օրինակներ են էլեկտրոֆորեզը (էլեկտրոֆորեզը՝ նատրիումի դոդեցիլսուլֆատի առկայությամբ պոլիակրիլամիդային գելի մեջ (ՆԴՍ-ՊԱԱԳ), իմունոէլեկտրոֆորեզը, վեստերն-բլոտը, իզոէլեկտրական կիզակետումը), բարձր լուծաչափմամբ քրոմատագրումը (օրինակ՝ հակադարձ-ֆազային քրոմատագրումը, գելային զտումը, իոնային փոխանակումը, աֆինային քրոմատագրումը) եւ պեպտիդային քարտեզավորումը։

Եթե բնական պայմաններում արագացված պահպանման եւ (կամ) սթրես-կայունության հետազոտության արդյունքներով հայտնաբերվում են դեգրադացիայի արգասիքի առաջացման մասին վկայող կարեւոր որակական կամ քանակական փոփոխություններ, ապա հարկավոր է վերլուծել դրա պոտենցիալ վտանգավորությունը եւ գնահատել դեգրադացիայի արգասիքների բնութագրերը եւ բնական պայմաններում պահպանման ծրագրի շրջանակներում դրանց քանակությունը սահմանելու անհրաժեշտությունը։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել եւ հիմնավորել թույլատրելի սահմանները՝ հաշվի առնելով նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված նյութի մեջ դեգրադացիայի արգասիքի պարունակությունը։

Ինչ վերաբերում է այն նյութերին, որոնց հատկություններն անհնար է բնութագրել՝ ինչպես հարկն է, եւ այն դեղապատրաստուկներին, որոնց մաքրությունը անհնար է որոշել ստանդարտ վերլուծական մեթոդների օգնությամբ, ապա հայտատուն պարտավոր է առաջարկել այլընտրանքային վերլուծական մեթոդիկաներ եւ հիմնավորել դրանք։

5.4. Պատրաստուկների այլ բնութագրեր

Անհրաժեշտ է հետեւել եւ ներկայացնել վերջնական առաջնային փաթեթվածքում ներառված դեղապատրաստուկի՝ ստորեւ նշված բնութագրերի փորձարկումների արդյունքները (որոնք բնորոշ չեն բացառապես կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկներին). արտաքին տեսքը (լուծույթի (կախույթի) գույնն ու պղտորությունը. փոշիների գույնը, կոնսիստենցիան եւ լուծվելու ժամանակը), լուծույթների մեջ կամ փոշիների եւ լիոֆիլիզատների վերականգնումից հետո տեսանելի ներառումները, փոշիների եւ լիոֆիլիզատների pH-ը եւ խոնավությունը։

Անհրաժեշտ է առաջարկվող պիտանիության ժամկետի առնվազն սկզբում եւ վերջում անցկացնել մանրէազերծման (ստերիլության) փորձարկումներ կամ այլընտրանքային փորձարկումներ (օրինակ՝ «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգի ամբողջականության փորձարկումը)։

Դեղապատրաստուկի պիտանիության ժամկետի ընթացքում հավելումները (օրինակ՝ կայունարարները, կոնսերվանտները) եւ այլ օժանդակ նյութեր կարող են դեգրադացիայի ենթարկվել։ Եթե կայունության նախնական հետազոտությունների արդյունքներով հայտնաբերվում են նյութերի ռեակցիայի կամ դեգրադացիայի նշաններ, որոնք բացասաբար են անդրադառնում դեղապատրաստուկի որակի վրա, ապա կարող է առաջանալ կայունության ուսումնասիրության ծրագրի շրջանակներում նշված ցուցանիշների վերահսկողության անհրաժեշտություն։

«Խցանափակ կոնտեյներ» համակարգը կարող է բացասաբար անդրադառնալ արտադրանքի որակի վրա եւ մանրակրկիտ գնահատում է պահանջում (ինչպես նշված է ստորեւ)։

6. Պահպանման պայմանները

6.1. Ջերմաստիճանը

Քանի որ պատրաստի կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների մեծամասնությունը ենթակա է պահպանման խստորեն սահմանված ջերմաստիճանում, իրական ժամանակի մեջ իրական ջերմաստիճանում կատարվող կայունության հետազոտություններում պահպանման պայմանները կարող են սահմանափակվել պահպանման այդ ջերմաստիճանով։

6.2. Խոնավությունը

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկները, որպես կանոն, թողարկվում են դրանք խոնավությունից պաշտպանող կոնտեյներներում։ Այդ առումով եթե հաստատված է, որ առաջարկվող կոնտեյները (եւ պահպնման պայմանները) ապահովում է բավարար պաշտպանություն բարձր եւ ցածր խոնավությունից, ապա տարբեր հարաբերական խոնավության դեպքում կայունության ուսումնասիրություն, որպես կանոն, չի պահանջվում։ Եթե խոնավակայուն կոնտեյներներ չեն օգտագործվում, անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության համապատասխան տվյալներ։

6.3. Արագացված եւ սթրես-պայմանները

Պիտանիության ժամկետն անհրաժեշտ է որոշել իրական ժամանակի մեջ իրական ջերմաստիճանում կատարվող հետազոտությունների հիման վրա։ Միեւնույն ժամանակ, խստորեն խորհուրդ է տրվում անցկացնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի հետազոտություններ՝ արագացված եւ սթրես-պայմաններում։ Պիտանիության ժամկետը որոշելիս արագացված պայմաններում պահպանման արդյունքները կարող են արժեքավոր օժանդակ տվյալների աղբյուր հանդիսանալ՝ պիտանիության ժամկետի լրանալու ամսաթիվը սահմանելու համար, կայունության վերաբերյալ տվյալների աղբյուր հանդիսանալ՝ հետագա մշակման (օրինակ՝ արտադրության գործընթացի առաջարկվող փոփոխությունների նախնական գնահատման, ինչպիսիք բաղադրության (ֆորմուլյացիայի) փոփոխությունը, խոշորացումն են), կայունության ուսումնասիրության ծրագրում օգտագործելու համար վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացմանն աջակցելու եւ այն տվյալների աշխատատեւության նպատակով, որոնք թույլ են տալիս սահմանել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի դեգրադացիայի պրոֆիլը։ Սթրես-պայմաններում կատարված հետազոտությունները թույլ են տալիս որոշել, թե որքան կործանարար է պահպանման համար առաջարկվող պայմաններից տարբեր պայմանների պատահական ազդեցությունը դեղապատրաստուկի վրա (օրինակ՝ տրանսպորտային փոխադրման ժամանակ), ինչպես նաեւ ի հայտ բերել որակի՝ պատրաստուկի կայունությունը լավագույնս արտացոլող փորձարկվող որոշակի ցուցանիշները։ Էքստրեմալ պայմաններում գտնվող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի փորձարկումները կարող են նպաստել դեգրադացիայի մեխանիզմների բացահայտմանը. եթե նման բան է հայտնաբերվում, ապա անհրաժեշտ է իրականացնել առաջարկվող պայմաններում պահպանման ժամանակ հնարավոր փոփոխությունների հսկողությունը։ Չնայած այն բանին, որ դեղամիջոցների կայունության ուսումնասիրությունը կանոնակարգող եւ Միության իրավունքի մասը կազմող ակտերում նկարագրված են արագացված եւ սթրես-պայմաններում կատարվող հետազոտությանը ներկայացվող պահանջները, անհրաժեշտ է, որպեսզի հայտատուն հաշվի առնի այն հանգամանքը, որ դրանք կարող են հարմար չլինել կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների համար։ Այդ կապակցությամբ պայմաններն անհրաժեշտ է ընտրել մանրակրկիտ, անհատական կարգով։

6.4. Լույսը

Փորձարկումների անցկացման վերաբերյալ առաջարկություններ ստանալու համար անհրաժեշտ է, որպեսզի հայտատուներն անհատական կարգով դիմեն համապատասխան լիազորված մարմիններ։

6.5. «Խցանափակ կոնտեյներ» համակարգը

Հաշվի առնելով կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկի փոխազդեցությունը դրա «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգի հետ՝ հնարավոր է դրա որակի փոփոխություն։ Քանի որ հեղուկ դեղապատրաստուկների դեպքում նման փոխազդեցությունը չի բացառվում (բացառությամբ զոդված սրվակիկների), դեղապատրաստուկի որակի վրա խցանափակի ազդեցությունը որոշելու նպատակով կայունության հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է ընդգրկել այնպիսի փորձանմուշներ, որոնք հարկավոր է տեղակայել շրջած կամ հորիզոնական դիրքում (այսինքն՝ խցանափակի հետ շփման), ինչպես նաեւ՝ ուղղահայաց դիրքում։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգերի հնարավոր բոլոր համակցությունների համար տվյալներ, որոնք նախատեսվում է բաց թողնել Միության շուկա։

Ի լրումն միանվագ օգտագործման համար սովորական սրվակի համար անհրաժեշտ ստանդարտ տվյալների՝ հայտատուն պետք է հաստատի, որ մի քանի դեղաչափ պարունակող սրվակի մեջ օգտագործվող խցանափակն ունակ է դիմանալու բազմակի ներմուծումների եւ հանումների պայմաններին՝ ապահովելով դեղապատրաստուկի լիարժեք ակտիվության, մաքրության եւ որակի պահպանումն առավելագույն ժամկետով, որը նշված է կոնտեյներների, փաթեթվածքների եւ (կամ) ներդիր թերթիկների վրա զետեղված կիրառության ցուցումներում։ Դեղապատրաստուկի մասին այդ տեղեկատվությունը պետք է համապատասխանի Միության բժշկական կիրառության համար դեղամիջոցների բժշկական կիրառության ցուցումներին եւ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին ներկայացվող՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող պահանջներին։

6.6. Վերականգնված լիոֆիլիզացված դեղապատրաստուկի կայունությունը

Անհրաժեշտ է հաստատել լիոֆիլիզացված դեղապատրաստուկների կայունությունը դրանց վերականգնումից հետո՝ այն պայմաններում եւ պահպանման առավելագույն այն ժամկետի դեպքում, որոնք նշված են կոնտեյներների, փաթեթվածքների եւ (կամ) ներդիր թերթիկների վրա զետեղված կիրառության ցուցումներում։ Դեղապատրաստուկի մասին այդ տեղեկատվությունը պետք է համապատասխանի Միության բժշկական կիրառության համար դեղամիջոցների բժշկական կիրառության ցուցումներին եւ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին ներկայացվող պահանջներին։

7. Փորձարկումների հաճախությունը

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների պիտանիության ժամկետը մի քանի օրվանից մինչեւ մի քանի տարի է։ Այդ կապակցությամբ դժվար է կազմել կայունության հետազոտության տեւողության եւ փորձարկումների հաճախության վերաբերյալ համընդհանուր այնպիսի առաջարկություններ, որոնք օբյեկտիվ կլինեին կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների բոլոր տեսակների առնչությամբ։ Այնուհանդերձ, հազվադեպ բացառությամբ հաստատված եւ պոտենցիալ դեղապատրաստուկների պիտանիության ժամկետներն ընդգրկվում են կես տարուց մինչեւ 5 տարվա ժամանակահատվածում։ Ուստի, ստորեւ նշված սկզբունքներն ուղղորդված են այդ ժամանակահատվածում ընդգրկվող պիտանիության ժամկետին։ Տվյալ մոտեցմամբ հաշվի է առնվում այն փաստը, որ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների դեգրադացիան կարող է ընթանալ միեւնույն գործոնների ազդեցությամբ՝ երկարաժամկետ պահպանման ժամանակ տարբեր միջակայքերի ընթացքում։

Եթե առաջարկվող պիտանիության ժամկետը 1 տարուց պակաս է, ապա կայունության հետազոտություններն իրական պայմաններում առաջին 3 ամիսների ընթացքում անհրաժեշտ է անցկացնել յուրաքանչյուր ամիս, այնուհետեւ՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ։

Եթե առաջարկվող պիտանիության ժամկետը 1 տարուց ավելի է, ապա հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ՝ առաջին տարվա ընթացքում, յուրաքանչյուր 6 ամիսը մեկ՝ երկրորդ տարվա ընթացքում, այնուհետեւ՝ ամեն տարի։

Չնայած այն բանին, որ փորձարկումների միջեւ վերոնշյալ միջակայքերը հարմար են գրանցմանը նախորդող փուլին, պահանջվող կայունությունը հաստատող տվյալների առկայության դեպքում գրանցման հավաստագիրն ստանալուց հետո թույլատրվում է կրճատել փորձարկումների հաճախությունը։ Եթե տվյալներով հաստատվում է, որ դեղապատրաստուկի կայունությունը չի նվազում, ապա հայտատուին առաջարկվում է ներկայացնել փորձարկումների միջեւ որոշակի միջակայքերի (օրինակ՝ 9 ամսվա ժամկետով) բացառումը հիմնավորող արձանագրություն՝ գրանցմանը հաջորդող երկարաժամկետ հետազոտությունների շրջանակներում։

8. Մասնագրերը

Չնայած այն բանին, որ պահպանման ժամանակ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների ակտիվությունը կարող է զգալիորեն նվազել, դրանք կարող են ֆիզիկաքիմիական փոփոխություններ կրել կամ ենթարկվել դեգրադացիայի, միջազգային եւ ազգային կանոնների մեջ պարունակվում են ոչ բավարար առաջարկություններ՝ թողարկմանն առնչվող տարբեր մասնագրերի կազմման եւ պիտանիության ժամկետի ավարտի վերաբերյալ։ Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների առանձին տեսակների եւ խմբերի համար առաջարկվող պիտանիության ժամկետի շրջանակներում ակտիվության առավելագույն թույլատրելի նվազման, ֆիզիկաքիմիական սահմանային փոփոխությունների եւ դեգրադացիայի վերաբերյալ առաջարկություններ չեն կազմվել, ուստի դրանք դիտարկվում են անհատական կարգով։ Յուրաքանչյուր արտադրանք պետք է համապատասխանի իր մասնագրերին՝ առաջարկվող ողջ պիտանիության ժամկետի ընթացքում անվտանգության, մաքրության եւ ակտիվության համար սահմանված սահմաններում։ Նշված մասնագրերը եւ սահմաններն անհրաժեշտ է սահմանել հասանելի ամբողջ տեղեկատվության հիման վրա՝ կիրառելով անհրաժեշտ վիճակագրական մեթոդները։ Թողարկման եւ պիտանիության ժամկետի ավարտի վերաբերյալ տարբեր մասնագրերի կիրառումը (շրջանառումը) անհրաժեշտ է հիմնավորել այնպիսի տվյալների բավարար ծավալով, որոնք հաստատում են, որ կլինիկական հատկությունները չեն վատթարանում, ինչպես նշված է Միության իրավունքի մասը կազմող եւ դեղամիջոցների կայունության ուսումնասիրությունը կանոնակարգող ակտերի պահանջներում։

9. Պատրաստուկի մասին տեղեկատվությունը

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի եւ դեղապատրաստուկների մեծ մասը խորհուրդ է տրվում պահել խստորեն սահմանված ջերմաստիճանում։ Անհրաժեշտ է նախատեսել հատուկ ցուցումներ հատկապես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի եւ դեղապատրաստուկների համար, որոնք չեն դիմանում սառեցմանը։ Լույսից եւ (կամ) խոնավությունից պաշտպանելու վերաբերյալ այդ պայմանները եւ համապատասխան դեպքերում՝ առաջարկություններն անհրաժեշտ է նշել կոնտեյներների, փաթեթվածքների եւ (կամ) բժշկական կիրառության ցուցումներում (ներդիր թերթիկներում)։ Պատրաստուկի մասին այդ տեղեկատվությունը պետք է համապատասխանի բժշկական կիրառության համար դեղամիջոցների բժշկական կիրառության ցուցումներին եւ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին ներկայացվող՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող պահանջներին։

10. Սահմանումները

Սույն գլխի նպատակներով գործածվում են հասկացություններ (տերմիններ), որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը.

«կոնյուգատ»՝ բաղկացած է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասից (օրինակ՝ պեպտիդից կամ սպիտակուցից), կովալենտ կամ ոչ կովալենտ կապերով կրիչի (օրինակ՝ սպիտակուցի, պեպտիդի կամ անօրգանական հանքանյութի) հետ կապակցված՝ դեղապատրաստուկի արդյունավետությունը կամ կայունությունը բարելավելու նպատակով.

«փորձարդյունաբերական արտադրություն»՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի արտադրությունն այնպիսի ընթացակարգի օգնությամբ, որն ամբողջությամբ արտացոլում եւ կրկնում է այդ արտադրությունը՝ արդյունաբերական արտադրության դեպքում։ Բջիջների կուլտիվացման, հավաքման եւ մաքրման մեթոդները պետք է համընկնեն՝ բացառությամբ արտադրության մասշտաբի.

«խառնուկ»՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի ցանկացած բաղադրիչ, որն ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս, օժանդակ նյութ կամ դեղապատրաստուկի այլ հավելում չէ.

«դեգրադացիայի արգասիք»՝ մոլեկուլ, որն առաջանում է ժամանակի ընթացքում ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի փոփոխության հետեւանքով։ Սույն գլխում նշված պատրաստուկների կայունությունը փորձարկելու նպատակով այդպիսի փոփոխություններ կարող են առաջանալ մշակման կամ պահպանման հետեւանքով (օրինակ՝ դեզամինացման, օքսիդացման, ագրեգացման կամ պրոտեոլիզի դեպքում)։ Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների դեգրադացիայի որոշ արգասիքներ կարող են ակտիվություն ունենալ.

«միջանկյալ արգասիք»՝ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկի մասով՝ արտադրության գործընթացի ընթացքում ստացվող նյութ, որն ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս կամ դեղապատրաստուկ չէ, սակայն որի արտադրությունն անհրաժեշտ է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի հաջող ստացման համար։ Ընդհանուր առմամբ, միջանկյալ արգասիքը հնարավոր է քանակական առումով որոշել, եւ դրա համար մշակվում է այնպիսի մասնագիր, որը թույլ է տալիս նախքան արտադրական գործընթացը շարունակելը՝ որոշել արտադրության նախորդ փուլի հաջողությունը։ Դրանց շարքին են դասվում այն նյութերը, որոնք կարող են հետագա մոլեկուլյար մոդիֆիկացման ենթարկվել կամ որոշակի ժամկետով պահպանվել՝ մինչեւ հետագա մշակումը.

«արդյունաբերական արտադրություն»՝ մասշտաբային արտադրություն՝ Միության շուկա բաց թողնվող դեղապատրաստուկի արտադրության համար նախատեսված սարքավորումներով։

Գլուխ 9.1. Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների որակի ցուցանիշների համադրելիությունը՝ արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելու դեպքում

1. Ներածություն

1.1. Նպատակները

Սույն գլխում ներկայացված են կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) այն արտադրանքի («արտադրանք» ասելով՝ պետք է հասկանալ միջանկյալ արգասիքը, դեղագործական բաղադրամասը եւ դեղապատրաստուկը) համադրելիության գնահատման հիմնական սկզբունքները, որն ստացվել է ակտիվ նյութը կամ դեղապատրաստուկի պատրաստի ձեւն ստանալու արտադրական գործընթացում («արտադրական գործընթաց» ասելով՝ պետք է հասկանալ այն արտադրական գործընթացը, արտադրական հզորությունները (տարածքները) եւ սարքավորումները, որոնք կարող են ազդել մշակման կրիտիկական պարամետրերի, այդպիսով նաեւ՝ որակի վրա) փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո։ Սույն գլխում պարունակվում են այն տեղեկատվության հավաքման վերաբերյալ ցուցումները, որն անհրաժեշտ է՝ հաստատելու համար, որ արտադրական գործընթացի փոփոխությունները բացասական ազդեցություն չեն ունենա կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) արտադրանքի որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների վրա։ Գլխում չեն սահմանվում վերլուծական, նախակլինիկական եւ կլինիկական կոնկրետ ստրատեգիաներ. հիմնական ուշադրությունը սեւեռված է որակի հարցերին։

1.2. Ընդհանուր ցուցումները

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) արտադրանքն արտադրողները (այդ թվում՝ երրորդ կողմը, որն ունի միջանկյալ արգասիքների, ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի արտադրության համաձայնագիր (պայմանագիր)՝ գրանցման հավաստագրի տիրոջ (մշակողի, եթե դեղապատրաստուկը գրանցված չէ) անունից), որպես կանոն, դեղապատրաստուկի մշակման գործընթացում եւ դրա գրանցումից հետո փոփոխություններ են կատարում կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) արտադրանքի արտադրական գործընթացում։ Փոփոխություններն արտադրական գործընթացում կատարվում են տեխնոլոգիական գործընթացի, արտադրության մասշտաբայնացման կատարելագործման, արտադրանքի կայունության բարձրացման նպատակով եւ արտադրական գործընթացին ներկայացվող կարգավորիչ պահանջների փոփոխության դեպքում։ Արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս արտադրողը, որպես կանոն, պետք է գնահատի որակի համապատասխան ցուցանիշները եւ հաստատի, որ կատարվող փոփոխությունները բացասական ազդեցություն չեն ունենում արտադրանքի անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների վրա։ Եթե համադրելիության հետազոտության արդյունքները վկայում են այն մասին, որ որակի բարելավման արդյունքում ավելանում են արդյունավետությունը եւ (կամ) անվտանգությունը, փոփոխություններից առաջ եւ հետո պատրաստուկը կարող է դառնալ անհամադրելի, թեեւ այդ արդյունքները կարող են դիտարկվել որպես կիրառելի։ Տվյալ դեպքում արտադրողներին առաջարկվում է խորհրդատվության համար դիմել լիազորված մարմին (կազմակերպություն): Հետազոտությունների տվյալների հիման վրա արվում է հաստատող նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտության մասին եզրակացություն։

1.3. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլուխը փոխկապակցված է սույն կանոնների այլ գլուխների հետ եւ պարունակում է այնպիսի լրացուցիչ մոտեցումների նկարագիրը, որոնք առնչվում են.

արտադրանքի համեմատությանը՝ արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո,

արտադրանքի անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների վրա արտադրանքի տեխնոլոգիական գործընթացի փոփոխությամբ պայմանավորված ուսումնասիրվող տարբերությունների ազդեցության գնահատմանը՝ ըստ որակի ցուցանիշների։

Սույն գլխում ներկայացված պահանջները տարածվում են ներքոնշյալ բոլոր արգասիքների եւ գործընթացների վրա՝

սպիտակուցներն ու պոլիպեպտիդները, դրանց ածանցյալները, ինչպես նաեւ՝ այն արգասիքները, որոնցում դրանք բաղադրիչներ են, օրինակ՝ կոնյուգատները։ Սպիտակուցներն ու պոլիպեպտիդները կարող են ստացվել ռեկոմբինանտ եւ ոչ ռեկոմբինանտ էքսպրեսիվ (արտահայտման) համակարգերի օգնությամբ, լավ են ենթարկվում մաքրման եւ բնութագրերի սահմանմանը՝ վերլուծական մեթոդիկաների համապատասխան հավաքակազմի կիրառմամբ.

այն արտադրական գործընթացը, որում փոփոխությունները կատարված են մեկ արտադրողի (ներառյալ պայմանագրով սահմանված արտադրողները) կողմից, որն ուղղակիորեն կարող է անցկացնել արգասիքի փորձարկումների այն արդյունքների համեմատությունը, որոնք ստացվել են արտադրական գործընթացում փոփոխություն կատարելուց առաջ եւ հետո.

մշակման գործընթացում գտնվող արգասիքները եւ գրանցված դեղապատրաստուկները։

Սույն գլխում նշված պահանջները կիրառելի են կենսաբանական դեղապատրաստուկների այլ տեսակների, օրինակ՝ օրգանիզմի հյուսվածքներից եւ հեղուկներից արտազատված սպիտակուցների կամ պոլիպեպտիդների առնչությամբ։ Ընդ որում, արտադրողին առաջարկվում է խորհրդակցել անդամ պետության լիազորված մարմնի հետ։

1.4. Հիմնական սկզբունքները

Համադրելիության հետազոտությունների նպատակն այն արտադրանքի որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության ապահովումն է, որն ստացվել է արտադրության փոփոխված գործընթացի հետ մեկտեղ՝ համապատասխան այն տվյալների հավաքման եւ վերլուծության հաշվին, որոնք ուղղված են կատարված փոփոխություններով պայմանավորված՝ արտադրանքի վրա ցանկացած անբարենպաստ ազդեցություն հայտնաբերելուն։

Պարտադիր չէ, որ համադրելիության հաստատումն արտահայտվի փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո արտադրանքի որակի ցուցանիշների նույնականությամբ, սակայն դրանք պետք է ունենան բարձր համադրելիություն, իսկ ընթացիկ տվյալները պետք է թույլ տան անցկացնել դեղապատրաստուկի անվտանգության եւ արդյունավետության վրա անցանկալի ազդեցության բացակայությունն ապահովելու հնարավորության բավարար կանխատեսում։

Համադրելիության սահմանումը հիմնվում է վերլուծական եւ կենսաբանական փորձարկումների արդյունքների վրա, իսկ որոշ դեպքերում՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների տվյալների վրա։ Եթե արտադրողը ներկայացրել է վերլուծական հետազոտությունների հիման վրա համադրելիության համոզիչ ապացույցներ, ապա փոփոխությունների կատարումից հետո ստացված արտադրանքի հետ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում։ Սակայն եթե որակի առանձին ցուցանիշներից անվտանգության եւ արդյունավետության կախվածություն չի արձանագրվում, եւ փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո արտադրանքի որակի ցուցանիշներում տարբերություններ են հայտնաբերվում, համադրելիության հաստատման ծրագրում անհրաժեշտ է ներառել որակի համեմատական փորձարկումների, նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների համակցությունը։

Արտադրական գործընթացի փոփոխությունների ազդեցությունը գնահատելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել արտադրանքի համար պոտենցիալ բոլոր հետեւանքների վերլուծություն։ Հաշվի առնելով տվյալ գնահատումը՝ անհրաժեշտ է սահմանել փոփոխված արտադրանքի բարձր համադրելիությունը որոշելու չափորոշիչներ։ Անցկացվում է փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքին առնչվող բոլոր տվյալների հավաքում եւ վերլուծություն, այդ թվում՝ այնպիսիք, ինչպիսիք են սերիաների որակի ընթացիկ հսկողության, ներարտադրական հսկողության, արտադրական գործընթացի վալիդացման (գնահատման), կայունության բնութագրերի սահմանման եւ գնահատման արդյունքները (եթե կիրառելի է)։ Նախապես սահմանված չափորոշիչների հետ ստացված արդյունքների համեմատությունը պետք է ընձեռի արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքի համադրելիության օբյեկտիվ գնահատական ստանալու հնարավորություն։

Որակի ցուցանիշների համեմատական գնահատման արդյունքները թույլ են տալիս կատարել հետեւյալ եզրահանգումներից մեկը՝

փոփոխություններից առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքն ունի բարձր համադրելիություն՝ ըստ որակի ցուցանիշների, այսինքն՝ անվտանգության եւ արդյունավետության պրոֆիլների վրա բացասական ազդեցություն չի կանխատեսվում.

արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքն ունի բարձր համադրելիություն, սակայն համեմատության նպատակով կիրառվող վերլուծական մեթոդիկաները բավարար չեն՝ այնպիսի տարբերություններ հայտնաբերելու համար, որոնք կարող են ազդել արտադրանքի անվտանգության եւ արդյունավետության վրա։ Վերջնական եզրահանգում ստանալու համար արտադրողը պետք է դիտարկի լրացուցիչ հետազոտությունների (օրինակ՝ լրացուցիչ գնահատում՝ ըստ որակի ցուցանիշների) կամ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման հարցը.

փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքի տեսակներն ունեն միմյանց նկատմամբ բարձր համադրելիություն, թեեւ նրանց միջեւ հայտնաբերվում են որոշ տարբերություններ՝ ըստ որակի ցուցանիշների։ Ընդ որում, ներկայացված է այն բանի հիմնավորումը (կուտակված փորձի, համապատասխան տեղեկատվության եւ տվյալների հիման վրա), որ տվյալ տարբերություններն արտադրանքի անվտանգության եւ արդյունավետության վրա բացասական ազդեցություն չեն գործում։ Տվյալ պարագայում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքի տեսակները համադրելի են.

փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքի տեսակները համադրելի են միմյանց նկատմամբ, սակայն նրանց միջեւ հայտնաբերվում են որոշ տարբերություններ՝ ըստ որակի ցուցանիշների, եւ մտավախություն կա, որ փոփոխություններն անբարենպաստ ազդեցություն կունենան անվտանգության եւ արդյունավետության պրոֆիլների վրա։ Տվյալ պարագայում ըստ որակի ցուցանիշների՝ տեղեկատվության լրացուցիչ հավաքումը թույլ չի տալիս ստանալ համադրելիության մասին դրական եզրակացություն։ Անհրաժեշտ է դիտարկել նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման հարցը.

հետազոտվող արտադրանքի որակի ցուցանիշներն զգալիորեն տարբերվում են, ինչը թույլ չի տալիս փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո արտադրանքը ճանաչել որպես բարձր համադրելիություն ունեցող։ Սույն գլխում շարադրված պահանջներն այդպիսի դեպքերի վրա չեն տարածվում։

2. Հիմնական պահանջները

2.1. Համադրելիության հետազոտության սկզբունքները

Համադրելիության հետազոտությունների հիմնական նպատակը փոփոխությունները կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքի բարձր համադրելիության հաստատումն է՝ ըստ որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների։ Տվյալ նպատակի ապահովման համար արտադրանքը պետք է ուսումնասիրվի գործընթացի այն ընթացաշրջանում, որն առավել համապատասխան է որակի ցուցանիշների փոփոխությունը հայտնաբերելու համար։ Ուստի, կարող է պահանջվել հետազոտությունների անցկացում՝ գործընթացի տարբեր ընթացաշրջաններում։ Օրինակ, եթե փոփոխությունն առնչվել է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրության գործընթացին եւ կարող էր ազդեցություն ունենալ դեղապատրաստուկի որակի վրա, ապա համադրելիության գնահատման համար նպատակահարմար է հավաքել տվյալներ ինչպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, այնպես էլ դեղապատրաստուկի մասին։ Համադրելիությունը կարող է սահմանվել որակի ցուցանիշների (սահմանափակ կամ ամբողջական) փորձարկումների հիման վրա, սակայն երբեմն կարող են պահանջվել համադրելիության կապակցող լրացուցիչ հետազոտություններ։ Համադրելիության հետազոտությունների ծավալը կախված է հետեւյալ գործոններից.

արտադրության այն ընթացաշրջանը, որի ընթացքում կատարվել են փոփոխությունները,

կատարված փոփոխությունների հնարավոր ազդեցությունը մաքրության, ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների վրա՝ հաշվի առնելով արտադրանքի ուսումնասիրվածության բարդությունն ու աստիճանը (օրինակ՝ խառնուկները, հարակից միացությունները),

այն վերլուծական մեթոդիկաների հասանելիությունը, որոնք թույլ են տալիս հայտնաբերել բնութագրերի հնարավոր փոփոխությունները, եւ այդ հետազոտությունների արդյունքները,

որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների փոխկապակցվածությունը՝ ելնելով նախակլինիկական եւ կլինիկական փորձից։

Համադրելիությունը գնահատելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել հետեւյալ տվյալների վերլուծություն (ցանկը սպառիչ չէ)՝

արտադրանքի որակի ցուցանիշների բնութագրերը սահմանելիս ստացված ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունները,

այն փորձանմուշների անալիզի արդյունքները, որոնք վերցվել են արտադրության տարբեր ընթացաշրջաններում (միջանկյալ արգասիք, ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս, դեղապատրաստուկ),

կայունության վերաբերյալ տվյալների, այդ թվում՝ արագացված պահպանման կամ սթրես-կայունության արդյունքներով ստացված տվյալների անհրաժեշտությունը, որպեսզի բնութագրվեն արգասիքի դեգրադացիայի եղանակների միջեւ հնարավոր տարբերությունները եւ հետեւաբար՝ հարակից միացությունների ու հարակից խառնուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները,

արտադրական գործընթացի շարունակականությունը հաստատելու համար օգտագործված սերիաները,

ավելի վաղ ստացված տվյալները, որոնք թույլ են տալիս բնութագրել որակի ցուցանիշների հնարավոր դրեյֆը (ժամանակի ընթացքում ցուցանիշի կայուն անընդհատ փոփոխությունը, որը հաստատված է ժամանակային վիճակագրական կամ գրաֆիկական վերլուծության արդյունքներով)՝ արտադրության գործընթացի մեկ կամ մի շարք փոփոխություններից հետո անվտանգության եւ արդյունավետության առումով։ Այսինքն, արտադրողը պարտավոր է ուսումնասիրել ժամանակի ընթացքում մի շարք փոփոխությունների ազդեցությունը, որպեսզի հաստատի, որ անվտանգության եւ արդյունավետության պրոֆիլների վրա անընդունելի ազդեցություն չի եղել։

Ստացված տվյալները գնահատելիս անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել հետեւյալը՝

արտադրական գործընթացի կրիտիկական հսկիչ կետերը, որոնք անբարենպաստ ազդեցություն ունեն արտադրանքի բնութագրերի վրա, օրինակ՝ արտադրության գործընթացի փոփոխության ազդեցությունը ներարտադրական նյութերի որակի վրա, ինչպես նաեւ՝ բջիջների կուլտիվացման գործընթացի փոփոխությունից հետո ստացված նյութը հաջորդող փուլերում օգտագործելու հնարավորությունը.

ներարտադրական հսկողության համարժեքությունը՝ ներառյալ կրիտիկական հսկիչ կետերը եւ ներարտադրական փորձակումները. արտադրանքի որակի պահպանման նպատակով անհրաժեշտ է հաստատել, մոդիֆիկացնել կամ ստեղծել արտադրության փոփոխված գործընթացի ներարտադրական հսկիչ կետեր.

դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական բնութագրերը, ինչպես նաեւ դրա օգտագործման ցուցումները (սույն գլխի 2.5 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան):

2.2. Որակի հարցերը

2.2.1. Վերլուծական մոտեցումները։

Համադրելիության հետազոտության ժամանակ վերլուծական մեթոդներն անհրաժեշտ է մանրակրկիտ կերպով ընտրել եւ արտադրանքի մասով օպտիմալացնել, որպեսզի ապահովվի որակի ցուցանիշներում այն կարեւոր տարբերությունները հայտնաբերելու առավելագույն հնարավորությունը, որոնք արտադրության գործընթացում կատարվող փոփոխությունների հետեւանք են։ Արտադրանքի ֆիզիկաքիմիական, իմունոքիմիական հատկությունները եւ կենսաբանական ակտիվությունը բավականաչափ լիարժեք գնահատելու համար կարող են պահանջվել միեւնույն ցուցանիշի (օրինակ՝ մոլեկուլյար զանգվածի, խառնուկների, սպիտակուցի երկրորդային եւ (կամ) երրորդային կառուցվածքի) հետազոտության համար մի քանի վերլուծական մեթոդիկաներ։ Այսպիսի դեպքերում մեթոդները պետք է հիմնված լինեն ֆիզիկաքիմիական կամ կենսաբանական տարբեր սկզբունքների վրա, որպեսզի ապահովվի արտադրանքի տեսակների միջեւ՝ արտադրության գործընթացի փոփոխությամբ պայմանավորված տարբերությունները հայտնաբերելու առավելագույն հնարավորությունը։

Որոշ դեպքերում այսպիսի մեթոդիկաների սահմանափակումների (օրինակ՝ ստույգության, սպեցիֆիկության եւ հայտնաբերման սահմանի) եւ արտադրանքի որոշ տեսակների՝ մոլեկուլյար հետերոգենությամբ պայմանավորված բարդության հետեւանքով բավականաչափ դժվար է ապահովել արտադրանքի մոդիֆիկացման հայտնաբերումը՝ վերլուծական մեթոդիկաների այն լրակազմի օգնությամբ, որն այդ արտադրանքի համար ընտրվել է՝ նախքան փոփոխություն կատարելը։

Արտադրողը պետք է սահմանի՝

արդյոք գոյություն ունեցող փորձարկումները պիտանի են դրանց նպատակային նշանակության համար, թե անհրաժեշտ է մոդիֆիկացնել դրանք։ Օրինակ, եթե արտադրության գործընթացի փոփոխությունը հանգեցնում է ընդունող բջիջների սպիտակուցների այլ պրոֆիլի առաջացմանը, ապա արտադրողները պարտավոր են հաստատել, որ այդ խառնուկների քանակական որոշման համար կիրառված փորձարկումը դեռեւս պիտանի է դրա նպատակային նշանակության համար։ Տվյալ դեպքում նպատակահարմար է մոդիֆիկացնել գոյություն ունեցող փորձարկումը,

որակի ցուցանիշների փոփոխությունների հետեւանքով նոր փորձարկումների ավելացման անհրաժեշտությունը, որոնք առկա մեթոդիկաներով չեն կարող սահմանվել։ Այսպիսով, եթե արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս ակնկալվում են որակի ցուցանիշների որոշակի փոփոխություններ (օրինակ՝ նոր հումքի օգտագործումից կամ քրոմատագրման եղանակով մաքրման ընթացաշրջանի փոփոխությունից հետո) թողարկման մասով ընթացիկ փորձարկումների կամ բնութագրերի սահմանման նպատակով նպատակահարմար է մշակել նոր վերլուծական մեթոդիկաներ, այսինքն՝ նախկինում օգտագործված մոտեցումներից բացի, նախատեսել լրացուցիչ վերլուծական մեթոդիկաներ։

Պարտադիր չէ, որ բնութագրերի սահմանման մասով հետազոտություններում որակի ցուցանիշները որոշելը հանգեցնի վալիդացված մեթոդիկաների կիրառմանը, սակայն այդ մեթոդիկաները պետք է գիտականորեն հիմնավորված լինեն եւ արժանահավատ արդյունքներ տան։ Սերիաների թողարկման ժամանակ որակի ցուցանիշները որոշելու համար կիրառված մեթոդիկաները պահանջում են վալիդացում՝ սույն կանոնների 6-րդ եւ 8-րդ գլուխներին ու Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացման պահանջներին համապատասխան։

2.2.2. Բնութագրերի սահմանումը

Սույն կանոնների 6-րդ գլխին համապատասխան՝ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) արտադրանքի բնութագրերի սահմանումը ներառում է ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, կենսաբանական ակտիվությունը, իմունոքիմիական հատկությունները (եթե կիրառելի է), մաքրությունը, խառնուկները, կոնտամինանտները եւ քանակական պարունակությունը (quantity) որոշելը։

Եթե արտադրության գործընթացում կատարվել է որակի ցուցանիշների վրա ազդող փոփոխություն, ապա փոփոխելուց առաջ եւ հետո արտադրանքի անմիջական համեմատության նպատակով, որպես կանոն, պահանջվում է բնութագրերի այնպիսի սահմանման ամբողջական կամ սահմանափակ (հիմնավորումների առկայության դեպքում) կրկնություն, որն անցկացվել է դեղապատրաստուկի գրանցման ժամանակ։ Այնուհանդերձ, որոշ դեպքերում կարող է պահանջվել բնութագրերի լրացուցիչ սահմանում։ Օրինակ, եթե արտադրության գործընթացի փոփոխությունները հանգեցնում են արտադրանքի բնութագրերի՝ այնպիսի պրոֆիլ ստանալուն, որը տարբեր է նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքներով ստացված պրոֆիլից կամ ներկայացուցչական այլ պրոֆիլից (օրինակ՝ շրջանառության մեջ գտնվող ստանդարտ նյութեր, սերիաներ), անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այդ փոփոխությունների կարեւորությունը։ Հենակետային կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված նյութի բնութագրերի համակողմանի սահմանման արդյունքները կարող են լինել համադրելիության՝ հաջորդող հետազոտությունների համար անհրաժեշտ հենակետ։

Հարկավոր է ստորեւ նշված չափորոշիչներից յուրաքանչյուրը համադրելիության հետազոտություններ անցկացնելիս դիտարկել որպես առանցքային գործոն՝

ֆիզիկաքիմիական հատկությունները։ Համադրելիության հետազոտությունները պլանավորելիս եւ անցկացնելիս արտադրողը պետք է պահպանի վերջնական արտադրանքի (եւ դրա տարբերակների) հայեցակարգը, որը նկարագրված է սույն կանոնների 6-րդ գլխում։ Անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել մոլեկուլային կառուցվածքի բարդությունը եւ դրա մոլեկուլյար հետերոգենության աստիճանը։ Հարկավոր է համոզվել, որ արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո ստացված սպիտակուցի երկրորդային, երրորդային եւ չորրորդային կառուցվածքները պահպանված են։ Եթե անհնար է կառուցվածքի մասին ստանալ նման տեղեկատվություն, ապա կենսաբանական ակտիվության քանակական որոշման համապատասխան մեթոդների արդյունքները (ինչպես նշված է այսուհետ) կարող են վկայել կոնֆորմացիոն ճիշտ կառուցվածքի մասին.

կենսաբանական ակտիվությունը։ Դեղամիջոցի որակի այն ցուցանիշները հաստատելիս, որոնք սերիաների հատկությունների սահմանման եւ անալիզի ժամանակ արժեք են ներկայացնում, կենսաբանական ակտիվությունը որոշելու արդյունքները կարող են ծառայել մի քանի նպատակների, իսկ որոշ դեպքերում՝ կարող են վկայել կլինիկական էֆեկտների մասին։ Արտադրողները պետք է հաշվի առնեն կենսաբանական փորձարկումներին բնորոշ սահմանափակումները (օրինակ՝ բարձր փոփոխականությունը, տարբերությունների հայտնաբերմանը խոչընդոտող սահմանափակումները), որոնք կարող են առաջանալ արտադրական գործընթացի փոփոխության հետեւանքով։

Եթե կենսաբանական ակտիվության սահմանումը լրացնում է ֆիզիկաքիմիական հետազոտութունների արդյունքները, օրինակ՝ ավելի բարձր մակարդակի սպիտակուցի կառուցվածքի հետազոտությունը, ապա բավարար ստույգություն եւ ճշտություն ունեցող համապատասխան կենսաբանական փորձարկման կիրառումը կարող է լինել այն բանի անուղղակի հաստատումը, որ արտադրական գործընթացի փոփոխության ժամանակ ավելի բարձր մակարդակի կառուցվածքների փոփոխություն տեղի չի ունեցել։ Եթե ֆիզիկաքիմիական կամ կենսաբանական փորձարկումները թույլ չեն տալիս հավաստիանալ, որ ավելի բարձր մակարդակի կառուցվածքն անփոփոխ է, նպատակահարմար է անցկացնել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ։

Եթե փոփոխությունները կատարվում են կենսաբանական ակտիվությունների լայն սպեկտր դրսեւորող արտադրանքի արտադրական գործընթացում, ապա հարկավոր է սահմանել այդ ակտիվությունների ամբողջ սպեկտրի գնահատման համար ֆունկցիոնալ փորձարկումների լրակազմը։ Օրինակ՝ որոշակի սպիտակուցներ ունեն մի քանի ֆունկցիոնալ ակտիվ դոմեններ, որոնք պայմանավորում են ֆերմենտատիվ եւ ռեցեպտոր միջնորդավորված ակտիվության դրսեւորումը։ Նշված դեպքերում անհրաժեշտ է նախատեսել արտադրանքի ֆունկցիոնալ ակտիվության բոլոր էական տեսակների ուսումնասիրությունը։

Եթե ակտիվության մեկ կամ մի քանի տեսակ ամբողջությամբ չեն փոխկապակցվում կլինիկական անվտանգության եւ արդյունավետության հետ կամ ազդեցության մեխանիզմը պարզ չէ, հարկավոր է հաստատել, որ արտադրանքի՝ արտադրական գործընթացի փոփոխությունից հետո ստացված նախակլինիկական եւ կլինիկական էֆեկտները, չեն փոխվել.

իմունոքիմիական հատկությունները։ Եթե իմունոքիմիական հատկությունները արտադրանքի (օրինակ՝ հակամարմինների կամ դրանց հիմքով արտադրանքի համար) բնութագրերը սահմանելու մասն են, ապա հարկավոր է հաստատել, որ արտադրական գործընթացի փոփոխությունից հետո ստացված արտադրանքը նշված սպեցիֆիկ հատկություններով համադրելի է չփոփոխված արտադրանքի հետ.

մաքրությունը, խառնուկները եւ կոնտամինանտները։ Ընտրված վերլուծական մեթոդիկաների լրակազմի օգնությամբ անհրաժեշտ է ստանալ այն բանի գնահատման տվյալները, թե արդյոք վերջնական արտադրանքի մասով տեղի է ունեցել մաքրության պրոֆիլի փոփոխություն։

Եթե արտադրանքի մաքրության եւ խառնուկների պրոֆիլում հայտնաբերվել են տարբերություններ, ապա պետք է անցկացվեն արտադրական գործընթացի փոփոխությունից հետո ստացված արտադրանքի անվտանգության եւ արդյունավետության վրա դրանց ազդեցությունը որոշող հետազոտություններ։ Եթե փոփոխությունը հանգեցրել է նոր խառնուկների առաջացմանը, ապա անհրաժեշտ է դրանք նույնականացնել եւ բնութագրել (եթե դա հնարավոր է)։ Խառնուկի տեսակից եւ քանակից կախված՝ պահանջվում է անցկացնել լրացուցիչ նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ՝ դեղապատրաստուկի անվտանգության եւ արդյունավետության պրոֆիլի վրա բացասական ազդեցության բացակայությունը հաստատելու նպատակով։ Լրացուցիչ հետազոտությունների բացակայությունը պետք է հիմնավորված լինի։

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի համար կիրառելով ընդունելիության ներարտադրական բավարար չափորոշիչներ կամ ազդեցության սահմաններ՝ անհրաժեշտ է խուսափել կոնտամինանտների առկայությունից եւ (կամ) պատշաճ կերպով վերահսկել դրանք։ Դեղամիջոցի որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության վրա նոր կոնտամինանտների ազդեցությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է գնահատել դրանք։

2.2.3. Մասնագրերը։

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների գնահատման համար կիրառվող՝ մասնագրերում ներառված մեթոդիկաները սովորաբար բավարար չեն՝ արտադրանքի որակի վրա արտադրական գործընթացի փոփոխությունների ազդեցությունը գնահատելու համար, քանի որ դրանք ընտրված են ոչ թե արտադրանքի ամբողջական բնութագրման, այլ դրա որակի ընթացիկ հաստատման համար։ Հարկավոր է հաստատել, որ արտադրության գործընթացի փոփոխությունից հետո մասնագրերը շարունակում են ապահովել արտադրանքի որակի հսկողությունը։ Անալիզի այն արդյունքները, որոնք համապատասխանում են մասնագրի պահանջներին, սակայն դուրս են արտադրության նախորդ միտումների սահմաններից, կարող են վկայել փոփոխություններից առաջ եւ հետո տարբեր արտադրանքի միջեւ եղած տարբերությունների մասին եւ պահանջել լրացուցիչ հետազոտություն կամ անալիզ։ Եթե տվյալները վկայում են այն մասին, որ նախորդ փորձարկումն այլեւս չի համապատասխանում փոփոխված արտադրանքի սերիաների բացթողման որակի ընթացիկ հսկողությանը, ապա կարող է պահանջվել մասնագրի մոդիֆիկացում, դրանից փորձարկման բացառում կամ ավելացում։ Օրինակ՝ բջիջների կուլտիվացման միջավայրից ցուլի շիճուկի բացառումը թույլ է տալիս բացառել նաեւ համապատասխան փորձարկումների անցկացումը։ Սակայն հիմնավորումների բացակայության դեպքում ընդունելիության չափորոշիչների ընդլայնումը, որպես կանոն, անթույլատրելի է։ Առանձին դեպքերում, եթե արտադրության գործընթացի փոփոխության արդյունքում փոխվում է խառնուկների պրոֆիլը, կարող են պահանջվել լրացուցիչ փորձարկումներ եւ ընդունելիության նոր չափորոշիչներ։ Ինչպես վերլուծական մեթոդիկաների, այնպես էլ փոփոխված արտադրանքի ընդունելիության չափորոշիչների գնահատման ժամանակ անհրաժեշտ է առաջնորդվել մասնագրերը կազմելու՝ սույն կանոնների 6-րդ գլխում նշված ընդհանուր սկզբունքներով, այսինքն՝ արտադրության վալիդացված գործընթացի վրա փոփոխությունների ազդեցությամբ, բնութագրերի սահմանման հետազոտությունների արդյունքներով, սերիաների անալիզի տվյալներով, կայունության վերաբերյալ տվյալներով ու նախակլինիկական եւ կլինիկական փորձով։

2.2.4. Կայունությունը։

Նույնիսկ արտադրական գործընթացի աննշան փոփոխությունը կարող է ազդել արտադրանքի կայունության վրա։ Ցանկացած փոփոխություն, որը կարող է հանգեցնել սպիտակուցի կառուցվածքի, մաքրության ցուցանիշների եւ խառնուկների պրոֆիլի փոփոխություններին, պետք է գնահատվեն դրանց՝ կայունության վրա ազդեցության մասով, քանի որ սպիտակուցները հաճախ զգայուն են այնպիսի փոփոխությունների նկատմամբ, ինչպիսիք են բուֆերային լուծույթի կազմը, արտադրության մեջ մշակման եւ դադարի (holding) պայմանները, օրգանական լուծիչների օգտագործումը եւ այլն։ Կայունության հետազոտությունների օգնությամբ հնարավոր է հայտնաբերել այն աննշան տարբերությունները, որոնք անհնար է հայտնաբերել բնութագրերի սահմանման գծով հետազոտություններում։ Օրինակ՝ պրոտեազի հետքային քանակի առկայությունը կարող է որոշվել միայն դեգրադացիայի արգասիքներով, որոնք ձեւավորվում են արտադրանքը պահելուց տեւական ժամանակ հետո։ Որոշ դեպքերում խցանափակման համակարգից լվացահանվող երկվալենտ իոնները կարող են փոփոխել կայունության պրոֆիլը՝ այն հետքային պրոտեազների ակտիվացման հետեւանքով, որոնք չեն հայտնաբերվել չփոփոխված դեղամիջոցի կայունության հետազոտություններում։ Այսպիսով, համապատասխան դեպքերում փոփոխված դեղամիջոցի մասով անհրաժեշտ է սկսել կայունության հետազոտություններ՝ իրական ժամանակում եւ իրական ջերմաստիճանի պայմաններում։

Կայունության արագացված եւ սթրես հետազոտությունները նաեւ սպիտակուցային արտադրանքի հնարավոր դեգրադացիան որոշելու օգտակար գործիք են եւ ապահովում են այն արտադրանքի հատկություններն ուղղակիորեն համեմատելու հնարավորությունը, որոնք ստացվել են տեխնոլոգիական գործընթացի փոփոխությունից առաջ եւ հետո։ Այդ եղանակով ստացված արդյունքները կարող են վկայել արտադրանքի հատկությունների միջեւ եղած՝ լրացուցիչ ուսումնասիրություն պահանջող տարբերությունների մասին, ինչպես նաեւ օգնում են որոշել այն շեղումները, որոնք մատնանշում են արտադրության գործընթացում լրացուցիչ հսկիչ միջոցառումներ ներդնելու եւ պահպանելու անհրաժեշտությունը՝ արտադրանքում չկանխատեսված տարբերությունները վերացնելու համար։ Անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան ուսումնասիրություններ, որոնք հաստատում են, որ պահման պայմանները եւ հսկիչ փորձարկումները ճիշտ են ընտրված։

Կայունության հետազոտությունների անցկացման այն պայմանները որոշելու նպատակով, որոնք թույլ կտան փոփոխություններից առաջ եւ հետո ստանալ դեղամիջոցի համեմատություն իրականացնելու անհրաժեշտ տվյալները, հարկավոր է կատարել սույն կանոնների 8-րդ գլխի եւ Միության իրավունքի մասը կազմող՝ դեղամիջոցների կայունության ուսումնասիրությունը կանոնակարգող ակտերի պահանջները։

2.3. Արտադրական գործընթացը։

Արտադրության ճիշտ բնութագրված գործընթացը եւ արտադրության այդ գործընթացի նկատմամբ հսկողությունն ապահովում են մշտապես ընդունելի որակի արտադրանքի ստացումը։ Արտադրական գործընթացի ցանկացած փոփոխության ազդեցության գնահատման նկատմամբ մոտեցումները կախված են գործընթացի առանձնահատկություններից, հենց արտադրանքից, գործընթացի մասին տեղեկացվածությունից եւ արտադրողի փորձից, ինչպես նաեւ արտադրանքի մշակման ժամանակ ստացված տվյալներից։ Հարկավոր է հաստատել, որ փոփոխված գործընթացի նկատմամբ հսկողությունը կապահովի սկզբնական գործընթացի հետ համեմատությամբ՝ արտադրանքի որակի նմանատիպ կամ առավել արդյունավետ հսկողություն։

Անհրաժեշտ է պարտադիր կերպով անցկացնել արտադրության հաջորդող ընթացաշրջանների եւ դրանցից կախված որակի ցուցանիշների (օրինակ՝ ընդունելիության չափորոշիչները, ներարտադրական մասնագրերը, ներարտադրական փորձարկումները, արտադրական ընթացաշրջանների միջեւ արտադրանքի պահման ժամանակը, ազդեցության սահմանները, վալիդացումը (գնահատումը)) վրա պլանավորված փոփոխությունների հնարավոր ազդեցության մանրակրկիտ վերլուծություն։ Նման վերլուծությունը թույլ է տալիս բացահայտել փորձարկումները, որոնք անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության այն հետազոտությունների ընթացքում, թե ընդունելիության որ ներարտադրական չափորոշիչները կամ սերիայի թողարկման համար ընդունելիության որ չափորոշիչները կամ վերլուծական մեթոդիկաներն են պահանջում վերանայում, ինչպես նաեւ այն ընթացաշրջանները, որոնց վրա առաջարկվող փոփոխությունները չպետք է ազդեն։ Օրինակ՝ միջանկյալ արգասիքների վերլուծությունը կարող է բացահայտել արտադրանքում հնարավոր տարբերությունները, ինչը պահանջում է կիրառվող վերլուծական մեթոդիկաների պիտանիության գնահատականը՝ այդ տարբերությունները բացահայտելու համար։ Արտադրական գործընթացի մի քանի փուլեր վերլուծությունից բացառելու մասին որոշումն անհրաժեշտ է գիտականորեն հիմնավորել։

Եթե նախատեսվում է փոփոխել տեխնոլոգիական գործընթացը եւ դրա հետ կապված հսկողության մեթոդները, ապա անհրաժեշտ է հաստատել, որ փոփոխությունները կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված տարբեր արտադրանքը համադրելի է։ Համադրելիությունը հաստատելու համար հարկավոր է ցույց տալ, որ սպեցիֆիկ միջանկյալ արգասիքները համադրելի են կամ փոփոխված գործընթացը կարող է ապահովել արտադրական եւ հարակից խառնուկների հեռացումը՝ ներառյալ գործընթացի փոփոխության արդյունքում ձեւավորված նոր խառնուկները։ Եթե փոփոխությունները կատարվում են գրանցված դեղապատրաստուկների արտադրության գործընթացում, ապա, որպես կանոն, պահանջվում է արդյունաբերական մասշտաբի սերիաների փորձարկումների արդյունքների տվյալների հետ համեմատություն։

Արտադրության գործընթացի վերլուծության ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են արտադրական գործընթացի ընթացաշրջանի եւ առաջարկվող փոփոխության կրիտիկականությունը, արտադրական գործընթացում փոփոխության տեղը եւ արտադրության գործընթացի մնացած ընթացաշրջանների վրա փոփոխության հնարավոր ազդեցությունը, ինչպես նաեւ փոփոխության բնույթն ու աստիճանը։ Այդ հարցում օժանդակ տեղեկատվություն կարելի է ստանալ տարբեր աղբյուրներից. փոքրամասշտաբ սերիաների մշակման հետազոտություններում, վալիդացման հետազոտություններում կամ գնահատման (վալիդացման անհնարինության դեպքում) ժամանակ ստացված տեղեկությունները, նմանատիպ դեղապատրաստուկների արտադրության նման գործընթացների փոփոխության մասին տեղեկությունները, գրականության տվյալները։ Չնայած այն բանին, որ արտաքին աղբյուրներից տեղեկությունները կարող են որոշակի արժեք ներկայացնել, փոփոխության վերլուծությունն անհրաժեշտ է իրականացնել արտադրության կոնկրետ գործընթացի եւ կոնկրետ արտադրանքի համատեքստում։

Արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս արտադրողը պետք է հաստատի, որ համապատասխան հսկիչ միջոցառումները՝ ներառյալ նորերը, կապահովեն համադրելի դեղապատրաստուկի ստացումը։ Անհրաժեշտ է կրկնակի գնահատել եւ (կամ) վալիդացնել արտադրական գործընթացի փոփոխված ընթացաշրջանները։ Ներարտադրական հսկողությունը՝ ներառյալ առանցքային հսկիչ կետերը եւ ներարտադրական փորձարկումները, պետք է ապահովի փոփոխված գործընթացի նկատմամբ պատշաճ հսկողությունը եւ պահպանի արտադրանքի որակը։ Եթե չկան այն բանի ապացույցները, որ փոփոխությունն ազդում է կուլտիվացմանը հաջորդող արտադրության ընթացաշրջանների աշխատանքի կամ հետագա ընթացաշրջաններում ձեւավորվող միջանկյալ արգասիքների որակի վրա, ապա սովորական փոփոխության դեպքում կրկնակի վալիդացում կամ գնահատում (վալիդացման անհնարինության դեպքում), որպես կանոն, թույլատրվում է անցկացնել փոփոխված փուլի մասով։ Արտադրական գործընթացում՝ արտադրական գործընթացի մի քանի ընթացաշրջաններին առնչվող փոփոխություններ կատարելիս կարող են պահանջվել առավել ընդլայնված վերլուծություն եւ հետեւաբար՝ վալիդացում։

Արտադրության փոփոխված գործընթացի նկատմամբ հսկողության առկայության հաստատումը ներառում է նաեւ՝

հումքի, ելանյութերի եւ ռեագենտների վերաբերյալ մասնագրերի փոփոխությունը,

բջիջների փոփոխված բանկի եւ բջջի՝ արտադրության համար սահմանային տարիք ունեցող բջիջների կենսաբանական ծանրաբեռնվածության եւ (կամ) վիրուսային անվտանգության մասով պատշաճ in vitro փորձարկումները,

մաքրումը՝ կողմնակի ագենտներից,

հարակից եւ արտադրական խառնուկների, օրինակ՝ ԴՆԹ-ի մնացորդների եւ ընդունող բջջի սպիտակուցների, հեռացումը,

մաքրության անհրաժեշտ պրոֆիլի պահպանումը։

Գրանցված դեղապատրաստուկների համար պետք է վերլուծվեն բավարար քանակով սերիաներ, որոնք արտադրվել են արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո՝ արտադրության շարունակականությունը հաստատելու նպատակով։

Որակի հսկողության փոփոխությունների եւ ռազմավարության վերլուծությունը հիմնավորելու համար արտադրողը պետք է պատրաստի փոփոխության նկարագիր, որում ամփոփվում է արտադրության գործընթացը փոփոխությունից առաջ եւ հետո եւ զուգահեռ ձեւաչափում հստակորեն նշված են գործընթացի եւ հսկողության փոփոխությունները։

2.4. Արտադրանքի մշակման փուլում համադրելիության հաստատումը

Արտադրանքի մշակման ժամանակ հնարավոր է արտադրական գործընթացում կատարել մեծ թվով փոփոխություններ, որոնք կարող են ազդել դեղապատրաստուկի որակի, դրա անվտանգության եւ արդյունավետության վրա։ Այդ արտադրանքի հետագա մշակմանը եւ գրանցմանը նպաստելու նպատակով անցկացվում են համեմատական հետազոտություններ, որոնք հաստատում են, որ չփոփոխված դեղապատրաստուկի մասին ստացված նախակլինիկական եւ կլինիկական տվյալները տարածվում են փոփոխված արտադրանքի վրա։ Մշակման փուլում արտադրանքի համադրելիության հետազոտությունները կախված են այնպիսի գործոններից, ինչպիսիք են մշակման փուլը, վալիդացված վերլուծական մեթոդիկաների հասանելիությունը, արտադրանքի եւ գործընթացի ուսումնասիրվածության աստիճանը, որոնք որոշ դեպքերում սահմանափակված են զուտ արտադրողի փորձով։

Եթե փոփոխություններն իրականացվում են մինչեւ նախակլինիկական հետազոտություններն սկսելը, ապա համադրելիության հարց չի ծագում, քանի որ հետագայում արտադրողն անցկացնում է նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններ՝ մշակման գործընթացում օգտագործելով փոփոխված դեղապատրաստուկը։ Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների վաղ ֆազերի ընթացքում համադրելիության ուսումնասիրությունը, որպես կանոն, այնքան ընդգրկուն չէ, որքան գրանցված դեղապատրաստուկի դեպքում։ Գիտելիքների եւ տեղեկությունների կուտակմանը ու վերլուծական գործիքների մշակմանը զուգահեռ համադրելիության հետազոտություններում հարկավոր է կիրառել առկա ամբողջ տեղեկատվությունը։ Եթե փոփոխություններն իրականացվում են մշակման ուշ փուլերում եւ, որպես գրանցման հիմնավորում՝ լրացուցիչ կլինիկական հետազոտություններ չեն ծրագրվում, համադրելիության հետազոտությունները պետք է լինեն նույնքան համակողմանի եւ խորը, որքան գրանցված դեղապատրաստուկի մասով անցկացվելու դեպքում։ Որակի մասով համադրելիության հետազոտությունների որոշ արդյունքներով կարող է պահանջվել լրացուցիչ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացում (սույն գլխի 2.1-2.3 ենթաբաժինների, ինչպես նաեւ՝ սույն կանոնների 9.2 գլխի պահանջներին համապատասխան)։

Արտադրանքի մշակման գործընթացում համադրելիության հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է կիրառել գնահատման համապատասխան մեթոդներ։ Հարկավոր է հաշվի առնել, որ մշակման գործընթացում վերլուծական մեթոդիկաները կարող են լինել ոչ վալիդացված, բայց դրանք պետք է միշտ լինեն գիտականորեն հիմնավորված եւ պետք է ապահովեն արժանահավատ ու վերարտադրելի արդյունքներ։ Հաշվի առնելով կլինիկական մշակման վաղ ընթացաշրջանում վերլուծական միջոցների սահմանափակությունը՝ համադրելիությունը սահմանելու համար ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումների արդյունքները կարող են բավարար չլինել, ինչի կապակցությամբ կարող են պահանջվել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական կապակցող հետազոտություններ։

2.5. Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

2.5.1. Գործոնները, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները պլանավորելիս։

Եթե արտադրողը կարողանա ապացուցել համադրելիությունը՝ սույն գլխում նկարագրված վերլուծական հետազոտությունների օգնությամբ, փոփոխված եւ չփոփոխված արտադրանքի համադրելիության հաստատումը հնարավոր է բացառապես որակի ցուցանիշների օգնությամբ (սույն գլխի 2.2 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան)։ Եթե որակի ուսումնասիրության արդյունքները բավարար չեն, ապա համադրելիությունը սահմանելու համար անհրաժեշտ է լրացուցիչ անցկացնել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ։ Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների ծավալը եւ բազմազանությունը սահմանվում են անհատական կարգով՝ հաշվի առնելով բազմաթիվ գործոններ, այդ թվում՝ ստորեւ նշվածները.

որակի ուսումնասիրության արդյունքները՝

դեղապատրաստուկ՝ փոփոխությունները կատարելուց հետո ստացված արտադրանքի եւ փոփոխությունները կատարելուց առաջ ստացված արտադրանքի միջեւ տարբերության տեսակը, բնույթն ու աստիճանը՝ որակի ցուցանիշների առումով՝ ներառյալ հարակից միացությունները, խառնուկների պրոֆիլը, կայունությունը եւ օժանդակ նյութերը (օրինակ՝ նոր խառնուկների դեպքում կարող է պահանջվել տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների անցկացում՝ դրանց որակավորման համար).

արտադրության նոր գործընթացի գնահատման (վալիդացման) արդյունքները՝ ներառյալ կարեւոր ներարտադրական փորձարկումների արդյունքները.

համադրելիության գնահատման համար կիրառվող փորձարկումների հասանելիությունը, հնարավորություններն ու սահմանափակումները.

արտադրանքի հիմնական հատկությունները եւ դրա մասին հայտնի տվյալները

արտադրանքի բարդությունը՝ ներառյալ հետերոգենությունը եւ ավելի բարձր մակարդակի կառուցվածքները. ֆիզիկաքիմիական եւ in vitro կենսաբանական փորձարկումներով միշտ չէ, որ հնարավոր է հայտնաբերել կառուցվածքային եւ (կամ) ֆունկցիոնալ տարբերությունները.

«կառուցվածք-ակտիվություն» փոխկապակցությունը եւ որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների միջեւ կապի ուժը.

օրգանիզմի էնդոգեն սպիտակուցների եւ թերապեւտիկ սպիտակուցի միջեւ փոխադարձ կապն ու իմունոգենության համար դրանց հետեւանքները.

արտադրանքի ազդեցության մեխանիզմը (հայտնի է, թե՝ անհայտ, մեկ կամ մի քանի ակտիվ կենտրոններ).

դեղապատրաստուկի համար կարեւոր առկա նախակլինիկական եւ կլինիկական տվյալները, դրա կիրառության առանձնահատկությունները եւ ֆարմակոթերապեւտիկ խումբը՝

օգտագործման ցուցումները եւ պացիենտների նպատակային խմբերը. հայտնաբերված տարբերությունները պացիենտների տարբեր խմբերի վրա կարող են տարբեր ազդեցություններ ունենալ, օրինակ՝ անցանկալի իմունոգենության ռիսկ։ Ընդ որում, կարող է պահանջվել կատարված փոփոխությունների հետեւանքների ուսումնասիրություն՝ օգտագործման յուրաքանչյուր ցուցման համար.

կիրառության եղանակը, օրինակ՝ դոզավորման ռեժիմը, ներմուծման ուղին. որոշակի հետեւանքների, օրինակ՝ իմունոգենության ռիսկը, երկարատեւ ներմուծման դեպքում կարող է լինել ավելի բարձր, քան կարճատեւ ներմուծման դեպքում. ենթամաշկային ներմուծումը նպաստում է իմունոգենությանն ավելի հաճախ, քան ներերակային ներմուծումը.

թերապեւտիկ ընդգրկույթը («դեղաչափ-էֆեկտ» կորը). թերապեւտիկ լայն ընդգրկույթ ունեցող դեղապատրաստուկների վրա որոշակի փոփոխությունների ազդեցությունը կարող է տարբերվել նեղ ընդգրկույթ ունեցող դեղապատրաստուկներից։ Նույնիսկ ֆարմակոկինետիկայի կամ ռեցեպտորի հետ կապակցման պրոֆիլի աննշան փոփոխությունները կարող են ազդեցություն ունենալ «դեղաչափ-էֆեկտ» կտրուկ կամ զանգակաձեւ կոր ունեցող դեղապատրաստուկների անվտանգության եւ արդյունավետության վրա,

դեղապատրաստուկի ազդեցության, օրինակ՝ դրա իմունոգենության, անվտանգության մասով նախկին փորձը։ Հարկավոր է հաշվի առնել չփոփոխված դեղապատրաստուկի կամ միեւնույն դասի դեղապատրաստուկների կիրառության փորձը, հատկապես՝ հազվադեպ անցանկալի ռեակցիաների մասով, ինչպիսիք են դրա իմունոգեն ազդեցության հետեւանքները.

ֆարմակոկինետիկ-ֆարմակոդինամիկ փոխկապակցվածությունը, բաշխումը եւ կլիրենսը (մաքրման գործակից)։

2.5.2. Հետազոտության տեսակը։

Սույն գլխում նշված նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների շարքին, հանգամանքներից կախված, դասվում են՝ ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները, ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները, ֆարմակոկինետիկ/ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները, կլինիկական արդյունավետության հետազոտությունները, կլինիկական անվտանգության հետազոտությունները, իմունոգենության հետազոտությունները, դեղազգոնության շրջանակներում հետազոտությունները։ Նշված հետազոտության նպատակը փոփոխված եւ չփոփոխված դեղապատրաստուկը համեմատելն է։ Հնարավորության դեպքում այդ հետազոտությունները պետք է կրեն ուղիղ համեմատական բնույթ։

3. Սահմանումները

Սույն գլխի նպատակներով գործածվում են հասկացություններ (տերմիններ), որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը.

«համադրելիության հետազոտություններ»՝ գործունեություն, որը ներառում է հետազոտությունների պլանավորումը, դրանց անցկացումը եւ դեղապատրաստուկների համադրելիությունը սահմանելուն ուղղված տվյալների վերլուծությունը,

«որակի ցուցանիշներ»՝ արտադրանքի մոլեկուլային բնութագիրը եւ այլ հատկություններ, որոնք ընտրված են արտադրանքի որակը որոշելու իրենց ունակության պատճառով։ Որակի ցուցանիշները, միասին վերցրած, սահմանում են արտադրանքի իսկությունը, մաքրությունը, ակտիվությունը եւ կայունությունը, ինչպես նաեւ՝ անվտանգությունը՝ կողմնակի ագենտների առումով։ Մասնագրերը սահմանում են որակի ցուցանիշների որոշակի լրակազմը.

«համադրելիության կապակցող հետազոտություններ»՝ հետազոտություններ, որոնք ապահովում են արտադրության չփոփոխված գործընթացի միջոցով արտադրված դեղարտադրանքի ուսումնասիրությամբ ստացված նախակլինիկական եւ կլինիկական տվյալներն այն դեղապատրաստուկի վրա արտարկելու հնարավորությունը, որն արտադրվել է փոփոխված գործընթացի միջոցով.

«համադրելիություն»՝ եզրակացություն այն մասին, որ արտադրության գործընթացի փոփոխություններից առաջ եւ հետո տարբեր արտադրանքն ունի արտադրանքի որակի ցուցանիշներով նմանության բարձր աստիճան, եւ բացակայում է դեղապատրաստուկի անվտանգության կամ արդյունավետության վրա անցանկալի ազդեցությունը՝ ներառյալ իմունոգենությունը։ Նման եզրակացություն կարելի է անել արտադրանքի որակի ցուցանիշների վերլուծության արդյունքներով։ Որոշ դեպքերում այդպիսի եզրակացության համար անհրաժեշտ են նախակլինիկական կամ կլինիկական տվյալներ։

ԳԼՈՒԽ 9.2. Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների համադրելիության հետազոտությունն արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններ

1. Ներածություն

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկներն արտադրողները մշակման փուլերում եւ գրանցումից հետո հաճախ փոփոխություններ են կատարում արտադրական գործընթացում:

Փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների համադրելիության հաստատումը հետեւողական գործընթացները է, որն սկսվում է որակի ուսումնասիրումից (սահմանափակ կամ ամբողջ ծավալով) եւ, անհրաժեշտության դեպքում, կարող է ներառել նախակլինիկական, կլինիկական հետազոտություններ եւ (կամ) հետազոտություններ դեղազգոնության շրջանակներում:

Սույն գլխում ներկայացված են պահանջներ համադրելիության հետազոտության շրջանակներում նախակլինիկական եւ կլինիկական հոտազոտություններ անցկացնելու վերաբերյալ արտադրական գործընթացում մեկ արտադրողի կողմից՝ ներառյալ պայմանագրային արտադրողները, կատարված փոփոխություններից առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների համեմատության ժամանակ: Սույն գլխում ներկայացված են պահանջներ արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո կապակցող նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու վերաբերյալ՝ պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության վրա այդ փոփոխությունների ազդեցության բացակայությունը հաստատելու համար:

Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների ծրագիրը պետք է հիմնվի պատրաստուկի հատկությունների վրա ու կազմված լինի այնպես, որ բավարար ճշգրտությամբ կանխատեսի եւ հայտնաբերի արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ կամ հետո ստացված համեմատվող պատրաստուկների միջեւ տարբերությունները:

Ենթադրվում է, որ *in vitro* ու *in vivo* պայմաններում պատրաստուկի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները եւ կենսաբանական ակտիվությունը կարող են լավ բնութագրվել ժամանակակից մեթոդների օգտագործմամբ:

Արտադրական գործընթացում կատարվող փոփոխություններից շատերի դեպքում ֆիզիկաքիմիական հատկությունների եւ կենսաբանական ակտիվության համեմատական ուսումնասիրության արդյունքները (որպես որակի ցուցանիշ) թույլ են տալիս հաստատել որակի ցուցանիշների մասով այնպիսի տարբերությունների բացակայությունը, որոնք կարող են բացասաբար ազդել անվտանգության ու արդյունավետության վրա: Այսպիսով, համադրելիության հետազոտությունները սահմանափակվում են միայն փոփոխված գործընթացի վալիդացմամբ կամ ընդլայնվում են որակի լրացուցիչ չափանիշներով՝ ներքին արտադրական հսկողության, պատրաստուկի ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների ու կայունության վերաբերյալ տվյալների հաշվին (սույն կանոնների 9.1 գլխի պահանջներին համապատասխան): Սակայն որոշ դեպքերում փոփոխություններից առաջ եւ հետո պատրաստուկի՝ հայտնաբերված տարբերությունները կարող են ազդել դրա անվտանգության եւ (կամ) արդյունավետության վրա կամ այդպիսի ազդեցություն ունեցող տարբերությունների առկայությունը չի կարող բացառվել՝ չնայած օգտագործված ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդների ժամանակակից մակարդակին: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է անցկացնել լրացուցիչ նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ:

Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների տեսակն ու ծավալը կախված են մի շարք գործոններից՝ պայմանավորված այնպիսի ակտիվ դեղագործական նյութով եւ դեղապատրաստուկով, ինչպիսիք են՝

տեղեկատվություն մոլեկուլի եւ պատրաստուկների տվյալ խմբի այլ մոլեկուլների վերաբերյալ.

դեռ չգրանցված պատրաստուկի մշակման փուլը.

ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների համեմատական հետազոտությունների արդյունքները՝ ըստ համադրելիության գնահատման.

առաջարկվող կլինիկական կիրառումը:

2. Կիրառման ոլորտը

Սույն գլխում նշված սկզբունքները տարածվում են սպիտակուցների եւ պոլիպեպտիդների ու դրանց ածանցյալների, ինչպես նաեւ այն պատրաստուկների վրա, որոնց բաղադրիչներն են դրանք, օրինակ՝ միացությունները: Այդպիսի սպիտակուցներն ու պոլիպեպտիդները կարող են ստացվել ռեկոմբինանտ եւ ոչ ռեկոմբինանտ էքսպրեսիվ (արտահայտչական) համակարգերի օգնությամբ, դրանք լավ են ենթարկվում մաքրման ու բնութագրերի մանրամասն սահմանման՝ ժամանակակից անալիտիկ մեթոդների օգտագործմամբ հետեւյալ դեպքերում՝

արտադրական գործընթացի փոփոխությունները կատարվում են մեկ արտադրողի կողմից (այդ թվում՝ պայմանագրային), որը կարող է անմիջականորեն համեմատել գործընթացները, անալիտիկ ներարտադրական փորձարկումների արդյունքները, որոնք ստացվել են արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո.

արտադրական գործընթացում փոփոխությունները կատարվում են մշակման գործընթացում եւ դեղապատրաստուկի գրանցումից հետո:

Սույն գլխում նշված սկզբունքները կարող են կիրառելի լինել այլ կենսաբանական դեղապատրաստուկների նկատմամբ, ինչպիսիք օրգանիզմի հյուսվածքներից եւ հեղուկներից ստացված սպիտակուցներն ու պոլիպեպտիդներն են: Նման դեպքերում արտադրողը պետք է խորհրդակցի անդամ պետության լիազորված մարմնի հետ՝ նշված պահանջների կիրառման հնարավորություն ստանալու համար:

3. Ընդհանուր դրույթներ

Սույն գլուխը հարկավոր է ուսումնասիրել սույն կանոնների մյուս գլուխների հետ մեկ ամբողջության մեջ:

4. Կանոնների հիմնական տեքստը

4.1. Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անհրաժեշտությունը սահմանելու համար՝ ռիսկերի գնահատման վրա հիմնված մոտեցման օգտագործումը

Արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների համադրելիության հաստատումը հետեւողական գործընթացները է, որն սկսվում է որակի ուսումնասիրումից (սահմանափակ կամ ամբողջ ծավալով) եւ, անհրաժեշտության դեպքում, կարող է ներառել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ եւ (կամ) հետազոտություններ դեղազգոնության շրջանակներում: Եթե արտադրողը կարող է հաստատել համադրելիությունը ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հետազոտությունների օգնությամբ, ապա նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում: Հակառակ դեպքերում անհրաժեշտ է անցկացնել լրացուցիչ նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ:

Համադրելիության նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը, ծավալն ու բնույթը սահմանվում են անհատական կարգով՝ հաշվի առնելով ռիսկի հետ կապված տարատեսակ գործոններ, ինչպիսիք են՝

արտադրական գործընթացի բարդությունը, փոփոխման բնույթը եւ դրա՝ ազդող նյութի մոլեկուլի կառուցվածքի վրա ազդելու պոտենցիալ հնարավորությունն ու դեղապատրաստուկի բնութագրերը.

ֆիզիկաքիմիական եւ որակին առնչվող կենսաբանական փորձարկումների օգնությամբ հայտնաբերված տարբերությունների բնույթն ու աստիճանը՝ ներառյալ հարակից միացությունները, խառնուկների պրոֆիլը, կայունությունը եւ օժանդակ նյութերը: Լավ բնութագրված տարբերությունները նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը սահմանելու ռացիոնալ եւ նպատակաուղղված մոտեցման հիմք են.

պատրաստուկի բարդությունը՝ ներառյալ հետերոգենությունը եւ ավելի բարձր կարգի կառուցվածքները, ինչպես նաեւ անալիտիկ փորձարկումների առկայությունը, հնարավորություններն ու սահմանափակումները: Եթե անալիտիկ մեթոդիկաները թույլ չեն տալիս հայտնաբերել այն տարբերությունները, որոնք կարող են ազդել պատրաստուկի անվտանգության ու արդյունավետության վրա արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո, ապա կարող են պահանջվել լրացուցիչ նախակլինիկական եւ (կամ) հաստատող կլինիկական հետազոտություններ.

որակի ցուցանիշների՝ անվտանգության ու արդյունավետության հետ կառուցվածքային-ֆունկցիոնալ կախվածությունը եւ կապի ուժը.

սպիտակուցային պատրաստուկի եւ էնդոգեն սպիտակուցների միջեւ փոխկապակցվածությունը եւ իմունոգենության պոտենցիալ հետեւանքների ծանրությունը, օրինակ՝ աուտոիմունային խախտումների զարգացման ռիսկը.

ազդեցության մեխանիզմները՝ ազդեցության անհայտ եւ բազմաթիվ մեխանիզմները բարդացնում են փոփոխությունների ազդեցության գնահատումը.

կիրառման ցուցումները եւ պացիենտների նպատակային խմբերը՝ տարբերությունները կարող են տարբեր կերպով արտահայտվել պացիենտների տարատեսակ խմբերում՝ կիրառման տարբեր ցուցումների դեպքում.

կիրառման եղանակը, օրինակ՝ դոզավորման ռեժիմը եւ ներմուծման ուղին (մասնավորապես, պատրաստուկի բազմակի ենթամաշկային ներմուծումը ավելի հաճախ է ասոցացվում իմունոգենության հետ, քան մեկանգամյա ներերակային ներմուծումը).

թերապեւտիկ ընդգրկույթը («դեղաչափ-էֆեկտ» կորը).

նախորդ փորձը, օրինակ՝ իմունոգենությունն ու անվտանգությունը: Արդիական կլինի մինչեւ արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելը ստացված տվյալների կամ այդ խմբի մյուս պատրաստուկների վերաբերյալ տվյալների վերլուծությունը: Սակայն կենսատեխնոլոգիական սպիտակուցները հարկավոր է ուսումնասիրել առանձին:

Պատրաստուկի մշակման գործընթացում համադրելիությունն ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել նշված առանձնահատկությունները: Կլինիկական մշակման ավելի ուշ փուլերում փոփոխություններ կատարելու դեպքում համադրելիության անհրաժեշտ հետազոտությունների ծավալն ավելի մեծ կլինի: Առավել բարդ խնդիր է համադրելիության ուսումնասիրումն արդյունավետությունն ու անվտանգությունը հաստատող կլինիկական հետազոտություններն ավարտվելուց հետո արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելու դեպքում:

Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների ընտրությունը որոշվում է կոնկրետ պատրաստուկի հատկություններով, այսինքն՝ անհրաժեշտ է ընտրել համադրելիության հետազոտությունների անցկացման այնպիսի ռազմավարություն, որը լավագույն կերպով թույլ կտա բավականաչափ ճշգրտորեն կանխատեսել եւ հայտնաբերել կլինիկական տեսանկյունից բոլոր հնարավոր էական տարբերությունները:

4.2. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Եթե արդյունքների փոփոխությունից առաջ եւ հետո պատրաստուկների համադրելիության գնահատման համար միայն ֆիզիկաքիմիական եւ որակին առնչվող կենսաբանական փորձարկումները բավարար չեն՝ պայմանավորված պատրաստուկների միջեւ փոփոխությունների հայտնաբերմամբ կամ արտադրական գործընթացի փոփոխության բնույթով, որը թույլ չի տալիս բացառել տարբերությունները միայն որակի ուսումնասիրության արդյունքների հիման վրա, ապա նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքներով կարող են հայտնաբերվել արդյունավետության եւ անվտանգության մասով հնարավոր տարբերությունների օգտակար ազդակներ:

Մասնավոր դեպքերում նպատակահարմար է անցկացնել մի քանի նախակլինիկական հետազոտություն կամ սկզբունքորեն չանցկացնել որեւէ հետազոտություն, սակայն մյուս դեպքերում հետազոտությունները պետք է անցկացվեն բավականին մեծ ծավալով: Անհրաժեշտ է նշել, որ նախակլինիկական հետազոտությունների համապատասխան ծրագիր կազմելու համար անհրաժեշտ է հստակ հասկանալ պատրաստուկի կառուցվածքն ու ակտիվությունը: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել համապատասխան փաստաթղթերը, մասնավորապես՝ սույն կանոնների 5.3-5.4 գլուխները: Պարտադիր չէ, որ խառնուկների պրոֆիլում փոփոխությունների հայտնաբերման հետեւանքով պահանջվի անցկացնել նախակլինիկական հետազոտություններ: Ընդ որում, գրանցման հավաստագրեր ունեցողները պետք է հիմնավորեն հետագա գործողությունների ռազմավարությունը (պլանը):

Համադրելիության նախակլինիկական հետազոտությունները համեմատական բնույթ են կրում եւ դրանց հիմնական նպատակն է փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների նկատմամբ ռեակցիաների միջեւ հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերումը, այլ ոչ թե per se ռեակցիան: Ընդ որում, փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների համադրումն անհրաժեշտ է անցկացնել մեկ հետազոտությամբ:

Համադրելիության նախակլինիկական հետազոտությունների պլանավորման նկատմամբ մոտեցումը հիմնավորելիս գրանցման դոսյեի 2-րդ եւ 4-րդ մոդելներում անհրաժեշտ է ներկայացնել բավարար տեղեկություններ ու հղումներ գրանցման դոսյեի մյուս բաժիններին: Թույլատրվում է հետեւել ներքոհիշյալ մոտեցմանը, որը անհատական կարգով պետք է հարմարեցվի ուսումնասիրվող դեղապատրաստուկին: Ընտրված մոտեցումն անհրաժեշտ է հիմնավորել նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրի մեջ (որը ներառվում է գրանցման դոսյեի 2.6. մոդուլում):

In vitro հետազոտություններ

Ռեակտիվության մեջ ցանկացած կատարված փոփոխություն հայտնաբերելու եւ անհամադրելիության հնարավոր պատճառները բացահայտելու նպատակով անհրաժեշտ է, օգտագործելով զուգահեռ համեմատական բովանդակային պլանը, փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ուսումնասիրել պատրաստուկները կենսաբանական փորձարկումների օգնությամբ (օրինակ՝ ռեցեպտորի հետ կապելը կամ բջիջների վրա փորձարկումները), որոնցից շատերը կարող են հասանելի լինել որակը գնահատելիս:

In vivo հետազոտություններ

Կլինիկական կիրառման եւ (կամ) անվտանգության համար էական ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի կամ ֆարմակոդինամիկ ազդեցությունների նշանակությունների (բնութագրերի) վերաբերյալ անորոշության կամ մտավախությունների (ստացված տեղեկատվությունն ու տեղեկությունները պարզաբանող՝ գրանցման դոսյեում ներառված կարեւոր տվյալների, տեղեկությունների բացակայության կամ դոսյեում իրար հակասող տեղեկությունների ու տվյալների վերաբերյալ հիմնավորված փորձագիտական կարծիքի կամ պատրաստուկը մշակողի) պահպանման դեպքում պետք է ուսումնասիրել մեկ կամ մի քանի ռելեվանտ կենդանիների վրա in vivo հետազոտություններ անցկացնելու հնարավորությունը՝ պատշաճ կերպով վալիդացված կենդանական մոդելների օգտագործմամբ: Առավել հավաստի են այն հետազոտությունների արդյունքները, որոնք անցկացվել են կենդանիների այնպիսի տեսակների վրա, որոնց դեպքում չփոփոխված պատրաստուկի վրա երեւում է, որ դրանք ռելեվանտ են մարդու համար: Նշված հետազոտություններն անցկացնելիս ավելի նախընտրելի է օգտագործել փոփոխություններ կատարելուց հետո ստացված պատրաստուկը, քան ակտիվ դեղագործական նյութը: Տվյալների մեկնաբանումը պարզեցնելու նպատակով՝ նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ օգտագործվող պատրաստուկի բաղադրությունը պետք է համընկնի այն բաղադրության հետ, որը նախատեսվում է օգտագործել կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ: Նախակլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս պետք է օգտագործել հետազոտությունների ժամանակակից մեթոդները:

Ընդհանուր առմամբ եւ եթե մոդելը թույլ է տալիս, անհրաժեշտ է դիտարկում իրականացնել այնպիսի մի քանի վերջնակետերի նկատմամբ, ինչպիսիք են՝

կլինիկական կիրառման համար կարեւոր՝ ֆարմակոդինամիկայի ցուցանիշների (օրինակ՝ ազդեցության տեւողության) փոփոխությունները.

ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի (օրինակ՝ կլիրենսի) փոփոխությունները.

հատուկ ընտրված թունաբանական կետերը (կյանքի ընթացքում եւ մահից հետո): Հետազոտության բովանդակային պլանը պետք է հիմնավորվի՝ հաշվի առնելով կլինիկական կիրառման ենթադրվող տեւողությունը.

իմունային պատասխանը, օրինակ՝ ակտիվությունը չեզոքացնող՝ հակամարմինների տիտրի իմունային պատասխանը եւ խաչաձեւ ռեակտիվությունը: Չնայած կենդանիների մոդելների վրա իմունոգենության ուսումնասիրության պրոգնոստիկ արժեքը մարդու համար ցածր է՝ բազմակի ներմուծման դեպքում թունավորության հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանումը պարզեցնելու նպատակով դրանցում անհրաժեշտ է ներառել իմունոգենության (համեմատական) վերջնակետերը եւ արյան նմուշներ վերցնելը:

Դեղապատրաստուկ մշակողը պետք է հաշվի առնի, որ անհրաժեշտ է պարբերաբար վերանայել հետազոտությունների մեթոդները՝ հաշվի առնելով հետազոտությունների անալիտիկ եւ կենսաբանական մեթոդները, օրինակ՝ կապակցման in vitro հետազոտությունները իրական ժամանակի ռեժիմում կարող են որոշակի արժեք ներկայացնել: In vivo հետազոտություններ անցկացնելիս կարող են օգտագործվել գենոմային կամ պրոտեոմային միկրոպանելներ, որոնք կարող են թույլ տալ հայտնաբերել դեղագործական ակտիվ նյութերի նկատմամբ կենսաբանական պատասխանի աննշան փոփոխությունները:

4.3. Կլինիկական հետազոտությունները

Արդյունավետության եւ անվտանգության համեմատական կլինիկական հետազոտությունների ծրագիրը պետք է կազմված լինի՝ պատրաստուկի մշակման փուլի, կատարվող փոփոխությունների բնույթի եւ որակի ցուցանիշների վրա դրանց ազդեցության հաշվառմամբ: Որպես կանոն, մշակողները փոփոխություններ են կատարում պատրաստուկի արտադրական գործընթացում մինչեւ դրա գրանցումը: Հաստատող կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելուց առաջ փոփոխություններ կատարելու դեպքում լրացուցիչ տվյալների քանակն ավելի քիչ է, քան հաստատող կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելուց կամ գրանցումից հետո փոփոխություններ կատարելու դեպքում: Կլինիկական հետազոտություններ պլանավորելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելու հետեւյալ տարբերակները՝

արտադրության գործընթացի փոփոխությունները կատարվել են մինչեւ հաստատող հետազոտություններ անցկացնելը: Այդ դեպքում հաստատելու համար այն փաստը, որ մինչեւ փոփոխումն ստացված առկա նախակլինիկական եւ կլինիկական տվյալները մնում են վալիդացված եւ պատրաստուկի վրա դրանց արտարկումը հնարավոր է, որպես կանոն, բավարար է ներկայացնել ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հետազոտությունների (in vitro եւ in vivo հետազոտություններ) համապատասխան արդյունքները: Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ են համադրելիության այնպիսի նախակլինիկական կամ կլինիկական հետազոտություններ, ինչպիսիք են օրինակ՝ ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները՝ մեկանգամյա ներմուծմամբ.

արտադրության գործընթացի փոփոխությունները կատարվել են հաստատող հետազոտությունների անցկացման ընթացքում: Խորհուրդ չի տրվում փոփոխություններ կատարել հաստատող հետազոտությունների անցկացման ընթացքում, սակայն եթե այդպիսի փոփոխություններ կատարելն անհրաժեշտ է, ապա հայտատուն պետք է խորհրդատվության համար դիմի անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ.

արտադրության գործընթացի փոփոխությունները կատարվել են հաստատող հետազոտություններն ավարտվելուն պես կամ գրանցումից հետո: Եթե արտադրության փոփոխությունը կատարվում է հաստատող հետազոտությունների ավարտվելուն պես կամ գրանցումից հետո, ապա, որպես կանոն, անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության ավելի խորը հետազոտություններ՝ ներառյալ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական in vitro հետազոտությունները, անհրաժեշտության դեպքում՝ համադրելիության ֆարմակոկինետիկ եւ (կամ) ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները: Եթե համադրելիության այդպիսի հետազոտությունների արդյունքները չեն բացառում ազդեցությունը պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության պրոֆիլի վրա, ապա կարող են պահանջվել լրացուցիչ կլինիկական հետազոտություններ: Այդ հասկացությունից շեղումն անհրաժեշտ է հիմնավորել.

առկա են համեմատական կլինիկական տվյալներ ներկայացնելու անհրաժեշտության վրա ազդող լրացուցիչ չափանիշներ: Կլինիկական հետազոտությունների ծրագիրը նախապատրաստելիս եւ հիմնավորելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել բոլոր կարեւոր տվյալները՝ ներառյալ ավելի վաղ անցկացված նախակլինիկական հետազոտությունների բոլոր արդյունքները եւ չփոփոխված պատրաստուկի եւ նույն կատեգորիայի մյուս պատրաստուկների մասով ստացված կլինիկական փորձը, այդ թվում՝

արդյունավետության եւ անվտանգության պայմանավորվածությունը դեղաչափով (էքսպոզիցիայով).

այնպիսի դինամիկ մարկերի առկայությունը, որը կարելի է օգտագործել որպես կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության սուրոգատ մարկեր.

այդ սուրոգատ մարկերի պայմանավորվածությունը դեղաչափով (էքսպոզիցիայով).

պատրաստուկի փոխազդեցությունը ռեցեպտորների հետ.

ազդեցության՝ հիվանդության համար սպեցիֆիկ մեխանիզմ.

թիրախ-օրգաններ՝ դեղապատրաստուկի ակտիվության եւ թունավորության դրսեւորման համար.

դեղապատրաստուկի կիրառման եղանակը:

Ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները

Ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները համադրելիության կլինիկական հետազոտության կարեւորագույն մասն են: Քանի որ համադրելիության հետազոտությունների նպատակը պատրաստուկների համադրելիության հաստատումն է, այլ ոչ միայն արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո ստացված պատրաստուկի կլինիկական դեղաբանության per se բնութագիրը, այդպիսի հետազոտությունները պետք է լինեն համեմատական:

Պատրաստուկի մեկանգամյա ներմուծման դեպքում առավել կիրառելի է խաչաձեւ հետազոտությունը, քանի որ այն ունի արդյունքների ավելի ցածր փոփոխականություն, քան զուգահեռ բովանդակային պլանով համեմատական հետազոտությունները: Պետք է նշել, որ ֆարմակոկինետիկայի եւ ֆարմակոդինամիկայի ուսումնասիրության ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել այնպիսի գործոններ, ինչպիսին իմունոգենությունն է եւ դրա հնարավոր ազդեցությունը ֆարմակոկինետի պարամետրերի եւ (կամ) ֆարմակոդինամիկ ազդեցությունների վրա:

Ներմուծման ուղին պետք է համընկնի այն ուղու հետ, որը նախատեսվոււմ է օգտագործել կլինիկական կիրառման ժամանակ: Եթե նախատեսվում է օգտագործել պատրաստուկի ներմուծման ոչ 1 ուղի (ներերակային եւ ենթամաշկային ներմուծում), ապա կարող է պահանջվել ուսումնասիրել ներմուծման յուրաքանչյուր ուղին: Էական տարբերությունները հայտնաբերելու նպատակով՝ ընտրված դեղաչափը պետք է գտնվի «դեղաչափ-էֆեկտ» կորի շեշտակի մասում: Հետազոտությունների համար պոպուլյացիա (առողջ կամավորներ կամ պացիենտներ) ընտրելիս առաջին հերթին պետք է հաշվի առնել պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմը: Քանի որ խորհուրդ է տրվում համակցել ֆարմակոկինետիկ եւ ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները, ապա նպատակային խմբի ընտրությունը պետք է հիմնավորվի այն փաստով, թե որ ֆարմակոդինամիկ ազդեցություններն են ենթակա ուսումնասիրության, այսինքն՝ թե արդյոք օպտիմալ է այդպիսի ազդեցությունների հայտնաբերումն ընտրված նպատակային խմբում: Այդպիսի խաչաձեւ հետազոտություն նախատեսելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել տարածման էֆեկտի առաջացման հնարավորությունը:

Պարտադիր չէ, որ համեմատական ՖԿ-հետազոտությունների (ֆարմակոկինետիկ) բովանդակային պլանը վերարտադրի կլինիկական համադրելիության ստանդարտ բովանդակային պլանը (Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնի պահանջներին համապատասխան), քանի որ աբսորբման եւ կենսամատչելիության նմանությունը միակ հետաքրքրաշարժ պարամետրը չէ: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել պատրաստուկների էլիմինացման բնութագրերի միջեւ տարբերությունները, օրինակ՝ կլիրենսի եւ կիսով չափ դուրսբերման եզրափակիչ ժամանակահատվածի տարբերությունը:

Ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները

Ֆարմակոդինամիկան (ՖԴ) նախընտրելի է գնահատել համեմատական ֆարմակոկինետիկ հետազոտության կազմում, քանի որ ՖԴ-ի փոփոխությունը որոշ դեպքերում կարող է պայմանավորված լինել ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշներին փոփոխմամբ: Հետազոտությունները պետք է լինեն համեմատական եւ չպետք է ուղղված լինեն պատրաստուկի per seֆարմակոդինամիկ հատկությունների հայտնաբերմանը:

Առաջնային եւ երկրորդական ՖԿ-ի մարկերները: Ընտրված վերջնակետը պետք է բավարարի հետեւյալ պահանջները՝

նույնիսկ աննշան տարբերությունները հայտնաբերելու համար բավարար զգայունություն.

նույնիսկ աննշան տարբերությունները հայտնաբերելու համար բավարար ճշգրտություն.

հետազոտվող նպատակային պոպուլյացիայի համար կլինիկական նշանակություն:

Անալիտիկ զգայունությունը հաստատելու համար դեղաչսփի ճիշտ ընդգրկույթը որոշելիս հարկավոր է զգույշ լինել: Նպատակահարմար է անցկացնել մի քանի դեղաչափերի հետազոտություն: Անհրաժեշտ է հիմնավորել մարկերների ընտրությունը, ինչպես նաեւ նախօրոք որոշել եւ հիմնավորել դրա համար համարժեքության սահմանը:

Այդ կապակցությամբ անհրաժեշտ է հիմնավորել պոպուլյացիայի ընտրությունը: Որոշակի առաջնային եւ երկրորդական ՖԴ-մարկերների ազդեցությունը հնարավոր է միայն պացիենտների, այլ ոչ թե առողջ կամավորների մոտ: Օրինակ՝ պաթոլոգիական փոփոխության ենթարկված իմունային էֆեկտորային բջիջները ոչ միշտ են համանման ազդեցություն ունենում առողջ կամավորների մոտ:

ՖԴ-մարկերները՝ որպես արդյունավետության գնահատման փոխարինում: Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս արդյունավետությունը սովորաբար գնահատվում է՝ ըստ մեկ կամ մի քանի կլինիկական վերջնակետերի: Երբեմն դրա համար օգտագործվում են ՖԴ-մարկերներ: ՖԴ-մարկերը կարող է դիտվել որպես արդյունավետության համապատասխան մարկեր, եթե պատրաստուկի ազդեցության տակ դրա փոփոխությամբ գլխավորապես բացատրվում է կլինիկական ելքը:

ՖԴ-մարկերները սովորաբար ավելի զգայուն են պատրաստուկի ակտիվության փոփոխությունների նկատմամբ եւ ենթակա են ավելի վաղ գնահատման, քան կլինիկական վերջնակետերը. դրա համար որոշ դեպքերում դրանք կարող են ծառայել որպես առավել համապատասխան վերջնակետեր: Սակայն, քանի որ համեմատական հետազոտության նպատակը պատրաստուկների համարժեքության հաստատումն է, որպես կանոն, անհրաժեշտ է ներկայացնել տվյալներ ՖԴ-մարկերի եւ կլինիկական վերջնակետի միջեւ քանակական կախվածության վերաբերյալ, որը թույլ է տալիս որոշել ու հիմնավորել արդյունավետության համար համարժեքության սահմանը: Որոշ իրավիճակներում նպատակահարմար է օգտագործել ոչ թե մեկ, այլ մի քանի ՖԴ-մարկեր:

Քանի որ սուրոգատ մարկերն օգտակար կլինի պատրաստուկի հետագա մշակման համար, հայտատուներն ու գրանցման հավաստագրեր ունեցողները սուրոգատ վերջնակետերի հետազոտություն պետք է անցկացնեն:

Արդյունավետության հետազոտությունները

Հետազոտության բովանդակային պլանը: Եթե համապատասխան մարկերները բացակայում են կամ ՖԴ-հետազոտությունների օգնությամբ չի հաջողվել միանշանակորեն հաստատել համադրելիությունը, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել համարժեքության համեմատական կլինիկական հետազոտություն՝ օգտագործելով կլինիկական վերջնակետերը: Հետազոտությունները պետք է համեմատական բնույթ կրեն՝ փոփոխություններից առաջ եւ հետո պատրաստուկների համադրությամբ: Համակարգային սխալները բացառելու համար հետազոտությունները, որպես կանոն, պետք է լինեն ռանդոմիզացված (ընտրանքային), կրկնակի կույր: Արդյունավետության մեջ պոտենցիալ տարբերություններն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այնպիսի հետազոտություններում, որոնց դեպքում առավել հնարավոր է հայտնաբերել այդպիսի տարբերությունները:

Անհրաժեշտ է նախօրոք ընտրել համարժեքության ընդունելի սահմանը՝ հաշվի առնելով պատրաստուկի թողարկմանն առնչվող մասնագրերը, կլինիկական նշանակությունը եւ վիճակագրական ասպեկտները: Ընտրանքի չափը որոշելիս անհրաժեշտ է առաջնորդվել ոչ միայն կլինիկական արդյունավետության նկատառումներով, այլեւ՝ անվտանգության մասով տարբերությունների հայտնաբերումն ապահովելու անհրաժեշտությամբ (ինչպես այսուհետ նշված է):

Եթե համարժեքության բովանդակային պլանի հետ կապված հետազոտությունն անհնար է անցկացնել, ապա անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այլ բովանդակային պլանների օգտագործման հնարավորությունը եւ խորհրդակցել լիազորված մարմինների (փորձագիտական կազմակերպությունների) հետ:

Պացիենտների առավել համապատասխան պոպուլյացիայի եւ կիրառման ցուցումների ընտրությունը: Քանի որ սպիտակուցային դեղապատրաստուկները կարող են կիրառվել մի քանի ցուցումների համաձայն եւ (կամ) պացիենտների տարբեր պոպուլյացիաների մոտ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել տարբերությունները եւ արդյունավետության եւ (կամ) անվտանգության ցուցանիշների վրա պատրաստուկի ազդեցության առանձնահատկությունները: Անհրաժեշտ է ընտրել պացիենտների այնպիսի պոպուլյացիա կամ կիրառման այնպիսի ցուցում, որը հնարավորինս թույլ կտա հայտնաբերել տարբերությունները, այսինքն՝ արդյունավետության գնահատման առավել զգայուն մոդելը: Հայտատուի կողմից պոպուլյացիայի ընտրությունը հիմնավորում է պահանջում եւ պայմանավորված է դրա ընկալունակությամբ ու անվտանգության համար պոտենցիալ ռիսկերի նկատմամբ նախատրամադրվածությամբ: Հայտատուն պետք է բազմակողմանիորեն բավարար հավաստիությամբ հիմնավորի արդյունավետության եւ անվտանգության համեմատական ուսումնասիրության արդյունքների արտարկման հնարավորությունն ըստ մեկ ցուցումի կամ մեկ պոպուլյացիայի մոտ՝ այլ պոպուլյացիաների կամ կիրառման ցուցումների նկատմամբ:

Համապատասխան վերջնակետերի ընտրությունը: Անհրաժեշտ է ընտրել այնպիսի վերջնակետեր, որոնք թույլ կտան ճշգրտության բարձր աստիճանով հայտնաբերել պատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները: Համադրելիության կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու պահանջները կարող են տարբերվել ստանդարտ հաստատող հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջներից: Պարտադիր չէ, որ գրանցված դեղապատրաստուկների կլինիկական վերջնակետերը համընկնեն հաստատող հետազոտություններում օգտագործվող վերջնակետերի հետ, եթե դրանց՝ տարբերություններ հայտնաբերելու կարողությունը բավարար չէ: Ֆարմակոդինամիկ կամ մյուս մարկերները, օրինակ՝ վիզուալիզացիոն մարկերները, կարող են ավելի համապատասխան լինել: Կլինիկական վերջնակետերի ընտրությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել:

Հետազոտության տեւողությունը: Հետազոտության տեւողությունը գլխավորապես որոշվում է կլինիկական վերջնակետի ընտրությամբ: Տեւողությունը պետք է լինի բավարար, որպեսզի հայտնաբերվեն նույնիսկ նվազագույն տարբերությունները: Հետազոտության տեւողությունը քննարկելիս եւ հիմնավորելիս անհրաժեշտ է նաեւ հիմնվել գիտական բժշկական գրականության մեջ հրապարակված տվյալների վրա: Քանի որ անվտանգության համեմատական գնահատականը կլինիկական համադրելիության հետազոտության անբաժանելի մասն է կազմում, հետազոտության տեւողությունը որոշելիս հարկավոր է նաեւ հաշվի առնել ըստ անվտանգության ցուցանիշների էական տարբերությունները պատշաճ կերպով հայտնաբերելու անհրաժեշտությունը:

Կլինիկական անվտանգությանը եւ դեղազգոնությանը ներկայացվող պահանջները

Եթե արդյունավետության հետազոտության գործընթացում պատրաստուկների համադրելիությունն ապացուցվել է, ապա այդպիսի պատրաստուկները կարող են որոշակի տարբերություններ ունենալ՝ ըստ անվտանգության ցուցանիշների (բնույթով, լրջությամբ կամ անցանկալի ռեակցիաների առաջացման հաճախականությամբ): Գրանցում չանցած պատրաստուկի անվտանգության գնահատման վերաբերյալ տվյալներն անհրաժեշտ է ստանալ բավականաչափ թվով պացիենտների մասնակցությամբ հետազոտություններում, որպեսզի հնարավոր լինի համեմատություն անցկացնել արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների անվտանգության պրոֆիլների միջեւ: Անհրաժեշտ է զգուշությամբ համեմատել փոփոխություններից առաջ եւ հետո անցանկալի ռեակցիաների տեսակը, ծանրությունն ու առաջացման հաճախականությունը:

Պատրաստուկի գրացումից հետո կարող են պահանջվել լրացուցիչ, օրինակ՝ դեղահամաճարակաբանական հետազոտություններ:

Անցանկալի ռեակցիաները գնահատելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել ոչ միայն անցանկալի երեւույթների առաջացման հաճախականությունը, այլեւ դրանց կլինիկական դրսեւորումներում հնարավոր տարբերությունները (տեւողությունը, ծանրությունը եւ լրջությունը, հակադարձելիությունը, բուժման նկատմամբ ռեակցիան եւ այլն):

Հայտատուն ուսումնասիրվող դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում պետք է ներառի անվտանգությանն առնչվող մասնագիրը: Այն պետք է պարունակի անվտանգության հետ կապված՝ արտադրության գործընթացի փոփոխություններով պայմանավորված հնարավոր խնդիրների նկարագրությունը:

Տվյալների բազայի ծավալը՝ ըստ անվտանգության գնահատման: Անվտանգության վերաբերյալ տվյալները կարող են ստացվել արդյունավետության համարժեքությանն ուղղված կլինիկական հետազոտության շրջանակներում: Հետազոտության տեւողությունը եւ ընտրանքի ծավալը որոշվում են՝ հաշվի առնելով ակնկալվող անցանկալի երեւույթների առաջացման հաճախականությունը, ծանրությունը եւ լրջությունը, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի կիրառման կլինիկական պայմանները (ոչ տեւական կամ տեւական կիրառումը եւ այլն): Այդպիսի հետազոտության նպատակն անցանկալի երեւույթների per seհայտնաբերումն է, ինչը դրանց առաջացման տարբերությունների գնահատման մեջ է:

Անվտանգության վերջնակետերը: Կոնկրետ վերջնակետեր ընտրելիս պետք է հաշվի առնել ինչպես պատրաստուկի եւ (կամ) դրա դասի համար տիպիկ, բնորոշ՝ անվտանգության ասպեկտները, այնպես էլ այլ պոտենցիալ խնդիրներ, որոնք կարելի է բացահայտել՝ ելնելով ազդեցության մեխանիզմից: Քանի որ կարելի է ստանալ անվտանգության ուսումնասիրության անսպասելի արդյունքներ, հայտատուներին խորհուրդ չի տրվում հետազոտությունների արձանագրության մեջ սահմանափակվել անվտանգության համար հայտնի խնդիրների հայտնաբերմանն ուղղված մեթոդներով: Համեմատական իմունոգենության գնահատումը պետք է անվտանգության գնահատման բաղկացուցիչ մասը լինի (սույն կանոնների 11-րդ գլխի պահանջներին համապատասխան):

Ռիսկերի կառավարման պլանը

Գրանցման ժամանակ հայտատուն պետք է ներկայացնի ռիսկերի կառավարման պլանը կամ պատրաստուկի գրանցումից հետո ներկայացնի ռիսկերի կառավարման թարմացված պլանը՝ Միության իրավունքի մաս կազմող միջազգային պայմանագրերին եւ ակտերին համապատասխան: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն ռիսկերը, որոնք հայտնաբերվել էին պատրաստուկի անվտանգության ուսումնասիրության գործընթացում, եւ պոտենցիալ ռիսկերը:

Ռիսկերի կառավարման պլանը մշակելիս պետք է հաշվի առնել ավելի վաղ թողարկված պատրաստուկի (մինչեւ արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելը ելակետային տեխնոլոգիայով ստացված պատրաստուկի), ինչպես նաեւ տվյալ խմբի դեղապատրաստուկների կիրառման անվտանգության վերաբերյալ արդեն գոյություն ունեցող տեղեկատվությունը:

Միության իրավունքի համաձայն գրանցման հավաստագիր ունեցողի կողմից պարբերաբար ներկայացվող՝ դեղապատրաստուկների անվտանգությանն առնչվող պարբերական հաշվետվությունները (ԱԱՊՀ) պետք է պարունակեն արտադրության գործընթացում կատարված փոփոխություններով պայմանավորված ռիսկերի եւ պատրաստուկի տանելիության վերաբերյալ ամբողջ տեղեկատվությունը: ԱԱՊՀ ներկայացնելու պարբերականությունը որոշվում է յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար առանձին:

Նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական տվյալներ ներկայացնելու ժամկետները: Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները (եթե կիրառելի են) պետք է ավարտվեն մինչեւ արտադրական գործընթացում փոփոխությունների հաստատումը՝ Միությունում սահմանված պահանջներին համապատասխան, այսինքն՝ մինչեւ պատրաստուկի թողարկումը: Կատարվող փոփոխությունները կարող են հիմնված լինել ֆարմակոդինամիկ տվյալների վրա՝ պայմանավորված պատրաստուկի հատկություններով եւ կիրառման ցուցումներով: Ընդ որում, կլինիկական հետազոտությունների լրացուցիչ տվյալները եւ անվտանգության վերաբերյալ տվյալները՝ ներառյալ իմունոգենության վերաբերյալ տվյալները, կարող են ներկայացվել կատարվող փոփոխությունները հաստատելուց հետո:

Գլուխ 10. Մոնոկլոնալ հակամարմինների եւ դրանց ածանցյալների մշակումը, արտադրությունը, բնութագրերի սահմանումը եւ դրանց առնչվող մասնագրերը

1. Ներածություն

Սույն գլխում ուսումնասիրվում են մոնոկլոնալ հակամարմինների որակին ներկայացվող պահանջները:

Մոնոկլոնալ հակամարմինները Ig են, որոնք բնութագրվում են որոշակի սպեցիֆիկությամբ եւ որոնց ստացման աղբյուրը մեկ կլոնի բջիջների գծերն են: Դրանց կենսաբանական ակտիվությունը դրսեւորվում է համապատասխան լիգանդի (սովորաբար սահմանվում է որպես հակագեն) հետ սպեցիֆիկ կերպով կապակցման հաշվին եւ դրանով են պայմանավորվում իմունային համակարգի այնպիսի էֆեկտորային ֆունկցիաները, ինչպիսիք հակամարմին-կախյալ բջջային ցիտոտոքսիկությունը (ADCC) եւ կոմպլեմենտ-կախյալ ցիտոտոքսիկությունն են (CDC):

Մոնոկլոնալ հակամարմինները կարող են ստացվել ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով (ռԴՆԹ), հիբրիդոմային տեխնոլոգիայով, B-լիմֆոցիտների իմորտալիզացում (անմահացում) կամ այլ տեխնոլոգիաների օգնությամբ (օրինակ՝ ցուցասարք-տեխնոլոգիաները, գենետիկորեն մոդիֆիկացված կենդանիները):

Սույն գլխում շարադրված են այն մոնոկլոնալ հակամարմինների մշակմանը, արտադրությանը, բնութագրերի սահմանմանը եւ դրանց առնչվող մասնագրերին ներկայացվող սկզբունքները եւ ընդհանուր պահանջները, որոնք կիրառվում են որպես բժշկական կիրառման դեղապատրաստուկներ կամ օգտագործվում են դրանց արտադրության մեջ:

2. Կիրառման ոլորտը

Սույն գլխում ուսումնասիրվում են թերապեւտիկ եւ կանխարգելիչ (այդ թվում՝ ex vivo), ինչպես նաեւ in vivo դիագնոստիկ կիրառման համար նախատեսված բջիջների մոնոկլոնալ գծից ստացված մոնոկլոնալ հակամարմինների գրանցման ժամանակ որակին առնչվող հարցերը:

Սույն գլխում շարադրված սկզբունքները կիրառելի են որպես ռեագենտ օգտագործվող մոնոկլոնային հակամարմինների նկատմամբ, ինչպես նաեւ այնպիսի մոնոկլոնային հակամարմինների հիմքով մշակված դեղապատրաստուկների նկատմամբ, ինչպիսիք են իմունոգլոբուլինների ֆրագմենտները, կոնյուգատները, հիբրիդային սպիտակուցները եւ այլն: Սակայն նշված սկզբունքների օգտագործումը որոշվում է յուրաքանչյուր կոնկրետ պատրաստուկի համար առանձին՝ հաշվի առնելով դրա հատկությունների սպեցիֆիկան, եւ այն կուսումնասիրվի առանձին փաստաթղթերում:

Սույն գլխում պոլիկլոնալ հակամարմինները (չափազատված եւ ռեկոմբինանտ) չեն ուսումնասիրվում, սակայն դրանցում նշված սկզբունքները հարկավոր է հնարավորինս օգտագործել:

Սույն գլուխը չի տարածվում.

in vitro օգտագործման համար նախատեսված մոնոկլոնային հակամարմինների վրա.

կլինիկական հետազոտություններում կիրառվող մոնոկլոնային հակամարմինների վրա:

Սակայն կլինիկական հետազոտությունների համար մոնոկլոնային հակամարմինների արտադրության եւ հսկողության ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն գլխում նկարագրված սկզբունքները. դրանց կիրառելիությունը կորոշվի անհատական կարգով:

3. Ընդհանուր դրույթներ

Սույն գլուխն անքակտելիորեն կապված է սույն կանոնների մյուս գլուխների, ինչպես նաեւ Միության դեղագրքի պահանջների հետ («Մոնոկլոնային հակամարմիններ կլինիկական կիրառման համար»):

4. Հիմնական դրույթներ

4.1. Մոնոկլոնային հակամարմինների մշակումը

Մոնոկլոնային հակամարմնի կառուցվածքն անհրաժեշտ է հիմնավորել՝ հաշվի առնելով պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմը, կենսաբանական ակտիվությունը եւ կայունությունը: Մոնոկլոնային հակամարմինների կառուցվածքի բնութագրի հիմնավորումը պետք է պարունակի առնվազն իմունոգլոբուլինների իմունոքիմիական հատկությունների (ինչպիսիք են աֆինությունը, խաչաձեւ ռեակտիվությունը, իզոտիպը, ալոտիպը) պիտանելիության, ինչպես նաեւ էֆեկտորային ֆունկցիայի կարեւորության եւ պահպանվածության ուսումնասիրությունը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է մանրակրկիտ ուսումնասիրել պացիենտների մոտ իմունային պատասխանի ինդուկցիայի ռիսկը, հատկապես եթե պատրաստուկը չունի բարձր հոմոլոգիա մարդու իմունոգլոբուլինի հետ կամ պոտենցիալ իմունոգենային էպիտոպների կառուցվածքում հայտնաբերելու դեպքում, քանի որ այն կարող է հանգեցնել անցանկալի կլինիկական ռեակցիաների եւ (կամ) թերապեւտիկ ներուժի փոփոխման:

Մոնոկլոնային հակամարմիններ ստանալու համար օգտագործվող բջջային սուբստրատը պետք է մեկ կլոնի բջիջների անընդհատ մշակվող գիծը լինի, որը մշակվել է ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով եւ (կամ) այլ համապատասխան տեխնոլոգիայով: Բջջային սուբստրատի ընտրության հիմքը ցանկալի որակի արտադրանք ստանալու հնարավորության գնահատումն է՝ մյուս համապատասխան մոտեցումներն օգտագործելու հնարավորության համեմատ:

Եթե որպես սուբստրատ օգտագործվում են ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացված բջիջները, ապա հակամարմինների արտադրության համար օգտագործվող համակարգի բնութագիրը պետք է համապատասխանի սույն կանոնների 1, 2, 5.1 եւ 5.2 գլուխներում նշված սկզբունքներին:

Եթե մինչեւ մոնոկլոնային բջջային գիծ ստանալը մշակման ընթացքում իրականացվում է մեկ կամ մի քանի սպեցիֆիկ պրոցեդուրա, օրինակ՝ բջիջների հիբիդրացումը, վիրուսային տրանսֆորմացիան, սկրինինգի գենային գրադարանը ֆագային ցուցասարքի վրա, in silico, in vitro եւ in vivo տեխնոլոգիաների օգտագործումը, այդպիսի մեթոդիկաները մանրամասն նկարագրություն չեն պահանջում: Սակայն անհրաժեշտ է ներկայացնել այդպիսի պրոցեդուրաների վերաբերյալ տեղեկությունների բավարար ծավալ, որը թույլ կտա գնահատել մոնոկլոնային բջջային գծի իսկությունը եւ մաքրությունը, ինչն էական է պատրաստուկի անվտանգության ու արդյունավետության համար (օրինակ՝ իմունոգենության կամ էֆեկտորային ֆունկցիաների մոդուլացմանն ուղղված ամինաթթվային կամ պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաները կամ կողմնակի ագենտներին եւ պոտենցիալ կոնտամինանտների վերաբերյալ տեղեկությունները):

Բջիջների կայուն եւ անընդհատ մշակվող գիծ ստանալու համար, որը կօգտագործվի հակամարմինների արտադրության համար, կարող է պահանջվել մարդու B-լիմֆոցիտների կամ այլ ծագման բջիջների իմորտալիզացում (անմահացում)՝ բջիջների միաձուլման կամ տրանսֆորմացիայի միջոցով: Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ կերպով վերլուծել ընտրված մոտեցումը անվտանգության ու արդյունավետության տեսակետից եւ պատշաճ կերպով հիմնավորել այն:

Մարդու B-լիմֆոցիտների օգտագործումը որպես ծնողական բջջային գծեր առաջ է քաշում վարակիչ ագենտների, այդ թվում՝ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի տարբերակային հիվանդության ագենտների, ինչպես նաեւ մարդու համար այլ ախտածին միկրոօրգանիզմների հնարավոր փոխանցման հետ կապված խնդիրները:

Մարդու՝ Էպշտեյն-Բարի վիրուսից (ЕВV) տրանսֆորմացված լիմֆոցիտների օգտագործումը ստեղծում է լրացուցիչ դժվարություններ՝ կապված մարդու համար վարակիչ ЕВV վիրուսի առկայության հետ:

Մարդու B-լիմֆոցիտների կամ այլ ծագման բջիջների՝ միելոմայի բջիջների հետ հիբրիդացման եղանակով ստացված հիբրիդոման կարող է օգտագործվել որպես բջջային սուբստրատ: Ծնողական բջիջների ծագումը եւ բնութագրերի սահմանումը՝ ներառյալ դոնորների առողջության, հիբրիդացման համար օգտագործված զուգընկերների եւ այն մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութերի վերաբերյալ տեղեկատվությունը, որոնք հպվել են բջիջներին (օրինակ՝ սնուցող բջիջները եւ միելոմայի բջիջները), անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել եւ փաստաթղթավորել:

4.2. Մոնոկլոնային հակամարմինների արտադրությունը

4.2.1. Ընդհանուր դրույթներ.

Արտադրության գործընթացներն անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով նկարագրել եւ վալիդացնել: Վալիդացումը պետք է առնվազն ներառի՝

հաստատում առ այն, որ գործընթացում հնարավոր է ստանալ մշտական որակի արտադրանք՝ որակի հսկողության պատշաճ կերպով առաջադրված ռազմավարությանը համապատասխան.

արտադրական հնարավորությունների գնահատում (օրինակ՝ արտադրական խառնուկների, վիրուսների էլիմինացում).

հաստատում առ այն, որ յուրաքանչյուր օպերացիոն միավոր պատշաճ կերպով գործում է (օրինակ՝ սյունակների մաքրման վալիդացումը, ասեպտիկ կշռածրարումը):

Ուշադրությունը պետք է ուղղվի ներարտադրական հսկողության ապահովմանը (ներառյալ միջանկյալ արտադրանքի որակի ցուցանիշները եւ գործընթացի պարամետրերը), ինչպես նաեւ ակտիվ դեղագործական սուբստանցիայի վերաբերյալ մասնագրերի կազմմանը եւ պատրաստի դեղապատրաստուկին: Նման հսկողությունը պետք է թույլ տա հետեւել որակի այնպիսի էական ցուցանիշները, ինչպիսիք են հարակից միացությունները եւ խառնուկները (օրինակ՝ դիսուլֆիդային կապերի ճշտությունը եւ անճշտությունը, դեզամինացումը, օքսիդացումը, կարճացումը, ագրեգատները) կամ արտադրական խառնուկները (օրինակ՝ սպիտակուցները, ԴՆԹ-ն, ընդունող բջջի A սպիտակուցը, ցուլի շիճուկը, սնուցող միջավայրերի մնացորդները), ինչպես նաեւ գործընթացի համապատասխան պարամետրերը (օրինակ՝ սյունակի լցումը, pH-ը, ջերմաստիճանը):

Եթե А սպիտակուցն օգտագործվում է մաքրման գործընթացում, ապա А սպիտակուցի աղբյուրը (օրինակ՝ S. aureus-ը կամ ռեկոմբինանտ սպիտակուցը) եւ դրա ստացման եղանակը (օրինակ՝ մաքրված՝ մարդու IgG-ի օգտագործմամբ) պետք է պատշաճ կերպով փաստաթղթավորվեն: Եթե արտադրության մեջ օգտագործվել է մարդու IgG-ը, ապա անհրաժեշտ է հաստատել, որ IgG-ի որակը պիտանի է նպատակային նշանակման համար՝ հատկապես վիրուսային անվտանգության տեսակետից:

4.2.2. Պլատֆորմային արտադրությունը

Մոնոկլոնային հակամարմինների արտադրության համար օգտագործվող գործընթացների մշակումը հիմնականում կախված է արտադրողի՝ արտադրանքին ծանոթ լինելուց, ինչպես նաեւ արտադրության գործընթացից:

Որոշ արտադրողներ զգալի փորձ են ձեռք բերել մոնոկլոնային հակամարմինների արտադրության ոլորտում եւ մշակել են նմանատիպ արտադրական գործընթացների վրա հիմնված արտադրության ռազմավարություն (այսինքն՝ օգտագործելով որոշակի ընդունող բջիջներ, բջջային կուլտուրաներ, նպատակային սպիտակուցի մաքրման գործընթացները եւ այլն): Այդպիսի մոտեցումը հաճախ կոչվում է պլատֆորմային արտադրություն:

Ինչպես եւ ցանկացած այլ դեղապատրաստուկ, կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացներըը, որը մշակվել է պլատֆորմային արտադրության օգտագործմամբ, պետք է վալիդացվի դրա գրանցման պահին: Վալիդացման մասով հետազոտությունները պետք է ներառեն արտադրության վերջնական գործընթացից եւ արտադրական հարթակներից ստացված տվյալները, որոնք դեղապատրաստուկի արտադրության համար կօգտագործվեն իրացման նպատակով: Սակայն պատշաճ կերպով հիմնավորման եւ փաստաթղթավորման դեպքում, վերջնական կոմերցիոն գործընթացի արդյունքներով ստացված տվյալների ներկայացվող ծավալը հիմնավորելու կամ կրճատելու նպատակով, թույլատրվում է անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ ներկայացնել այլ ռելեվանտ փորձի հիման վրա ստացված տվյալները:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ որակի ցուցանիշները սպեցիֆիկ են յուրաքանչյուր պատրաստուկի եւ դրա արտադրության գործընթացի համար՝ գրանցվող պատրաստուկի եւ գործընթացի մասով անհրաժեշտ է հաստատել անալիտիկ մեթոդների եւ որակի հսկողության ռազմավարության պիտանելիությունն ընդհանուր առմամբ: Որպես հետեւանք, անհրաժեշտ է մանրակրկիտ վերանայել պլատֆորմային արտադրության այդ նույն մոտեցման օգնությամբ ստացված այլ պատրաստուկների անալիզի համար պիտանի՝ որակի հսկողության ռազմավարության պիտանելիությունը, քանի որ այն չի կարող հարմարեցվել գրանցվող պատրաստուկին եւ գործընթացին: Օրինակ՝ այնպիսի արտադրական խառնուկները, ինչպիսիք են ընդունող բջջի սպիտակուցները (ԸԲՍ) եւ տվյալ պատրաստուկի եւ գործընթացի նկատմամբ օգտագործվող հսկողության մեթոդները, կարող են պիտանի չլինել նույն պլատֆորմային արտադրությունն օգտագործող այլ արտադրանքի համար (օրինակ՝ ընդհանուր պարէնտերալ բջջային գծից ստացված տարբեր բջջային սուբստրատներ, նմանատիպ կուլտուրաները եւ մաքրման պայմանները):

Պլատֆորմային արտադրության վրա հիմնված՝ հաստատված գործընթացի փոփոխման դեպքում անհրաժեշտ է առանձին վերլուծել այդպիսի փոփոխության ազդեցությունը ուսումնասիրվող պատրաստուկի եւ գործընթացի վրա: Այնուամենայնիվ, պատշաճ կերպով հիմնավորման եւ փաստաթղթավորման դեպքում, փոփոխված պատրաստուկի եւ գործընթացի մասով ստացված տվյալների ներկայացվող ծավալը հիմնավորելու կամ կրճատելու նպատակով, թույլատրվում է ներկայացնել այլ համապատասխան փորձի հիման վրա ստացված տվյալները: Ավելին, եթե արտադրության ընդհանուր պլատֆորմային գործընթացի օգնությամբ ստանում են մի քանի պատրաստուկ, իսկ փոփոխությունները (օրինակ՝ գործընթացի օպտիմալացումը կամ բարելավումը) կատարվում են դրանցից միայն մեկում կամ մի քանիսում, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել ընդունված ներդաշնակեցման ռազմավարության հիմնավորումը կամ դրա բացակայությունը:

4.2.3. Վիրուսային անվտանգությունը եւ տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպատիա

Սույն գլխում ուսումնասիրվող մոնոկլոնային հակամարմինների վիրուսային անվտանգության հետ կապված հարցերը պետք է համապատասխանեն սույն կանոնների 2-րդ գլխի դրույթներին: Սույն գլխում նշված պահանջները վերաբերում են հիբրիդոմային բջջային գծերից կամ մոնոկլոնային հակամարմիններ արտադրող գենետիկորեն մոդիֆիկացված բջիջներից ստացված մոնոլոնային հակամարմիններին: Եթե մոնոկլոնային հակամարմինների արտադրությունն անցկացվում է կենդանիների (օրինակ՝ տրանսգենային կենդանիների կամ ասցիտիկ (ջրգողություն) հեղուկի) օգտագործմամբ, ապա անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն կանոնների 2-րդ գլխի, մասնավորապես, նշված գլխի 1-ին հավելվածի պահանջները: Ելքային բջիջները (օրինակ՝ ընդունող բջջի) պետք է անցնեն սկրինինգ կողմնակի ագենտների մասով, այսինքն՝ կողմնակի կամ էնդոգեն ագենտների առկայության մասով: Այն վիրուսների ընտրությունը, որոնք հարկավոր է օգտագործել փորձարկումների մեջ, պայմանավորված է կենդանիների տեսակով եւ պրոդուցենտ բջիջների աղբյուր հյուսվածքով, ինչպես նաեւ արտադրության մեջ օգտագործվող ցանկացած այլ կենսաբանական հումքի հատկություններով:

Անհրաժեշտ է վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու մասով պարտադիր կարգով անցկացնել համապատասխան վալիդացիոն հետազոտություններ: Սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան՝ գրանցման համար ներկայացված դեղապատրաստուկի եւ դրա արտադրության գործընթացի մասով անհրաժեշտ է վալիդացնել արտադրական ընթացաշրջանների կարողությունը, նվազեցնել վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը: Վիրուսային ծանրաբեռնվածության վրա ազդող՝ պատրաստուկների համար սպեցիֆիկ պոտենցիալ եւ անսպասելի գործոնները հաշվի առնելու նպատակով՝ նման վալիդացիոն հետազոտությունները, որպես կանոն, անցկացվում են՝ առանձին արտադրության գործընթացում ստացվող միջանկյալ արտադրանքի օգտագործմամբ: Այնուամենայնիվ, պատշաճ կերպով հիմնավորման եւ փաստաթղթավորման դեպքում, վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման ընթացաշրջանները սահմանելու ու վերլուծելու նպատակով, արժեքավոր են համարվում նաեւ այլ հետազոտություններ (օրինակ՝ պլատֆորմային արտադրության հիման վրա անցկացված հետազոտությունները), որոնց շնորհիվ հնարավոր է կրճատել վալիդացիոն հետազոտությունների ներկայացվող արդյունքների ծավալը: Այդպիսի տվյալները կարող են դիտվել որպես օժանդակ տվյալներ (օրինակ՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության վրա գործընթացի փոփոխվող պարամետրերի հնարավոր ազդեցության, բազմաթիվ արտադրական ընթացաշրջաններից հետո սյունակների հատկություններն ուսումնասիրելիս, ինչպես նաեւ վիրուսների փոխանցման հետազոտությունների կամ սյունակների մաքրման մասով հետազոտությունների ժամանակ): Բոլոր դեպքերում արտադրողը պետք է հիմնավորի այդպիսի տվյալների կարեւորությունն առանձին արտադրանքի համար: Անհրաժեշտ է հիմնավորել նոր պատրաստուկի վերաբերյալ նախնական՝ սեփական տվյալների օգտագործման հնարավորությունը (օրինակ՝ արդյո՞ք թույլատրելի են հղումները գործընթացի որոշակի ընթացաշրջաններում վիրուսային ծանրաբեռնվածության վերաբերյալ տվյալներին, եթե նախորդ ընթացաշրջանում ստացված միջանկյալ արտադրանքն ունի համադրելի կենսաքիմիական հատկություններ եւ նույնական մեթոդներով ենթարկվում է մաքրման):

Արտադրողը պետք է ներկայացնի արտադրական ընթացաշրջանի կրիտիկական անալիզը, որի առնչությամբ կօգտագործվեն սեփական մանրամասն օժանդակ տվյալներ, ինչպես նաեւ համապատասխան միջանկյալ արտադրանքի բաղադրության կրիտիկական անալիզը: Անալիզի արդյունքների հիման վրա անհրաժեշտ է հանգել այն եզրակացության, որ երկու դեպքում էլ ներմուծված արտադրական ընթացաշրջանը նույնական է պոտենցիալ վիրուսային կոնտամինանտները ինակտիվացնելու (վերացնելու) կարողության մասով: Եթե ընթացաշրջանների համադրելիությունը համոզիչ չէ կամ տվյալների բազան թույլ չի տալիս բացառել պատրաստուկների համար սպեցիֆիկ ազդեցությունը վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու կարողության վրա, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել հաստատող ցիկլներ՝ պատրաստուկների համար սպեցիֆիկ միջանկյալ արտադրանքի օգտագործմամբ:

Եթե մշակման կամ արտադրության մեջ օգտագործվել են խոշոր եղջերավոր անասունների կամ կենդանիների այլ տեսակների, ՏՍԷ աղբյուրների նյութեր, ապա անհրաժեշտ է հետեւել կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի՝ բժշկական կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների միջոցով փոխանցման ռիսկի նվազեցման վերաբերյալ՝ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի պահանջներին:

4.3. Մոնոկլոնային հակամարմինների բնութագրերի սահմանումը

Մոնոկլոնային հակամարմիններն անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել: Սույն կանոնների 6-րդ գլխին համապատասխան՝ բնութագրերի սահմանումը պետք է ներառի մոնոկլոնային հակամարմինների ֆիզիկաքիմիական եւ իմունաքիմիական հատկությունների, կենսաբանական ակտիվության, մաքրության, խառնուկների եւ քանակական բովանդակության սահմանումը: Դեղապատրաստուկը գրանցելու պահին հայտատուն պետք է իր տնօրինության տակ ունենա համապատասխան ձեւով բնութագրված սեփական ստանդարտ նյութեր, որոնք կօգտագործվեն արտադրական սերիաների կենսաբանական եւ ֆիզիկաքիմիական փորձարկումների ժամանակ:

4.3.1. Ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը:

Ֆիզիկաքիմիական բնութագրերի սահմանման ծրագիրը, որպես կանոն, ներառում է մոնոկլոնային հակամարմնի դասի, ենթադասի, թեթեւ շղթաների (կապպա եւ (կամ) լյամբդա շղթայի) կառուցման եւ առաջնային կառուցվածքի սահմանումը:

ԴՆԹ-ի սեկվենավորման արդյունքների հիման վրա անհրաժեշտ է դուրս բերել ամինաթթվային հաջորդականությունը եւ այն փորձնական հաստատել՝ համապատասխան մեթոդների (օրինակ՝ պեպտիդային քարտեզավորման, ամինաթթուների սեկվենավորման, զանգվածասպեկտրաչափական անալիզի) օգնությամբ: Անհրաժեշտ է վերլուծել ամինաթթուների N- եւ C- ծայրային հաջորդականությունների (օրինակ՝ C-ծայրային լիզինների) տարբերությունը:

Անհրաժեշտ է սահմանել ազատ սուլֆհիդրիլային խմբերը եւ դիսուլֆիդային կամուրջները, դիսուլֆիդային կապերի ամբողջականությունը կամ ճշգրտությունը:

Անհրաժեշտ է որոշել ածխաջրերի (չեզոք շաքարի, ամինաշաքարի եւ սիալաթթունների) պարունակությունը: Ավելին, անհրաժեշտ է վերլուծել ածխաջրային շղթաների կառուցվածքը, օլիգոսախարիդային պրոֆիլը (ճյուղավորման պրոֆիլը), գլիկոզիլացման հատվածները եւ դրանց զբաղվածությունը:

Որպես կանոն, մոնոկլոնային հակամարմիններն ունեն գլիկոզիլացման մեկ N-հատված յուրաքանչյուր ծանր շղթայի վրա Fc-ֆրագմենտի վրա: Թեթեւ շղթան, որպես կանոն, չի գլիկոզիլացվում: Սակայն ծանր շղթաները կարող են պարունակել գլիկոզիլացման լրացուցիչ հատվածներ, ինչի համար անհրաժեշտ է սահմանել դրանց առկայությունը կամ բացակայությունը: Անհրաժեշտ է նկարագրել գլիկանների կառուցվածքը՝ հատուկ ուշադրություն դարձնելով մանոզիլիրացման, գալակտոզիլիրացման, ֆուկոզիլացման եւ սիալիզացման աստիճանների վրա: Անհրաժեշտ է սահմանել գոյություն ունեցող հիմնական գլիկանային կառուցվածքների բաշխումը (առավել հաճախ G0, G1 եւ G2):

Համապատասխան մեթոդաբանության օգնությամբ՝ անհրաժեշտ է նկարագրել բարձրագույն կարգի մոնոկլոնային հակամարմնի կառուցվածքը:

4.3.2. Իմունոլոգիական հատկությունները:

Հակամարմինների իմունոլոգիական հատկություններն անհրաժեշտ է բազմակողմանիորեն նկարագրել: Դրանց աֆինությունը, ավիդությունը եւ իմունոռեակտիվությունը (ներառյալ խաչաձեւ ռեակտիվությունն այլ կառուցվածքային հոմոլոգիական սպիտակուցների հետ) սահմանելու նպատակով՝ անհրաժեշտ է հակամարմինները մաքրված հակագեների ու հակագեների որոշակի հատվածների հետ կապակցման անալիզ անցկացնել: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ընտրված թիրախներից տարբեր՝ մարդու հյուսվածքների համար չնախատեսված ռեակտիվությունը (ցիտոտոքսիկությունը): Սույն գլխի հավելվածին համապատասխան՝ իմունոքիմիական մեթոդներ օգտագործելով՝ անհրաժեշտ է սահմանել խաչաձեւ ռեակտիվությունը մարդու հյուսվածքների հետ: Համապատասխան դեպքերում թույլատրվում է խաչաձեւ հղումներ կատարել գրանցման դոսյեի նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական բաժիններին:

Պատշաճ հիմնավորման բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է նույնականացնել կոմպլեմենտարությունը սահմանող տիրույթները (հիպերտարբերակելի հատվածներ, CDR):

Անհրաժեշտ է որոշել էպիտոպը եւ այն կրող մոլեկուլը: Նշվածը պետք է ներառի այդպիսի կառուցվածքների (օրինակ՝ սպիտակուցը, օլիգոսախարիդը, գլիկոպրոտեինը, գլիկոլիպիդը) կենսաքիմիական նույնականացումը եւ բնութագրերի սահմանման մասով (ամինաթթվային հաջորդականությունը, ածխաջրերի կառուցվածքը) բոլոր հնարավոր հետազոտությունները:

Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել կոմպլեմենտի հետ կապվելու հնարավորությունը ու ակտիվացնել այն եւ (կամ) այլ էֆեկտորային ֆունկցիաներ, նույնիսկ եթե կենսաբանական ակտիվության համար այդպիսի ֆունկցիաների առկայությունը չի պահանջվում:

4.3.3. Կենսաբանական ակտիվությունը:

In vitro եւ (կամ) in vivo հետազոտությունների օգնությամբ անհրաժեշտ է որոշել կենսաբանական ակտիվությունը (այսինքն՝ պատրաստուկի՝ որոշակի կենսաբանական ազդեցություն ունենալու սպեցիֆիկ կարողությունը): Անհրաժեշտ է վերլուծել պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմը եւ էֆեկտորային ֆունկցիաների նշանակությունը (հետեւանքները) դրա անվտանգության ու արդյունավետության համար:

Եթե հակամարմինների էֆեկտորային ֆունկցիան կարող է պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմի մաս կազմել եւ (կամ) ազդել դրա անվտանգության ու արդյունավետության վրա, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել ԿԿՑ, ցիտոտոքսիկ հատկությունների, կոմպլեմենտի հետ կապվելու եւ այն ակտիվացնելու կարողության մանրամասն անալիզ, այլ էֆեկտորային ֆունկցիաներ՝ ներառյալ գամմա Fc-ռեցեպտորների եւ նեոնատալ Fc-ռեցեպտորների հետ կապվելու ակտիվությունը:

4.3.4. Մաքրությունը, խառնուկները եւ կոնտամինանտները:

Որպես կանոն, առանձնացնում են մոնոկլոնային հակամարմինների հետերոգենության մի քանի աղբյուր (օրինակ՝ C-ծայրային լիզինի փոփոխությունը, N-ծայրային պիրոգլուտամատի ձեւավորումը, դեզամիդացումը, օքսիդացումը, իզոմերացումը, ֆրագմենտացումը, ոչ տիպիկ դիսուլֆիդային կապերի ձեւավորումը, N-կապված օլիգոսախարիդը, գլիկիրացումը), որոնք հանգեցնում են մաքրության (խառնուկների) ցուցանիշների բարդ պրոֆիլի, որոնք մի քանի մոլեկուլային կառուցվածքներ ու տարբերակներ են: Մաքրության (խառնուկների) այդպիսի պրոֆիլն անհրաժեշտ է գնահատել օրթոգոնալ մեթոդների ամբողջության օգնությամբ եւ համապատասխան հարակից տարբերակների համար նախատեսել ընդունելիության անհատական կամ ընդհանուր չափանիշներ:

Այդպիսի մեթոդների շարքին են դասվում, որպես կանոն, ֆիզիկաքիմիական հատկությունների, օրինակ՝ մոլեկուլային զանգվածի կամ չափի, իզոֆորմների պրոֆիլի, էկստինկցիայի գործակցի, էլեկտրաֆորետիկ պրոֆիլների, քրոմատոգրաֆիկական տվյալների եւ սպեկտրոսկոպիկ պրոֆիլների սահմանումը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է առաջարկել համապատասխան մեթոդներ՝ լիցքավորված տարբերակների հետերոգենության որակական եւ քանակական անալիզի համար:

Օգտագործելով մեթոդների համակցությունը՝ անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով բնութագրել մուլտիմերներն ու ագրեգատները: Դեղապատրաստուկի մեջ ագրեգատների, տեսանելի եւ անտեսանելի ներառումների ձեւավորումը կարեւոր է. սերիայի թողարկման ժամանակ եւ կայունության հետազոտությունների ընթացքում այն պահանջում է ուսումնասիրում ու մանրակրկիտ հսկողություն: Ի հավելումն մեխանիկական ներառումների դեղագրքային փորձարկումների՝ ներառումների բնույթն ու դրանց պարունակությունը որոշելու նպատակով կարող են պահանջվել այլ օրթոգոնալ անալիտիկ մեթոդներ:

Անհրաժեշտ է նույնականացնել պոտենցիալ արտադրական խառնուկները (օրինակ՝ ԸԲՍ-ը, ընդունող բջջի ԴՆԹ-ն, սնուցող միջավայրերի մնացորդային պարունակությունը, մշակման հետագա փուլերում օգտագործվող ռեակտիվների մնացորդային պարունակությունը) եւ, կախված հանգամանքներից, դրանք վերլուծել որակապես եւ (կամ) քանակապես:

Անհրաժեշտ է խստորեն խուսափել եւ (կամ) պատշաճ կերպով վերահսկել արտադրության գործընթացի մաս չհանդիսացող ներմուծված կողմնակի նյութեր ներառող կոնտամինանտների պարունակությունը (օրինակ՝ միկրոօրգանիզմները, էնդոտոքսինները): Ոչ էնդոտոքսին բնույթի բորբոքային կոնտամինանտների (օրինակ՝ պեպտիդոգլիկանների) առկայության վերաբերյալ կասկածների դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել լրացուցիչ փորձարկումներ (օրինակ՝ փորձարկում մոնոցիտների ակտիվացման նկատմամբ):

4.3.5. Քանակական պարունակությունը:

Համապատասխան ֆիզիկաքիմիական եւ (կամ) իմունոքիմիական մեթոդիկաների օգնությամբ անհրաժեշտ է որոշել քանակական պարունակությունը:

Անհրաժեշտ է հաստատել, որ պարունակության նկատմամբ փորձարկումների արդյունքները անմիջականորեն փոխկապակցվում են կենսաբանական ակտիվության նկատմամբ փորձարկումների ժամանակ ստացված արդյունքների հետ: Այդպիսի կախվածության առկայության դեպքում պատրաստուկի կամ արտադրական գործընթացների (օրինակ՝ չափածրարման) վերաբերյալ տեղեկատվության մեջ կենսաբանական ակտիվության միջոցի փոխարեն թույլատրվում է օգտագործել քանակական պարունակության միջոցը:

4.4. Մասնագրերը

Մասնագրերն ապրանքի որակի նկատմամբ հսկողության ընդհանուր ռազմավարության բաղկացուցիչ մասն են, որոնք կազմվում են որակը եւ հաստատունությունն ապահովելու համար, ընդ որում, ապրանքը պետք է համապատասխանի մասնագրին: Անհրաժեշտ է մշակել այնպիսի մասնագրեր, որոնցում հաշվի կառնվեն որակի այն ցուցանիշները, որոնք, ըստ բնութագրերի սահմանման մասով հետազոտությունների արդյունքների, էական են ճանաչվել: Մասնագրի մեջ ներառվող փորձարկումների ընտրությունը պատրաստուկի համար սպեցիֆիկ բնույթ է կրում: Անհրաժեշտ է նկարագրել ընդունելիության չափանիշների համար թույլատրելի ընդգրկույթների սահմանման հիմքերը: Սույն կանոնների 6-րդ գլխին համապատասխան՝ անհրաժեշտ է սահմանել ընդունելիության չափանիշները եւ հիմնավորել դրանք՝ հաշվի առնելով նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրված սերիաների, արտադրության գործընթացի վերարտադրելիությունը հաստատելիս օգտագործվող սերիաների նկատմամբ փորձարկումների արդյունքների հիման վրա ստացված տվյալները, կայունության հետազոտությունների արդյունքների տվյալները եւ մշակման վերաբերյալ էական տվյալները:

4.4.1. Իսկությունը:

Իսկության նկատմամբ փորձարկումները պետք է լինեն խիստ սպեցիֆիկ եւ հիմնվեն պատրաստուկի մոլեկուլային կառուցվածքի եզակիության եւ (կամ) այլ սպեցիֆիկ հատկությունների վրա (օրինակ՝պեպտիդային քարտեզավորումը, հակաիդիոտիպային իմունոանալիզը կամ այլ համապատասխան մեթոդ): Հաշվի առնելով հաստատուն դոմենների համանմանության բարձր աստիճանը՝ իսկությունը սահմանելու նպատակներով կարող է պահանջվել մի քանի փորձարկում (ֆիզիկաքիմիական, կենսաբանական եւ (կամ) իմունոքիմիական). այդպիսի փորձարկումները թույլ են տալիս տարբերակել այլ հակամարմիններ, որոնք կարող են արտադրվել նույն արտադրական հարթակի վրա:

4.4.2. Մաքրությունը եւ խառնուկները:

Սույն գլխի 4.3 բաժնին համապատասխան՝ մոնոկլոնային հակամարմինների մաքրության (խառնուկների) պրոֆիլը կարող է լինել բարդ եւ պահանջվի անցկացնել անալիզ օրթոգոնալ մեթոդների ամբողջության օգնությամբ, որոնց համար անհրաժեշտ է սահմանել ընդունելիության անհատական կամ ընդհանուր չափանիշներ՝ ըստ հարակից տարբերակների: Օրինակ՝ լիցքավորված տարբերակների որակական եւ քանակական հայտնաբերման նպատակով՝ անհրաժեշտ է օգտագործել լիցքի հետերոգենության վրա հիմնված՝ անջատման մեթոդները:

Անհրաժեշտ է ներառել քրոմատագրման եւ (կամ) էլեկտրաֆորետիկ մեթոդները, որոնք թույլ են տալիս հայտնաբերել արտադրանքի կարճացումը, դիսոցիացիան եւ պոլիմերացում, ինչպես նաեւ նշված ցուցանիշների համար քանակական սահմաններ առաջարկել: Անհրաժեշտ է հատուկ ուշադրություն դարձնել մուլտիմերների ու ագրեգատների պարունակության նկատմամբ հսկողության համար օգտագործված վերլուծական մեթոդիկաների պիտանելիությունը հաստատելու փաստի վրա:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ գլիկոզիլացումը կարող է ազդեցություն ունենալ պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկայի վրա եւ փոփոխել դրա իմունոգենային հատկությունները՝ գլիկոզիլացման համար անհրաժեշտ է սահմանել ընդունելիության համապատասխան չափանիշները: Բացի այդ, այդպիսի հսկողությունը հետագայում թույլ կտա հաստատել պատրաստուկի սերիաների հաստատունությունը:

Որպես հետեւանք՝ անհրաժեշտ է մանրակրկիտ ձեւով ընտրել փորձարկումները եւ գլիկոզիլացման (օրինակ՝ Fc-ֆրագմենտների G0, G1 եւ (կամ) G2 հարաբերական քանակության, գլիկոզիլացման աստիճանների, ֆուկոզիլացման եւ սիազիլացման) ընդունելիության չափանիշները՝ հաշվի առնելով կլինիկական պրակտիկայում կենսաբանական ակտիվության վրա այդ ցուցանիշի նախատեսված ու պոտենցիալ ազդեցությունը (օրինակ՝ ֆունկցիոնալ էֆեկտորային ֆունկցիաների առկայությունը, որոնք պետք չեն նպատակային ազդեցության մեխանիզմի իրականացման համար, Fab-ֆրագմենտի գլիկոզիլացումը):

Հսկողության ռազմավարության մեջ անհրաժեշտ է ներառել էական արտադրական խառնուկների նկատմամբ հսկողությունը: Որոշ դեպքերում պատշաճ կերպով հաստատելու դեպքում դրանց պարունակության նկատմամբ հսկողությունը թույլատրվում է իրականացնել միջանկյալ արտադրանքի նկատմամբ՝ արտադրական գործընթացի համապատասխան փուլում: Որոշ խառնուկների համար, որոնց համար նշվում է, որ արտադրության գործընթացի օգնությամբ հնարավոր է լինում էապես կրճատել դրանց պարունակությունը, ստանդարտ փորձարկումներ չեն պահանջվում: Մնացորդային A սպիտակուցի, ԸԲՍ-ի, մնացորդային ԴՆԹ-ի եւ միջավայրերի կամ մաքրման այլ պոտենցիալ մնացորդային պարունակությունների նկատմամբ հսկողությունը, որպես կանոն, մասնագրի մասն է կազմում: Բացի այդ, այդպիսի հսկողությունը ծառայում է որպես արտադրության գործընթացի հաստատունության եւ գործունեության վերաբերյալ տեղեկատվության արժեքավոր աղբյուր:

4.4.3. Ակտիվությունը:

Ակտիվությունը (potency)՝ պատրաստուկի՝ իր էական կենսաբանական հատկություններին առնչվող որակի ցուցանիշի վրա հիմնված կենսաբանական ակտիվության քանակական միջոցն է: Ակտիվությունը որոշելու համապատասխան անալիտիկ մեթոդիկան պետք է լինի ակտիվ դեղագործական նյութի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի վերաբերյալ մասնագրերի մի մասը եւ իդեալական դեպքում պետք է արտացոլի կենսաբանական ակտիվությունը կլինիկական պրակտիկայում:

Այն հակամարմինների նկատմամբ, որոնց կլինիկական ակտիվությունը պայմանավորված է բացառապես կապող (չեզոքացնող) հատկություններով, բավարար հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է օգտագործել ակտիվությունը որոշող այն անալիտիկ մեթոդիկան, որով որոշվում է կապը թիրախի հետ (այսինքն՝ կապակցման մեթոդիկան): Եթե կլինիկական ակտիվության համար անհրաժեշտ են էֆեկտորային ֆունկցիաներ, ապա անհրաժեշտ է օգտագործել բջիջների հիման վրա քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդը կամ այլ մեթոդիկա, որով հնարավոր կլինի որոշել էֆեկտորային ֆունկցիաները: Եթե բջիջների հիման վրա քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդը տեղին չէ կամ երկու մեթոդների համակցությունն ավելի ճշգրիտ արդյունքներ է տալիս, ապա հարկավոր է օգտագործել երկու առանձին մեթոդների համակցությունը՝ առաջին՝ սպեցիֆիկությունը որոշելու նպատակով, իսկ երկրորդը՝ էֆեկտորային ֆունկցիան (օրինակ՝ կոմպլեմենտի ակտիվացումը, C1q-ի հետ կապելը, Fc-գամմա-ռեցեպտորի հետ կապելը) որոշելու համար:

Չնայած այն փաստին, որ ակտիվությունը որոշելու երկու տեսակի մեթոդիկաները (կապակցման մեթոդիկան եւ բջիջների հիման վրա մեթոդիկան) հաճախ տալիս են համադրելի արդյունքներ՝ հարկ չէ այդպիսի մեթոդիկաները համարել փոխադարձ փոխարինելի մեթոդիկաներ, քանի որ պատրաստուկի որոշ հատկություններ կարող են չազդել թիրախի հետ կապակցման վրա (օրինակ՝ գլիկոզիլացումը, ֆրագմենտացումը), բայց ազդել ռեցեպտորի ազդակի կամ արտահայտման հետագա տարածման վրա:

Արտադրության գործընթացի հաստատունությունը հաստատելու համար էական արժեք է ներկայացնում սպեցիֆիկ ակտիվությունը (կենսաբանական ակտիվությունը զանգվածի նկատմամբ):

4.4.4. Քանակական պարունակությունը:

Օգտագործելով համապատասխան մեթոդիկան՝ անհրաժեշտ է որոշել դեղագործական նյութի պարունակությունը, որպես կանոն, սպիտակուցի պարունակության (զանգվածի) մասով:

4.4.5. Ընդհանուր ցուցանիշները:

Անհրաժեշտության դեպքում հարկավոր է ուսումնասիրել արտաքին տեսքը, լուծելիությունը, pH-ը, օսմոլյալությունը, ստացվող ծավալը, մանրէազերծվածությունը, բակտերիալ էնդոտոքսինները, կայունարարը եւ ջուրը:

Դեղապատրաստուկի մեջ տեսանելի եւ անտեսանելի մեխանիկական ներառումների պարունակությունը պետք է համապատասխանի Միության դեղագրքով ներկայացվող պահանջներին:

5. Մոդիֆիկացված մոնոկլոնային հակամարմինների հիմքով պատրաստուկները

Ինտակտ (չվնասված, ամբողջական*),* չմոդիֆիկացված մոնոկլոնային հակամարմիններից բացի՝ սույն կանոններում նշված սկզբունքները կարող են կիրառելի լինել մոնոկլոնային հակամարմիններից ածանցվող այլ պատրաստուկների (օրինակ՝ հակամարմինների ֆրագմենտները (ներառյալ մեկ շղթա ունեցող տարբերակվող ֆրագմենտները (scFv)), հիբրիդային սպիտակուցները, զուգակցված մոնոկլոնային հակամարմինները, երկսպեցիֆիկ հակամարմինները եւ ռադիոակտիվ նշանակիր հակամարմինները) նկատմամբ: Սակայն դրանց կիրառելիությունը կորոշվի անհատական կարգով՝ առանձին պատրաստուկի հատկությունների հիման վրա:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղապատրաստուկների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 10-րդ գլխի

**ՑԱՆԿ**

**մարդու հյուսվածքների, որոնք խորհուրդ է տրվում օգտագործել մոնոկլոնալ հակամարմինների խաչաձեւ ռեակտիվության իմունոհիստոքիմիական կամ բջջաքիմիական հետազոտություններում**

Մարդու հյուսվածքների սույն ցանկը թույլ է տալիս արտացոլել խաչաձեւ ռեակտիվության իմունոհիստոքիմիական կամ բջջաքիմիական հետազոտություններում հակամարմինների սպեցիֆիկությունն ու դրանց կլինիկական գործնական նշանակությունը եւ ներառում է, այդ թվում՝

նշագեղձը, ուրցագեղձը, լիմֆատիկ հանգույցը.

ոսկրածուծը, արյան բջիջները.

թոքերը, լյարդը, երիկամները, միզապարկը, փայծաղը, ստամոքսը՝ ներառյալ դրա տակ գտնվող հարթ մկանները, աղիքները.

ենթաստամոքսային գեղձը, խոշոր թքագեղձը, վահանաձեւ գեղձը, հարվահանաձեւ գեղձը, մակերիկամը, մակուղեղը.

գլխուղեղը, պերիֆերիկ նյարդը. սիրտը, լայնակի շերտավոր մկանը. ձվարանը, ամորձին.

մաշկը.

արյունատար անոթները.

Գլուխ 11. Կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործման միջոցով ստացված թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունոգենության գնահատումը

Կենսաբանական սպիտակուցներ հանդիսացող (կենսատեխնոլոգիական եղանակով ստացված) դեղապատրաստուկների թիվը հաստատուն կերպով աճում է։ Դրանք պացիենտների մոտ կարող են անցանկալի իմունային պատասխան առաջացնել, ինչի վրա ազդում են տարբեր գործոններ, այդ թվում՝ պացիենտից կախված եւ հիվանդությամբ կամ դեղապատրաստուկով միջնորդավորված գործոնները։ Սույն կանոնները պարունակում են իմունոգենության հետեւանքների առաջացման հնարավոր պատճառների հայտնաբերման եւ դրանց վերացման մասին ցուցումներ, ինչպես նաեւ ընդհանուր ցուցումներ դեղապատրաստուկների գրանցման ժամանակ իմունոգենության համակարգված գնահատումն անցկացնելու մասին։

Հաշվի առնելով մարդու սպիտակուցների նկատմամբ կենդանիների մոտ իմունային պատասխանի առաջացման անխուսափելիությունը՝ մարդու մոտ դեղապատրաստուկի կենսաբանական իմունոգենության գնահատման նախակլինիկական հետազոտությունները պրոգնոստիկ առումով մեծ արժեք չունեն։ Չնայած, որպես կանոն, մարդու մոտ իմունոգենության կանխատեսմանն ուղղված նախակլինիկական հետազոտություններ անցկացնել չի պահանջվում, կենդանիների մոդելները կարող են մեծ նշանակություն ունենալ իմունային պատասխանի հետեւանքների գնահատման հարցում։

Թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային պատասխանը չափելու համար անհրաժեշտ է ընտրել սկրինինգի եւ հակամարմինների առկայության հաստատման համապատասխան մեթոդների մշակման պատշաճ ստրատեգիա։ Այդ մեթոդները պետք է թույլ տան տարբերել չեզոքացնող հակամարմինները այդպիսի հատկություններ չունեցող հակամարմիններից, եւ դրանց օգտագործումը թե՛ հիմնական (առանցքային) կլինիկական հետազոտություններում, թե՛ հետգրանցումային դիտարկման շրջանակներում պետք է վալիդացվի։

Իմունոգենության գնահատման մանրակրկիտ պլանավորման դեպքում կլինիկական կենտրոնում անհրաժեշտ է պարբերաբար բավարար թվով պացիենտներից տվյալներ հավաքել։ Գերադասելի է, որ պատրաստուկի ընտրությունը հետազոտության ամբողջ ընթացքում լինի ստանդարտացված (օրինակ, հետազոտությունից առաջ, դրա ընթացքում եւ դրա ավարտից հետո նմուշների ընտրությունը)։ Յուրաքանչյուր պատրաստուկի նմուշների ընտրության սխեման անհրաժեշտ է սահմանել անհատական կարգով՝ հաշվի առնելով նաեւ պացիենտների մոտ անցանկալի իմունային պատասխանով պայմանավորված ռիսկերը։ Իմունային պատասխանի կլինիկական հետեւանքներն ամբողջությամբ հասկանալու համար անհրաժեշտ է տեղեկություններ ստանալ արդյունավետության եւ անվտանգության վրա դրա ազդեցության մասին։ Այսուհետ իմունոգենության նախազգուշացման հարցերը պետք է լուսաբանվեն ռիսկերի կառավարման առումով։

Սույն գլխով սահմանված պահանջները կիրառելի են տարբեր տեսակի դեղապատրաստուկների համար, այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է իմունոգենության ուսումնասիրության ընդհանուր հայեցակարգերը հարմարեցնել յուրաքանչյուր առանձին ծրագրին անհատական կարգով։ Պարզաբանումներ ստանալու համար դիմումատուները պետք է խորհրդատվություն ստանալու նպատակով դիմեն անդամ պետության լիազորված մարմին։

1. Ներածություն

Կենսաբանական սպիտակուցների մեծ մասը (կենսատեխնոլոգիական ճանապարհով ստացված) անցանկալի իմունային պատասխան են հարուցում, ինչը պայմանավորված է մի շարք գործոններով։ Իմունային պատասխանը բարդ երեւույթ է, որը, բացի հակամարմինների ձեւավորումից, դրսեւորվում է T-բջիջների եւ բնածին իմունիտետի ակտիվացումով, որոնք ազդում են անցանկալի ռեակցիայի ձեւավորմանը։

Թերապեւտիկ սպիտակուցների վրա իմունային պատասխանի հետեւանքները դրսեւորվում են նրանով, որ առանց կլինիկական դրսեւորման, հակամարմինների կարճատեւ ձեւավորումը վերաճում է կյանքին սպառնացող ծանր վիճակի։ Անցանկալի իմունային պատասխանի կլինիկական հնարավոր հետեւանք են թերապեւտիկ սպիտակուցների արդյունավետության նվազումը, ընդհանուր վտանգավոր իմունային ռեակցիաները՝ ներառյալ անաֆիլաքսիան, իսկ որպես փոխարինող թերապիա կիրառվող թերապեւտիկ սպիտակուցների համար՝ էնդոգեն անալոգների հետ խաչաձեւ հնարավոր ռեակտիվությունը, եթե տվյալ անալոգի արտադրանքը պահպանվել է։

Թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունոգենության վրա ազդում են մի շարք գործոններ։ Դրանք կարելի է բաժանել երկու խմբի՝ պացիենտից կախված գործոններ եւ հիվանդությամբ կամ դեղապատրաստուկով միջնորդավորված գործոններ։ Պացիենտից կախված՝ գործոնները կարող են նպաստել սուբյեկտի մոտ իմունային պատասխանի ձեւավորմանը եւ ներառում են հիմնական հիվանդությունը, ժառանգական նախատրամադրվածությունը, իմունային կարգավիճակը՝ ներառյալ իմունոմոդուլացնող թերապիան եւ դոզավորման ռեժիմը։ Դեղապատրաստուկով միջնորդավորված գործոնները նույնպես կարող են ազդել իմունային պատասխանի ձեւավորման հավանականության վրա, ինչպես օրինակ՝ արտադրության ընթացքը, դեղաձեւը եւ դեղապատրաստուկի բաղադրությունը, դրա կայունությունը։

Չնայած թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ հնարավոր անցանկալի իմունային պատասխանի մասին տվյալները պետք է ներկայացնել մինչեւ գրանցումը, պատրաստուկի իմունոգենության հետ կապված խնդիրները կարող են ծագել նաեւ հետգրանցումային փուլում։ Գրանցամատյանի համապատասխան ամփոփիչ բաժիններում անհրաժեշտ է ներկայացնել իմունոգենության ուսումնասիրության մասին ամփոփագիր՝ համապատասխան մոդուլներում ամբողջական տվյալների հղումներով։ Թերապեւտիկ սպիտակուցի իմունոգեն պոտենցիալից եւ հիվանդության բացառիկությունից կախված՝ իմունոգենության մասին տվյալները մինչեւ գրանցումը կարող են սահմանափակ լինել։ Գրանցումից հետո կարող է իմունոգենության հետագա սիստեմատիկ գնահատում անհրաժեշտ լինել, որը կարելի է նախատեսել ռիսկերի կառավարման առումով։

2. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխում սահմանվում են ընդհանուր պահանջները, որոնք առավելապես վերաբերում են պացիենտների մոտ թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ անցանկալի իմունային պատասխանի ձեւավորման փաստի եւ այդ պատասխանի սիստեմատիկ գնահատման միջոցների հաստատմանը։ Սույն գլուխը տարածվում է սպիտակուցների եւ պոլիպեպտիդների, ինչպես նաեւ այն պատրաստուկների վրա, որոնց բաղադրիչ են նշված նյութերը, օրինակ՝ կոնյուգատները։ Այս սպիտակուցները եւ պոլիպեպտիդները գլխավորապես ստացվում են ռեկոմբինանտ կամ ոչ ռեկոմբինանտ էքսպրեսիվ համակարգերում։ Սույն գլխում դրանց համար օգտագործվում է «թերապեւտիկ սպիտակուց» եզրույթը։

Արյան մակարդման գործոնները սույն գլխում չեն ուսումնասիրվում։

3. Ընդհանուր դրույթներ

Սույն գլուխն անքակտելիորեն կապված է սույն կանոնների մյուս գլուխների հետ, մասնավորապես՝ սույն կանոնների 9.1, 9.2 եւ 15 գլուխների հետ։

4. Հիմնական դրույթներ

Թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային պատասխանի ձեւավորման հետեւանքները կարող են տարբեր լինել՝ սկսած կլինիկական որեւէ նշանակալի երեւույթներով չուղեկցվող հակամարմինների անցողիկ դրսեւորումից մինչեւ ծանր, կյանքին սպառնացող վիճակները։ Որպես կանոն՝ թերապեւտիկ սպիտակուցները պետք է դիտարկել որպես առանձին դեղապատրաստուկներ, իսկ ազգակցական սպիտակուցների կիրառման փորձը կարող է դիտարկվել միայն օժանդակ տվյալների ձեւով։ Ընդ որում, պետք է հաշվի առնել ուղեկցող թերապիան եւ պացիենտից կախված մյուս գործոնները, այդ թվում՝ հիմնական հիվանդությունը, քանի որ այդ ամենը նույնպես կարող է ազդել իմունոգենության կլինիկական դրսեւորումների վրա։ Այդ պատճառով իմունոգենության գնահատումն անհրաժեշտ է իրականացնել անհատական կարգով՝ ըստ կիրառման եւ պացիենտների պոպուլյացիայի ցուցումների։

Իմունոգենության գնահատումը պահանջում է միջճյուղային մոտեցում, որը ներառում է մասնագետների՝ որակի ապահովմանը, նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակմանն ուղղված համատեղ ջանքերը։

Սույն գլխում ներկայացված են կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացվող թերապեւտիկ սպիտակուցները մշակողների համար նախատեսված առաջարկություններն ու սկզբունքները՝ փորձագետների գրանցման նպատակով։ Նշված դրույթներն ունեն կիրառման լայն շրջանակ, այդ պատճառով մշակման օպտիմալ ծրագիր ստեղծելու նպատակով թույլ է տրվում ստորեւ նշված սկզբունքները հարմարեցնել կոնկրետ դեղապատրաստուկին։ Իմունոգենության ուսումնասիրության համար որեւէ մոտեցման ընտրությունը հիմնավորելիս հայտատուները պետք է հաշվի առնեն ինչպես անցանկալի իմունային պատասխանի ձեւավորման ռիսկի ուսումնասիրությունը, այնպես էլ ստորեւ նշված հնարավոր կլինիկական հետեւանքները։ Անհրաժեշտ է ամբողջությամբ հիմնավորել իմունոգենության ուսումնասիրության պլանի նկատմամբ մոտեցումը, այդ թվում՝ սույն գլխին համապատասխան առաջարկվող որոշակի մեթոդիկաների կամ չափումների անցկացումից հրաժարվելու դեպքում։ Հայտատուներն իրավունք ունեն անհրաժեշտության դեպքում դիմելու անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ՝ գիտական խորհրդատվություն ստանալու համար։

4.1. Թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային պատասխանի ձեւավորման վրա ազդող գործոնները

4.1.1. Պացիենտից կախված կամ հիվանդությամբ միջնորդավորված գործոնները։

Պացիենտից կախված գործոնների շարքին, որոնք կարող են ազդել թերապեւտիկ սպիտակուցներին ի պատասխան ձեւավորվող իմունային պատասխանի վրա, պատկանում են գենետիկական առանձնահատկությունները, պացիենտի տարիքը, իսկ հիվանդությամբ միջնորդավորված գործոնների շարքին պատկանում են ուղեկցող թերապիան եւ անալոգային սպիտակուցների ավելի վաղ ներարկումը:

Իմունային պատասխանը փոփոխող գենետիկական գործոնները: Գենետիկական գործոնները կարող են փոփոխել թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային պատասխանը եւ կարող են պատճառ լինել միջանհատական փոփոխականության համար: Հյուսվածքների համապատասխանելիության հիմնական կոմպլեքսի ալելային գեների պոլիմորֆիզմը (MHC), որն ազդում է T-հելփերի T-բջջային ընդունիչները կոդավորող MHC մոլեկուլների, հակածին պեպտիդների եւ գեների միջեւ աֆինության ու փոխներգործության կայունության վրա, կարող է ազդել իմունային պատասխանի վրա եւ իմունային տոլերանտության ինդուկցիայի վրա:

Իմունային պատասխանը կարող է ձեւավորվել նույնիսկ այն դեպքում, երբ թերապեւտիկ սպիտակուցի մոլեկուլի ամինաթթուների հաջորդականությունը համապատասխանում է մարդու թերապեւտիկ սպիտակուցի մոլեկուլի ամինաթթուների հաջորդականությանը:

Իմունոգենության վրա ազդող այլ գենետիկական գործոնների շարքին կարող է դասվել իմունային պատասխանի աննշան ճշգրտման համար նշանակություն ունեցող ցիտոկինները կոդավորող գեների պոլիմորֆիզմը (օրինակ՝ ինտերլեյկին-10 (IL-10), տրանսֆորմացնող աճի գործոն բետա (TGF-β) եւ այլն):

Գեների տրոհմամբ պայմանավորված գենետիկական գործոնները։ Եթե թերապեւտիկ սպիտակուցը կիրառվում է էնդոգեն սպիտակուցի փոխարինման համար, ապա այդ սպիտակուցի ցածր կոնցենտրացիաները կամ անգամ բացակայությունը կարող են ազդել իմունոլոգիական տոլերանտության վրա, քանի որ այդպիսի պացիենտների օրգանիզմը ֆիզիոլոգիական հակածինը կարող է ընկալել որպես նեո- հակածին։

Տարիքը։ Մեկ տարիքային խմբում ստացված տվյալները ոչ միշտ է կարելի տարածել տարիքային մյուս խմբերի վրա, քանի որ թերապեւտիկ սպիտակուցի ներարկման նկատմամբ իմունային պատասխանը կարող է կախված լինել տարիքից։ Երեխաների մոտ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային պատասխանը կարող է տարբերվել մեծահասակների մոտ իմունային պատասխանից։ Եթե դեղապատրաստուկը նախատեսված է երեխաների բուժման համար, ապա անհրաժեշտ է այդ տարիքային խմբի շրջանում իմունոգենության հետազոտություններ իրականացնել (ինչպես նշված է սույն գլխի 4.5.4 ենթաբաժնում)։ Եթե պատրաստուկը նշանակվել է տարեց պացիենտներին, ապա պետք է հաշվի առնել տարեց պացիենտների մոտ իմունային պատասխանի փոփոխության հնարավորությունը։

Հիվանդությամբ միջնորդավորված գործոնները։ Պացիենտի հիվանդությունը կարող է ինքնին կարեւոր գործոն հանդիսանալ անցանկալի իմունային պատասխանը ձեւավորելու համար։

Խրոնիկական վարակներ ունեցող որոշ պացիենտների մոտ խիստ հակում է նկատվում իմունային պատասխանի ձեւավորման նկատմամբ, քանի որ նրանց իմունային համակարգը գտնվում է ակտիվացած վիճակում։

Մյուս դեպքերում (օրինակ՝ անբավարար սնուցման, ուռուցքի մետաստազի, ՄԻԱՎ վարակի վերջին փուլերի, օրգանային անբավարարության դեպքում) թերապեւտիկ սպիտակուցների ներարկման նկատմամբ իմունային պատասխանի ձեւավորումն իմունային համակարգի ֆունկցիայի խախտման պատճառով ավելի քիչ հավանական է։

Հայտնի է, որ մի քանի պատրաստուկների նկատմամբ հումորալ իմունային պատասխանի ձեւավորումը կարող է տարբերվել՝ կախված կիրառման ցուցումներից կամ հիվանդության փուլից։ Սրա հետ կապված՝ իմունոգենությունը պետք է ուսումնասիրել կլինիկական հետազոտությունների շրջանակում՝ յուրաքանչյուր հիվանդության եւ դրա զարգացման փուլի համար առանձին։

Ուղեկցող թերապիա։ Ուղեկցող թերապիան կարող է ինչպես նվազեցնել, այնպես էլ մեծացնել թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային պատասխանի ձեւավորման ռիսկը։ Սովորաբար թերապեւտիկ սպիտակուցի ներարկման նկատմամբ իմունային պատասխանը իմունոդեպրեսանտների կիրառման դեպքում նվազում է։ Պետք է հաշվի առնել նաեւ նախորդ բուժումը, որը նույնպես կարող է փոփոխել թերապեւտիկ սպիտակուցի ներարկման նկատմամբ իմունային պատասխանը եւ երկար ժամանակ ազդել իմունային համակարգի վրա։ Եթե կլինիկական հետազոտություններն անցկացվել են իմունոդեպրեսանտների ընդունման պայմաններում, ապա մոնոթերապիայում թերապեւտիկ սպիտակուցի կիրառումը պետք է հիմնավորել իմունոդեպրեսանտների բացակայության պայմաններում իմունոգենության մասին պատշաճ կլինիկական տվյալներով, այսինքն՝ իմունոդեպրեսանտների հետ համակցությամբ իմունոգենության մասին տվյալները մոնոթերապիայում պատրաստուկը կիրառելու հնարավորության մասին որոշումն ընդունելու ժամանակ որեւէ կարեւորություն չեն ունենա։

Տեւողությունը, ներարկման եղանակը, բուժման մեթոդները։ Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանը ուժեղացնելու ունակ գործոնների շարքին են դասվում ներարկման եղանակը, դեղաչափը եւ դոզավորման ռեժիմը։

Ներերակային ներարկման պատրաստուկները կարող են բնութագրվել ավելի ցածր իմունոգենությամբ, քան ենթամաշկային կամ միջմկանային ներարկման պատրաստուկները։

Կարճաժամկետ բուժման դեպքում իմունային պատասխանի ձեւավորման հավանականությունն ավելի ցածր է, քան երկարատեւ բուժման դեպքում. մշտական չընդհատվող կիրառումն ավելի հազվադեպ է հանգեցնում իմունային պատասխանի ձեւավորման, քան պարբերական (անկանոն) կիրառումը։

Անկանոն բուժումը կամ երկարատեւ դադարից հետո պատրաստուկի ներարկումը կարող է ուժեղացված իմունային պատասխան առաջացնել։

Անալոգային կամ ազգակցական սպիտակուցների կիրառումն անամնեզում։ Անալոգային կամ ազգակցական սպիտակուցներով ավելի վաղ անցկացված թերապիան կարող է օրգանիզմի նախնական զգայունացում առաջացնել եւ պատճառ դառնալ իմունային պատասխանի ձեւավորման համար։ Որոշ սպիտակուցներ մինչեւ այդ՝ փոխարինող թերապիայում օգտագործվելու ժամանակ կարող են հանգեցնել խաչաձեւ հակազդող հակամարմինների արտադրության կամ իմունաբանական հիշողության ձեւավորման, որոնք կազդեն հետագա բուժման վրա։

4.1.2. Իմունոգենության ռիսկի՝ դեղապատրաստուկով միջնորդավորված գործոնները։

Կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) ծագման թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունոգենության ձեւավորման ռիսկի՝ դեղապատրաստուկով միջնորդավորված գործոնները ներառում են ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի ծագումը եւ դրա բնույթը (սպիտակուցի կառուցվածքային հոմոլոգիան, հետտրանսլյացիոն ձեւափոխությունները), նատիվ սպիտակուցի ձեւափոխությունը (օրինակ՝ պեգիլավորումը), ազգակցական եւ արտադրական խառնուկները (օրինակ՝ դեգրադացիայի արգասիքները, ագրեգատները, սպիտակուցները, լիպիդները եւ ընդունող բջիջի ԴՆԹ-ն), ինչպես նաեւ դեղաձեւը։

Սպիտակուցի կառուցվածքը։ Մարդու էնդոգեն սպիտակուցների անալոգները, որոնք ստացվում են կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ, կարող են պատճառ լինել իմունային պատասխանի ձեւավորման համար՝ ամինաթթուների հաջորդականության միջեւ տարբերությունների կամ սպիտակուցների կառուցվածքում փոփոխությունների պատճառով, որոնք ծագել են հետտրանսլյացիոն ձեւափոխությունների, ֆիզիկական, քիմիական կամ մակարդման վատթարացման եւ (կամ) ձեւափոխության (օրինակ՝ դեզամիդացիայի, օքսիդացման եւ սուլֆատացման) արդյունքում, որոնք առաջանում են արտադրական գործընթացի ցանկացած փուլում կամ պահպանման ժամանակ։ Հատուկ ուշադրություն են պահանջում օտարածին եւ սեփական սպիտակուցներից ստացված հիբրիդային սպիտակուցները, քանի որ օտարածին բաղադրիչները կարող են հրահրել սեփական սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանի ձեւավորումը (էպիտոպի տարածում, epitope-spreading)։ Նման դեպքերում խորհուրդ է տրվում անցկացնել հիբրիդային սպիտակուցի հակածին բաղադրիչի նույնականացում։ Գլիկոզիլացումը կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացված թերապեւտիկ սպիտակուցների հաճախակի հետտրանսլյացիոն ձեւափոխությունն է։ Այդպիսի ձեւափոխությունները կարող են տարբերվել ըստ քանակի եւ գլիկոզիլացման հատվածների դիրքի, հաջորդականության, շղթայի երկարության եւ օլիգոսախարիդային խմբերի կոնֆորմացիայի։ Դրանով պայմանավորված, եթե նույն սպիտակուցն արտադրվում է տարբեր պայմաններում (օրինակ՝ բջիջների աճեցման գործընթացի փոփոխությունը), ապա հետտրանսլյացիոն ձեւափոխությունների բնույթը, հետեւաբար նաեւ սպիտակուցի իմունոգեն պոտենցիալը կարող են փոփոխվել։ Սա նշանակում է, որ մի դեղապատրաստուկի համար արտադրվող հակամարմինները կարող են այլ ձեւով հակազդել դրա՝ փոփոխված պայմաններում արտադրված անալոգին, ինչն անհրաժեշտ է հաշվի առնել իմունոգենությունը գնահատելիս։

Բաղադրություն (դեղագրություն)։ Պատրաստուկի բաղադրությունը (դեղագրությունը) ընտրվում է թերապեւտիկ սպիտակուցի սկզբնական կոնֆորմացիան լավագույնս պահպանելու նպատակով։ Օպտիմալ եւ կայուն բաղադրության ընտրությունը կախված է դեղագործական բաղադրամասի եւ ինքնին օժանդակ նյութերի ու դրանց՝ միմյանց հետ համակցության ֆիզիկական եւ քիմիական բնույթի ընկալումից։ Օժանդակ նյութերի բաղադրությունը եւ ծագումը կարող են ազդել թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունոգենության վրա. այդ գործոններն անհրաժեշտ է դիտարկել որպես նման երեւույթների հնարավոր պատճառներ։ Դրանք անհրաժեշտ է հաշվի առնել ռեցեպտուրայի փոփոխության դեպքում։

Թերապեւտիկ սպիտակուցի իմունոգեն պոտենցիալի վրա կարող են ազդել նաեւ առաջնային փաթեթվածքի հումքը եւ կլինիկական կիրառման պայմանները, օրինակ՝ ինֆուզիոն լուծույթներում դրանց նոսրացումը եւ զանազան նյութերից արտադրված ինֆուզիոն սարքավորումների օգտագործումը։

Ադուկտների ագրեգացումը եւ ձեւավորումը։ Ադուկտ սպիտակուցների ագրեգացումը եւ ձեւավորումը կարող են հանգեցնել նոր էպիտոպների առաջացման կամ բազմարժեքային էպիտոպների ձեւավորման, ինչն էլ ի վերջո կարող է խթանել իմունային համակարգը։ Այն գործոնները, որոնցից կախված է ադուկտների ագրեգացումը կամ ձեւավորումը, ներառում են բաղադրությունը, մաքրման գործընթացը, վիրուսների ապաակտիվացման գործընթացը եւ կիսաֆաբրիկատների ու պատրաստի պատրաստուկների պահպանման պայմանները։ Սպիտակուցների (օրինակ՝ ալբումինի) օգտագործումն իբրեւ օժանդակ նյութ կարող է հանգեցնել առավել իմունոգեն ագրեգատների ձեւավորման։ Կարեւոր է դեղապատրաստուկի պահպանման (պիտանելիության) ժամկետի ամբողջ ընթացքում մշտապես վերահսկել դրա մեջ ագրեգատների եւ ադուկտների պարունակությունը։

Խառնուրդները։ Առանձնացվում են թերապեւտիկ սպիտակուցների մի շարք խառնուրդներ, որոնք կարող են լինել պոտենցիալ ադյուվանտներ։ Բջջային սուբստրատից ընդունող բջջի սպիտակուցները, որոնք դեղագործական բաղադրամասի հետ միասին մաքրման են ենթարկվել, կարող են իրենց նկատմամբ իմունային պատասխան հարուցել։ Այնուամենայնիվ, հնարավոր է, որ ընդունող բջջի այդպիսի սպիտակուցները, ընդունող բջջի լիպիդները կամ ԴՆԹ-ն հանդես գան որպես թերապեւտիկ սպիտակուցի ադյուվանտ։ю

4.2. Իմունոգենության եւ դրա հետեւանքների նախակլինիկական գնահատումը

Թերապեւտիկ սպիտակուցները մեծ մասամբ բնութագրվում են տեսակային տարբերություններով, այսինքն՝ մարդու սպիտակուցները կենդանու օրգանիզմի կողմից ընկալվում են որպես օտարածին սպիտակուցներ։ Դրանով պայմանավորված՝ կենդանիների նկատմամբ իմունոգենության գնահատման նախակլինիկական հետազոտությունների պրոգնոստիկ կարեւորությունը ցածր է։ Մարդու մոտ իմունոգենության պրոգնոստիկային ուղղված նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացում սովորաբար չի պահանջվում։ Ընդ որում՝ պետք է հաշվի առնել հետագայում նոր տեխնոլոգիաների հնարավոր երեւան գալը (in vivo, in vitro եւ in silico նոր մոդելներ), որոնք կարող են օգտակար լինել։

Այնուամենայնիվ, նախակլինիկական հետազոտությունների ժամանակ հակամարմինների որոշումը բազմակի ներարկման դեպքում տոկսիկության ուսումնասիրության պարտադիր տարր է՝ այդպիսի հետազոտությունների արդյունքների պատշաճ մեկնաբանության համար (սույն կանոնների 5.3 գլուխների պահանջներին համապատասխան)։

Ընդ որում՝ հակամարմինների պրոֆիլի համեմատությունը կենդանիների մոդելների հակամարմինների պրոֆիլի հետ կարող է համադրելիության հետազոտությունների մաս հանդիսանալ թե՛ անալոգային (նման) կենսաբանական դեղապատրաստուկների դեպքում (ինչպես նշված է սույն կանոնների 15-15.11 գլուխներում), թե՛ արդյունաբերության գործընթացների փոփոխության դեպքում (ինչպես նշված է սույն կանոնների 9.1-9.2 գլուխներում)։

Էնդոգեն սպիտակուցի անալոգ հանդիսացող թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանը կարող է հանգեցնել խաչաձեւ հակազդող՝ էնդոգեն սպիտակուցի դեմ ուղղված հակամարմինների առաջացման, եթե էնդոգեն սպիտակուցի սինթեզումը պահպանվում է։ Կենդանիների մոդելների միջոցով անհրաժեշտ է ուսումնասիրել էնդոգեն սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանի մասին կարեւորություն ներկայացնող տվյալները կամ իմունային պատասխանի բացակայությունը (դիսֆունկցիան)։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել ինչպես հումորալ, այնպես էլ բջջային (առկայության դեպքում) իմունիտետի ռեակցիաները։ Այդպիսի տվյալների բացակայության դեպքում, սակայն կիրառման անվտանգության մասով հնարավոր ռիսկի տեսական նախադրյալների առկայության դեպքում անցանկալի իմունային պատասխանի վերաբերյալ տեղեկություններ ստանալու համար անհրաժեշտ է անցկացնել կենդանիների համապատասխան տեսակի թերապեւտիկ սպիտակուցով կամ հոմոլոգային սպիտակուցով կենդանիների իմունիզացիայի հետազոտություն։

4.3. Մարդու մոտ իմունային պատասխանը հայտնաբերելու եւ որոշելու մեթոդների մշակումը

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների անցանկալի իմունոգենությունը կարող է դրսեւորվել հումորալ եւ բջջային իմունային պատասխանի ձեւով։ Այդ պատճառով կարեւոր է ընտրել եւ (կամ) մշակել այդպիսի իմունային պատասխանի գնահատման մեթոդներ եւ մեթոդոլոգիա։ Հետազոտողները, որպես կանոն, հիմնականում ուշադրություն են դարձնում հակամարմինների հայտնաբերմանը եւ դրանց բնութագրմանը, քանի որ դա տեխնիկապես իրագործելի է եւ դեղապատրաստուկի կիրառման անվտանգության ու արդյունավետության առումով կլինիկական կարեւորության որոշման հարցում մեծ նշանակություն ունի։ Միեւնույն ժամանակ, բջջային իմունիտետը նույնպես կարող է մեծ նշանակություն ունենալ, եւ հայտատուն պետք է նկատի ունենա անհատական կարգով դրա գնահատման անհրաժեշտությունը։

4.3.1. Քանակական որոշման ստրատեգիան։

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների անցանկալի իմունոգենության գնահատման համապատասխան ստրատեգիայի ընտրությունը կարեւոր նշանակություն ունի։ Սովորաբար ստրատեգիան պետք է ներառի ուսումնասիրվող հակամարմինների պարունակությամբ նմուշների (պացիենտների) իդենտիֆիկացիայի (նույնացման) համար սկրինինգի մեթոդները, հակամարմինների առկայության հաստատման ու դրանց սպեցիֆիկության որոշման վերլուծական իմունոքիմիական մեթոդները եւ հայտնաբերված հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունների գնահատման մեթոդները։ Բացի այդ, անհրաժեշտ է նախատեսել վերլուծական այլ մեթոդներ, որոնք ուղղված են հակամարմինների բացահայտմանը, օրինակ՝ կարեւորություն ներկայացնող կենսամարկերների կամ ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի (առկայության դեպքում) որոշման մեթոդները, որոնք թույլ կտան գնահատել եւ բնութագրել կլինիկական էֆեկտների վրա հակամարմինների (իմունային պատասխանի այլ ցուցանիշների, եթե այդպիսիք հայտնաբերվել են (մակածվել են)) ազդեցությունը։ Համապատասխան դեպքերում բոլոր պացիենտներից անհրաժեշտ է հավաքել ելակետային տվյալներ։

Սույն գլխի 2-րդ հավելվածում ներկայացված է հակամարմինների բնութագրերի հայտնաբերման եւ սահմանման հնարավոր ստրատեգիայի օրինակ։

4.3.2. Հակամարմինների քանակական որոշումը։

Քանակական որոշման սկրինինգային մեթոդները։ Քանակական որոշման սկրինինգային մեթոդները պետք է թույլ տան հայտնաբերել ի պատասխան կենսաբանական դեղապատրաստուկի ներարկման բոլոր սերոպոզիտիվ պացիենտների (այսինքն՝ բոլոր սերոպոզիտիվ նմուշների) մոտ արտադրված հակամարմինները։ Պետք է հաշվի առնել, որ կեղծ դրական արդյունքների ի հայտ գալն անխուսափելի է, քանի որ սովորաբար անհնար է հասնել ցանկացած սկրինինգային մեթոդի բացարձակ սպեցիֆիկության, սակայն միեւնույն ժամանակ կեղծ բացասական արդյունքներ նույնպես չպետք է լինեն։ Քանակական որոշման սկրինինգային մեթոդների ցանկալի բնութագրերից են զգայունությունը, սպեցիֆիկությունը, ճշգրտությունը, վերարտադրելիությունն ու կայունությունը։

Հակամարմինների առկայությունը հաստատող մեթոդները։ Այդպիսի մեթոդներն անհրաժեշտ են սկրինինգի արդյունքում ընտրված կեղծ դրական նմուշների (պացիենտների) բացառման համար։ Այդ նպատակով կարող են կիրառվել տարբեր մոտեցումներ, սակայն մեթոդի ընտրության ժամանակ պետք է հաշվի առնել սկրինինգի մեթոդների սահմանափակումներն ու բնութագրերը։ Սպեցիֆիկությունը հաստատելու համար քանակական որոշման սկրինինգային մեթոդի պարզ կրկնությունն իր սկզբնական ձեւով, որպես կանոն, բավարար եւ նպատակահարմար չէ։

Հակամարմինների սպեցիֆիկության աստիճանավորման մեթոդները։ Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է օգտագործել լրացուցիչ մեթոդներ, որոնք թույլ կտան հաստատող տեղեկություններ ստանալ հայտնաբերված հակամարմինների սպեցիֆիկության վերաբերյալ։ Այս տվյալները նպաստում են իմունային պատասխանի սպեցիֆիկության հաստատմանը։

Չեզոքացնող ակտիվությունը որոշելու մեթոդները։ Հակամարմինների չեզոքացնող ունակության գնահատման համար սովորաբար օգտագործվում են կենսաբանական մեթոդները։ Ընդ որում՝ անհրաժեշտ է ընտրել կամ մշակել այնպիսի մեթոդ, որը լավագույնս կհամապատասխանի կենսաբանական դեղապատրաստուկին։ Սպեցիֆիկ ակտիվությունը որոշելու համար կիրառվող կենսաբանական մեթոդի օգտագործմամբ քանակական որոշումը (օրինակ՝ դրանց բացթողման ժամանակ սերիայի որակը որոշելիս), որպես կանոն, կարող է օգտագործվել նաեւ չեզոքացնող հակամարմինների անալիզի համար։ Այնուամենայնիվ, չեզոքացնող ունակությունն օպտիմալ կերպով որոշելու համար օգտագործվող մեթոդիկան հաճախ պահանջում է լրացուցիչ մշակում։ Բջիջների հիման վրա քանակական որոշման չեզոքացնող մեթոդները կիրառելու անհնարինության (դրանց անհասանելիության) դեպքում թույլ է տրվում օգտագործել լիգանդի հետ մրցակցային կապման մեթոդները կամ այլընտրանքային այլ մեթոդներ։ Այնուամենայնիվ, դրանք օգտագործելիս անհրաժեշտ է հաստատել, որ տվյալ մեթոդները կարտացոլեն հետազոտվող հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունը (ակտիվությունը)։

4.3.3. Մեթոդիկաների վալիդացումը։

Վերլուծական մեթոդիկայի վալիդացումը պատրաստուկի մշակման ամբողջ ընթացքի անընդհատ գործընթաց է։ Դրված նպատակներին հասնելու հնարավորությունն ստուգելու նպատակով հիմնական (առանցքային) հետազոտություններում օգտագործվող մեթոդիկաները պահանջում են վալիդացում։ Վալիդացիոն հետազոտությունների օգնությամբ անհրաժեշտ է հաստատել, որ մեթոդիկաները բավականաչափ գծային են եւ ուսումնասիրվող անալիտների մասին տալիս են կոնցենտրացիայից կախված պատասխաններ, ինչպես նաեւ ունեն բավարար ճշտություն, ճշգրտություն, զգայունություն, սպեցիֆիկություն եւ կայունություն։ Հիմնական (առանցքային) կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում միջլաբորատոր փոփոխականությունից խուսափելու համար գերադասելի է կենտրոնացված լաբորատորիայի օգտագործումը։ Հետգրանցումային փուլում նույնպես անհրաժեշտ է հաշվի առնել պոտենցիալ միջլաբորատոր փոփոխականությունը։

Վալիդացում պետք է անցկացնել նաեւ հաստատելու համար, որ մատրիցայի էֆեկտը, որը պայմանավորված է ռեակտիվներով կամ նմուշներում պարունակվող նյութերով, բացասաբար չի ազդում ստացված արդյունքների վրա։ Դա կարելի է իրականացնել վերականգնման (recovery) հետազոտություններ եւ մատրիցայում պարունակվող այդպիսի նյութերի՝ դրանց բացակայության դեպքում առաջացած ազդեցության պատասխանի վրա ազդեցության դիտարկում անցկացնելու միջոցով։ Այդպիսի հետազոտություն անհրաժեշտ է անցկացնել անալիզներում օգտագործվող նմուշների նոսրացման ամբողջ ընդգրկույթի նկատմամբ, եւ առնվազն որոշ դեպքերում սահմանային նոսրացման նկատմամբ, որոնք հնարավոր է հավաստի գնահատել։

Պացիենտի արյան մեջ կենսաբանական պատրաստուկի մնացորդային պարունակությունը կարող է հակամարմիններով կոմպլեքս ձեւավորել պատրաստուկի նկատմամբ եւ, արդյունքում, նվազեցնել այն հակամարմինների կոնցենտրացիան, որոնք հնարավոր է հայտնաբերել։ Այս հանգամանքը կարող է տարբեր ձեւերով ազդել մեթոդիկայի վրա՝ կախված դրա տարատեսակությունից, ֆորմատից եւ հակամարմինների տեսակից։ Գոյություն ունեն նշված խնդրի լուծմանն ուղղված մի քանի մոտեցումներ, օրինակ՝ իմունային կոմպլեքսների դիսոցումը թթվով, կարծրափուլային աբսորբման միջոցով կենսաբանական պատրաստուկի ավելցուկային քանակի հեռացումը, ինկուբացիայի երկարաժամկետ օգտագործումը եւ (կամ) բարձր նոսրացման պայմաններում անալիզ անցկացնել թույլ տվող մեթոդիկայի օգտագործումը։ Մոտեցումները նույնպես ենթակա են կիրառելիությունը հաստատող վալիդացման։ Օգտագործման մասին որոշումն ընդունվում է անհատական կարգով։ Որոշ դեպքերում նշված խնդիրը կարելի է հաղթահարել՝ պատրաստուկի ներարկումից հետո բավականաչափ ժամանակ անց հակամարմինների պրոֆիլի գնահատման համար նմուշների ընտրություն իրականացնելու միջոցով, ինչը թույլ է տալիս դրան մինչեւ նմուշների ընտրությունը դուրս գալ արյան հոսքից։ Այնուամենայնիվ, այդպիսի մոտեցումը չպետք է նշանակալիորեն բարդացնի հակամարմինների հայտնաբերման եւ պացիենտի բուժման գործընթացը։

Ստանդարտացումը եւ ստուգիչները։ Վերլուծական մեթոդիկաներն անհրաժեշտ է ստանդարտացնել. դա պահանջում է համապատասխան ստանդարտ նյութերի ընտրություն եւ (կամ) մշակում, այսինքն՝ համապատասխան կենսաբանական ստանդարտների եւ (կամ) լավ նկարագրված դրական ու բացասական ստուգիչ նյութերի օգտագործում։ Այդ ռեակտիվները կարեւոր նշանակություն ունեն մեթոդիկայի համար եւ անհրաժեշտ են դրա ստուգարկման (աստիճանավորման) եւ վալիդացման համար։ Ստանդարտացումը հատկապես կարեւոր է այն մեթոդիկաների համար, որոնք օգտագործվում են անցանկալի իմունոգենության ուսումնասիրության ժամանակ, քանի որ այն սերտորեն կապված է անալիզի արդյունքների մեկնաբանության եւ սերոպոզիտիվ ու սերոնեգատիվ նմուշների միջեւ տարբերակման հետ։

4.3.4. Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ հակամարմինների բնութագրերի որոշումը։

Բուժում ստացող պացիենտների մոտ մակածված հակամարմիններ հայտնաբերելու դեպքում անհրաժեշտ է որոշել դրանց կլինիկական կարեւորությունը։ Այդ հետազոտությունների շարքին են դասվում հակամարմինների բնութագրերի իմունաբանական եւ (կամ) կենսաբանական գնահատումը, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի վրա դրանց ազդեցության (մակածված իմունային պատասխանի այլ դրսեւորումների) ուսումնասիրությունը։ Որոշ հետազոտություններ կարող են անցկացվել առանց in vitro հետազոտությունների շրջանակներում հակամարմինների անալիզի օգտագործման, սակայն այդպիսի մոտեցման դեպքում կարող է անհրաժեշտ լինել բուժում ստացող պացիենտների կլինիկական հետազոտում։

Հակամարմինների բնութագրերի որոշումը։ Եթե պացիենտի մոտ հակամարմինների արտադրությունը մակածված է, շիճուկի կամ պլազմայի նմուշներն անհրաժեշտ է բնութագրել հակամարմինների պարունակության (կոնցենտրացիայի (տիտրի)), դրանց չեզոքացնող ունակության եւ յուրաքանչյուր առանձին դեպքի համար կենսաբանական դեղապատրաստուկի հատկանիշներից կախված այլ չափանիշների, հետազոտության նպատակների, պացիենտների առանձնահատկությունների, կլինիկական ախտանիշների եւ այլ գործոնների տեսանկյունից։ Դրանց կարող են դասվել իմունոգլոբուլինների դասը եւ ենթադասը (իզոտիպի) որոշելու անհրաժեշտությունը, հակամարմինների աֆինությունը եւ սպեցիֆիկությունը։ Կախված հետազոտության նպատակից եւ պատրաստուկի մշակման փուլից՝ բնութագրերի որոշման ծավալը կարող է տարբեր լինել։ Օգտագործվող մեթոդիկաները պետք է համապատասխանեն իրենց նպատակային նշանակմանը։

Այն հակամարմինները, որոնց առկայությունը դրական նմուշներում հաստատվել է, պետք է հետազոտվեն ակտիվ նյութի (սպիտակուցային բաղադրիչի) նկատմամբ դրանց սպեցիֆիկության մասով, ինչպես նաեւ, եթե հնարավոր է, պետք է տարբերակվեն ազգակցական եւ արտադրական բաղադրիչների հետ կապվող հակամարմիններից։ Հայտնի է, որ հակամարմինները կարող են արտադրվել նշված նյութերից բոլորի եւ (կամ) դրանցից ցանկացածի դեմ։ Ինչպես նաեւ ցանկալի է, որ ուսումնասիրվի հակամարմինների ռեակտիվությունը նման սպիտակուցներ պարունակող այլ դեղապատրաստուկների եւ դրանց էնդոգեն անալոգների հետ (եթե դա հնարավոր եւ կիրառելի է)։

Անհրաժեշտ է գնահատել սերոպոզիտիվ նմուշներում հայտնաբերված հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունը, քանի որ սովորաբար այդ ցուցանիշը փոխկապակցված է կենսաբանական դեղապատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության նվազման հետ։ Որոշ դեպքերում կարեւոր է չեզոքացնող նմուշների սկրինինգը՝ այդպիսի սպիտակուց պարունակող մյուս դեղապատրաստուկների խաչաձեւ չեզոքացնող ունակությունն ստուգելու համար կամ էնդոգեն սպիտակուցի չեզոքացման սկրինինգը, քանի որ դա կարող է ազդել հետազոտվող դեղապատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության եւ կիրառման անվտանգության վրա։ Պետք է նշել, որ պարտադիր չէ, որ չեզոքացնող ակտիվությունը հարաբերակցվի կապվող հակամարմինների պարունակության հետ, այսինքն՝ կապող հակամարմինների բարձր պարունակությամբ նմուշները կարող են թույլ չեզոքացնող ազդեցություն ունենալ կենսաբանական ակտիվության վրա, մինչդեռ կապող հակամարմինների ցածր պարունակությամբ նմուշները կարող են օժտված լինել չեզոքացնող ունակության տարբեր աստիճաններով (կախված նմուշից), ինչը կախված է դեղապատրաստուկի տեսակից եւ պահանջում է փորձարարական ուսումնասիրություն։

Իմունոգենության գնահատման ստրատեգիան. բովանդակային պլանը եւ մեկնաբանումը։ Մինչեւ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների գնահատումն սկսելն անհրաժեշտ է նախօրոք եւ մանրամասն մշակել իմունոգենության հետազոտությունների բովանդակային պլանը՝ համոզվելու համար, որ դրանցում ներառված են բոլոր պարտադիր ընթացակարգերը, որոնք են՝ վերլուծական մեթոդիկաների ընտրությունը, գնահատումն ու սահմանումը, նմուշների ընտրության պատշաճ ռեժիմի որոշումը, դրանց ծավալը, նմուշապատրաստումը եւ պահպանումը, տվյալների վերլուծության վիճակագրական մեթոդների ընտրությունը։ Սա պահանջվում է հակամարմինների պարունակությունը եւ դրանց բնութագրերը որոշելու համար օգտագործվող մեթոդիկաների համար, ինչպես նաեւ հակամարմինների արտադրության (եթե դրանք ձեւավորվում են) նկատմամբ կլինիկական պատասխանի գնահատման մեթոդների համար։ Նշված ցուցանիշներն անհրաժեշտ է որոշել անհատական կարգով՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի, պացիենտների եւ ակնկալվող կլինիկական պարամետրերի առանձնահատկությունները։ Այդ հետազոտությունները կարող են կենսաբանական պատրաստուկների նկատմամբ բարձր իմունոգենության, դրա հատկանիշների եւ հնարավոր կլինիկական հետեւանքների մասին արժեքավոր տեղեկությունների աղբյուր հանդիսանալ։ Դրանք անհրաժեշտ են կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկների համեմատական իմունոգենության ուսումնասիրության եւ գրանցված պատրաստուկների արտադրական գործընթացի փոփոխության ժամանակ։ Այնուամենայնիվ, անցանկալի իմունոգենությունը կարող է ի հայտ գալ նախագրանցման փուլում անցկացվող հետազոտությունների շրջանակում՝ դրանցում մասնակցող պացիենտների սահմանափակ թվով պայմանավորված։ Այդ պատճառով, անհրաժեշտ է շարունակել իմունոգենության եւ դեղազգոնության շրջանակներում նախագրանցման փուլում դրա կլինիկական հետեւանքների գնահատումը։ Որոշ դեպքերում անցանկալի իմունային պատասխանով պայմանավորված ռիսկի գնահատման նպատակով անհրաժեշտ են հետգրանցումային կլինիկական հետազոտություններ։

Գնահատման եւ իմունոգենության նկարագրության մեթոդների վերաբերյալ լրացուցիչ մանրամասները ներկայացված են սույն գլխի թիվ 1 հավելվածում։

4.4. Իմունոգենության հնարավոր կլինիկական հետեւանքները

4.4.1. Ազդեցությունն արդյունավետության վրա։

Հակամարմինների՝ թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ կլինիկական հետեւանքներ առաջացնելու ունակությունը որոշող գործոնները ներառում են ճանաչելի էպիտոպը, հակամարմինների աֆինությունը, դասը եւ արտադրված հակամարմինների քանակությունը, ինչպես նաեւ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի դեղաբանական հատկությունները։ Բացի դրանից, կլինիկական արդյունքի վրա ազդեցություն կարող է ունենալ իմունային կոմպլեքսների՝ կոմպլեմենտն ակտիվացնելու ունակությունը եւ դրանց էլիմինացիայի արագությունը։ Համարվում է, որ թերապեւտիկ սպիտակուցի էպիտոպները ճանաչող հակամարմինները, որոնք կապված չեն այդ սպիտակուցի ակտիվության դրսեւորման հետ, որպես կանոն, առաջացնում են ավելի թույլ դրսեւորված կլինիկական հետեւանքներ։ Այնուամենայնիվ, այդպիսի հակամարմինները կարող են ազդել ֆարմակոկինետիկայի վրա եւ դրանով իսկ անուղղակիորեն ազդել արդյունավետության վրա։ Չեզոքացնող հակամարմինները, որոնք ակտիվ կենտրոնի (կամ դրա մոտ զետեղված կենտրոնների) հետ կապվելու միջոցով կամ կոնֆորմացիոն փոփոխությունների ինդուկցիայի միջոցով ճնշում են պատրաստուկի կենսաբանական ազդեցությունը, կարող են պատճառ հանդիսանալ արդյունավետության նվազեցման համար։ Պետք է անցկացվի հաստատված պոզիտիվ նմուշներում հակամարմինների չեզոքացնող ունակության որոշում՝ համապատասխան վստահելի վերլուծական մեթոդիկաների օգտագործմամբ (ինչպես նշված է սույն գլխի 4.3 ենթաբաժնում)։ Չեզոքացնող ունակությունը որոշելու համար օգտագործվող մեթոդները պետք է թույլ տան հայտնաբերել կլինիկապես կարեւոր չեզոքացնող հակամարմինները։ Հակամարմինների բնութագրերի եւ կլինիկական պատասխանի միջեւ փոխկապակցվածությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է հումորալ իմունային պատասխանի գնահատման ժամանակ ստացված տվյալները համեմատել պացիենտներից վերցրած նմուշների ուսումնասիրության արդյունքների եւ կլինիկական պատասխանի (ելքի) ուսումնասիրության արդյունքների հետ։ Շատ դեպքերում կլինիկական պատասխանը սպեցիֆիկ է յուրաքանչյուր առանձին պատրաստուկի համար, օրինակ՝ գաղութախթանիչ գործոնների ազդեցության ներքո լեյկոցիտների պոպուլյացիայի մեծացումը կամ ռետիկուլոցիտների թվի մեծացումն էրիթրոպոետինի ազդեցության ներքո։ Այդպիսի հետազոտությունների ընտրությունը որոշվում է ըստ դեղապատրաստուկի հատկությունների եւ դրանց իրականացման անհրաժեշտության։ Շատ դեպքերում դժվար է լինում նույնականացնել կլինիկական այն վերջնակետը, որը բավականաչափ զգայուն է կլինիկական արդյունքի վրա դեղապատրաստուկի ուղղակի ազդեցությունը հաստատելու համար։ Նման իրավիճակից դուրս գալու տարբերակ կարող է լինել սուրոգատ վերջնակետերի, օրինակ՝ ֆարմոկոդինամիկ պարամետրերի կամ կենսամարկերների օգտագործումը։ Այդպիսի մարկերների ընտրությունը պետք է լինի հիմնավորված։ Մինչեւ հակամարմինների արտադրությունը եւ դրանից հետո պացիենտների մոտ պատրաստուկի միջոցով բուժման արդյունքների համեմատությունը կարող է հիմք հանդիսանալ հակամարմինների արտադրության (եւ դրանց բնութագրերի) ու կլինիկական արդյունքների փոխկապակցվածության եզրակացության համար։ Դա կարող է իրականացվել կա՛մ ներխմբային անալիզի միջոցով (պացիենտների պատասխանը մինչեւ հակամարմինների ձեւավորումը եւ դրանից հետո), կա՛մ հետազոտությունում մասնակցող այն պացիենտների հետ համեմատության միջոցով, որոնց մոտ իմունային պատասխանը չի ձեւավորվել։

4.4.2. Ազդեցությունն անվտանգության վրա։

Արդյունավետության նվազեցումը եւ անվտանգության պրոֆիլի փոփոխությունը ոչ միշտ է, որ փոխկապակցված երեւույթներ են։ Անվտանգության խնդիրները, օրինակ՝ ներարկումով պայմանավորված ռեակցիաները (ինֆուզիոն ռեակցիաները) կարող են դրսեւորվել նաեւ արդյունավետության փոփոխության բացակայության պայմաններում։

Անմիջական հետեւանքները։ Այն պացիենտների մոտ, որոնց օրգանիզմում արտադրվում են հակամարմիններ, սովորաբար ձեւավորվում են ներարկումով պայմանավորված ռեակցիաներ։ Սուր ինֆուզիոն ռեակցիաները՝ ներառյալ անաֆիլակտիկ ռեակցիաները, կարող են ձեւավորվել ներարկման ընթացքում (մի քանի վայրկյանի ընթացքում) կամ ներարկումից հետո մի քանի ժամվա ընթացքում։ Հայտատուները պետք է տարբերեն «ինֆուզիոն ռեակցիաներ» եւ «անաֆիլաքսիա» հասկացությունները, ինչպես նաեւ պետք է մանրամասն նկարագրեն «ներարկումով պայմանավորված ռեակցիաներ» սահմանման մեջ մտնող ախտանիշները։ «Ինֆուզիոն ռեակցիաներ»՝ դրանք ախտանիշներ են, որոնք առաջանում են ներարկումից կարճ ժամանակ անց, եւ պարտադիր անաֆիլաքսիայի կամ գերզգայունության ռեակցիայի դրսեւորումներ են։ Այնուամենայնիվ, ավելի թույլ արտահայտված ռեակցիաները կարող են լինել իսկապես ալերգիկ, եւ հատկապես I տիպի IgE-միջնորդավորված ռեակցիաներ (անաֆիլակտիկ ռեակցիաներ), որոնք ուղեկցվում են զարկերակային ցածր ճնշում, բրոնխոսպազմ, կոկորդի կամ ըմպանի այտուց, փռշտոց եւ (կամ) եղնջատենդ ներառող սիմպտոմատիկայով։ «Անաֆիլաքսիա» հասկացությունը պետք է կիրառվի միայն այնպիսի դրսեւորումների նկատմամբ, որոնց դեպքում պատրաստուկի հետագա կիրառումը միանգամայն հակացուցված է։ Սակայն ինֆուզիոն ռեակցիաների մեծ մասն ուղեկցվում են ավելի քիչ սպեցիֆիկ սիմպտոմատիկայով. որոշ պատրաստուկների դեպքում դրանք առաջանում են առաջին ներարկման ժամանակ, երբեմն ոչ հաճախակի կամ ոչ սուր ռեակցիաները նկատվում են կրկնակի ներարկման ժամանակ։ Այդպիսի դեպքերում ինֆուզիոն ռեակցիան կարող է հակացուցում չհանդիսանալ պատրաստուկի հետագա կիրառման համար։ Պատրաստուկի ներարկմամբ պայմանավորված ախտանիշների շարքին են դասվում գլխացավը, սրտխառնոցը, մարմնի բարձր ջերմաստիճանը, դողը, գլխապտույտը, «մակընթացությունները», քորը, կրծքավանդակի կամ մեջքի ցավերը։ Հայտնի է, որ ինֆուզիոն ռեակցիաների եւ անաֆիլաքսիայի միջեւ դիֆերենցիալ ախտորոշումը կարող է դժվար լինել, այնուամենայնիվ, այդ սահմանագծումը շատ կարեւոր է՝ հաշվի առնելով այդ վիճակների տարբեր կլինիկական հետեւանքները։

Հայտատուները պետք է ուշադրություն դարձնեն ոչ միայն ինֆուզիոն ռեակցիաներին եւ անաֆիլաքսիայի ախտանիշներին, որոնք կարող են առաջանալ՝ ի պատասխան պատրաստուկի ներարկման, այլ նաեւ այլ դրսեւորումների, քանի որ իմունոգենության հետեւանքները կախված են դեղապատրաստուկի անհատական հատկություններից եւ կարող են ուղեկցվել անսպասելի կլինիկական դրսեւորումներով։

Ավելի ուշ ի հայտ եկող հետեւանքները։

Դանդաղեցված տիպի գերզգայունության ռեակցիաները, իմունային կոմպլեքսները։ Ի հավելումն սուր ռեակցիաների՝ պետք է հաշվի առնել դանդաղեցված տիպի (T-բջիջներով միջնորդավորված) գերզգայունության եւ իմունային կոմպլեքսներով միջնորդավորված ռեակցիաների առաջացումը։ Այդպիսի ռեակցիաների առաջացման ռիսկը մեծանում է դեղապատրաստուկի ներարկումների միջեւ ընդմիջման տեւողության մեծացման հետ մեկտեղ։ Դանդաղեցված տիպի գերզգայունության այդպիսի ռեակցիաները պետք է հստակ տարբերել ինֆուզիոն ռեակցիաներից։ Հայտատուները պետք է ապահովեն թերապեւտիկ սպիտակուցի կիրառման՝ ավելի ուշ ի հայտ եկող կլինիկական հետեւանքների վերաբերյալ տվյալների համակարգված հավաքում։ Այդպիսի ռեակցիաների կլինիկական դրսեւորումների շարքին են դասում մկանացավը, մարմնի ջերմության բարձրացմամբ ուղեկցվող հոդացավը, մաշկային ցանը, քորը եւ այլն, սակայն անհրաժեշտ է տվյալների համակարգված հավաքագրում իրականացնել նաեւ ավելի հազվադեպ հանդիպող կլինիկական ախտանիշների վերաբերյալ։

Դեղաբանական հատկությունների վրա ազդելուց բացի՝ իմունային կոմպլեքսները կարող են մնալ հյուսվածքներում։ Անհրաժեշտ է հաշվի առնել այլ հիվանդությունների առկայությունը եւ խիստ գնահատել իմունային կոմպլեքսների հնարավոր ազդեցությունը դրանց վրա, օրինակ՝ աուտոիմունային պաթոլոգիա ունեցող պացիենտների մոտ երիկամների ֆունկցիայի հնարավոր վատթարացումը։

Խաչաձեւ ռեակտիվությունն էնդոգեն անալոգների հետ։ Էնդոգեն անալոգ ունեցող թերապեւտիկ սպիտակուցին ի պատասխան արտադրվող հակամարմինները կարող են դրա հետ խաչաձեւ հակազդեցության մեջ մտնել, եթե էնդոգեն անալոգի ձեւավորումը պահպանվել է (օրինակ՝ էրիթրոպոետինները)։ Պատրաստուկի մշակման նախագրանցման ծրագրի մաս պետք է կազմի հումորալ իմունային պատասխանի եւ հակամարմինների խաչաձեւ կապման խորացված ուսումնասիրությունը՝ կլինիկական հետեւանքների խիստ վերահսկողության հետ մեկտեղ։ Նման այլ դեղապատրաստուկների կիրառումը կարող է օգտակար լինել, սակայն միայն դա բավարար չէ։

Այն հայտատուները, որոնք մշակում են նոր սերնդի դեղապատրաստուկներ, ինչպիսիք ֆիզիոլոգիական ֆունկցիոնալ մոլեկուլների հետ համատեղված հիբրիդային մոլեկուլներն են, պետք է ուշադրություն դարձնեն բոլոր էնդոգեն բաղադրիչների հետ հակամարմինների խաչաձեւ ռեակտիվության հնարավոր հետեւանքներին։

4.5. Իմունոգենությունը եւ կլինիկական մշակումը

4.5.1. Նմուշների ընտրության ռեժիմի հիմնավորումը եւ հումորալ իմունային պատասխանի կինետիկան։

Իմունոգենության գնահատումը պետք է կլինիկական հետազոտությունների մի մաս կազմի, քանի որ կլինիկական արդյունավետության եւ պատրաստուկի կիրառման անվտանգության հետ դրա համահարաբերակցությունը մեծ կարեւորություն ունի։ Կլինիկական հետազոտություն իրականացնելիս պետք է գնահատել հետազոտության բոլոր սուբյեկտների իմունոգենությունը եւ չբավարարվել կլինիկական սիմպտոմատիկա ունեցող պացիենտներով (այսինքն՝ հետազոտել միայն այն պացիենտներին, որոնց մոտ անվտանգության կամ արդյունավետության պրոֆիլի փոփոխության կասկած կա)։ Բացի նմուշների պլանավորված պարբերական ընտրությունից՝ պացիենտներից պետք է նաեւ վերցնել հավելյալ նմուշներ՝ ախտանիշների առաջացման եւ անցանկալի իմունային պատասխանի ձեւավորման կասկածի առկայության դեպքում։

Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանի ձեւավորման վրա ազդում են այնպիսի գործոններ, ինչպիսիք են՝ դեղաչափը, դոզավորման ռեժիմը եւ բուժման տակտիկան (ինչպես նշված է սույն գլխի 4.1 ենթաբաժնում)։ Դրանով պայմանավորված՝ իմունային պատասխանի բացահայտելու համար նմուշների ընտրության ռեժիմը պետք է հարմարեցնել ու ընտրել յուրաքանչյուր պատրաստուկի համար անհատական կարգով՝ հաշվի առնելով դրա բնութագրերը, այդ թվում՝ դեղաբանական հատկությունները։ Պետք է միշտ հետազոտել մինչեւ դեղապատրաստուկի ներարկումն ստացված նմուշները։ Քանի որ անհրաժեշտ է ըստ բոլոր ցուցումների գնահատել տվյալ պատրաստուկի համար իմունոգենության դրսեւորման ընդհանուր հաճախությունը, ցանկալի է, որ նմուշների ընտրության ռեժիմները համադրելի լինեն նշված ռեժիմների հետ այլ կլինիկական հետազոտություններում, ինչը թույլ կտա ապահովել պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինների առաջացման հաճախության ուղղակի համեմատության հնարավորությունը։ Այս սկզբունքից ցանկացած շեղում պետք է հիմնավորվի։ Հայտատուները պետք է փորձեն ստանդարտացնել նմուշների ընտրության, անալիզի անցկացման, որոշման եւ այլ ռեժիմներ՝ հաշվի առնելով այդպիսի դեղապատրաստուկների հետ աշխատանքի փորձը։ Բուժման ընթացքում նմուշները պետք է միշտ վերցնել մինչեւ պատրաստուկի հերթական ներարկումը, քանի որ պլազմայում ակտիվ նյութի մնացած պարունակությունը կարող է ազդել քանակական որոշման արդյունքների վրա (ինչպես նշված է սույն գլխի 4.3 ենթաբաժնում)։ Հետազոտվող նյութի պատշաճ որակն ապահովելու համար պետք է ստեղծել նմուշների պահպանման եւ փոխադրման համապատասխան պայմաններ։

Նմուշների ընտրության հաճախությունը, ինչպես նաեւ անցկացվող անալիզների ժամկետներն ու ծավալները պետք է հիմնավորված լինեն. դրանք կախված են տվյալ դեղապատրաստուկի համար սահմանված ռիսկի աստիճանից եւ հնարավոր կլինիկական հետեւանքներից։ Ռեժիմում անհրաժեշտ է նախատեսել նմուշների կանոնավոր կերպով ընտրություն եւ պլանավորել այն այնպես, որպեսզի ժամանակավոր սերոպոզիտիվ սուբյեկտներին հնարավոր լինի տարբերելու հակամարմինների հաստատուն ձեւավորմամբ պացիենտներից։ Տրված պայմաններում պատրաստուկի ընդհանուր իմունոգենությունը որոշելու համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել թե՛ դրանց եւ թե՛ մյուսների արդյունքները։ Մասնավորապես, հատկապես մեծ նշանակություն ունի հաստատուն իմունային պատասխանը, քանի որ հակամարմինների հաստատուն ձեւավորմամբ պացիենտների մոտ կլինիկական հետեւանքների առաջացման հնարավորությունն ավելի մեծ է, որոնք էլ ազդում են արդյունավետության եւ անվտանգության վրա, մինչդեռ անցողիկ հումորալ իմունային պատասխանը կարող է հետագա հետեւանքներ չունենալ։

Քրոնիկ հիվանդությունների դեպքում երկարաժամկետ կիրառման համար նախատեսված պատրաստուկների համար կարող է պահանջվել դիտարկվող իմունային պատասխանի դինամիկայի եւ տեւողության ուսումնասիրություն։ Հետազոտողների ջանքերը պետք է ուղղված լինեն ժամանակի ընթացքում հակամարմինների բնութագրերի հնարավոր փոփոխության վերաբերյալ տվյալների հավաքմանը, օրինակ՝ հակամարմինների չչեզոքացնող ակտիվությունից անցումը չեզոքացնող ազդեցության՝ յուրաքանչյուր առանձին պացիենտի մոտ, որքանով դա հնարավոր է։ Իմունոգենության ուսումնասիրությանն ուղղված կլինիկական պլանավորման ժամանակ պետք է յուրաքանչյուր դեպքում, օրինակ՝ ռիսկի աստիճանը գնահատելիս, հաշվի առնել երկարաժամկետ կիրառման դեպքում անցանկալի իմունային պատասխանի հնարավոր հետեւանքները։ Նմուշների առավել հաճախակի ընտրություն սովորաբար տեղի է ունենում բուժման վաղ փուլերում, երբ պացիենտների մոտ նկատվում է հակամարմինների արտադրության ամենաբարձր ռիսկը։ Քանի որ երկարատեւ բուժումը մեծ հավանականությամբ հանգեցնում է իմունային պատասխանի ձեւավորման, կլինիկական հետազոտություններում անհրաժեշտ է նախատեսել նմուշների ընտրությունը նաեւ բուժման ավելի ուշ փուլերում։ Երկարատեւ անընդհատ բուժման համար նախատեսված պատրաստուկների դեպքում նախագրանցման փուլում անհրաժեշտ է իմունոգենության գնահատման մասին տվյալներն ստանալ 1 տարվա ընթացքում։ Ցանկացած շեղում պետք է ամբողջությամբ հիմնավորվի, օրինակ՝ ավելի կարճ էքսպոզիցիայով կամ ներարկման տարբեր ձեւերով պայմանավորված՝ տվյալների տարբեր ծավալներով։ Եթե նախատեսված են ներարկման տարբեր ձեւեր, դեղապատրաստուկի գրանցման հայտը ներկայացնելու փուլում հայտատուն պետք  է հիմնավորի ներարկման բոլոր ձեւերի համար իմունոգենության գնահատման նկատմամբ մոտեցումը։ Դեղապատրաստուկի հատկանիշներից եւ իմունային պատասխանի ձեւավորմամբ պայմանավորված հնարավոր ռիսկերով պայմանավորված՝ կարող է անհրաժեշտ լինել դեղապատրաստուկի բավարար թվով էքսպոզիցիայի ուսումնասիրություն։

Իմունային պատասխանի հաստատունությունը որոշելու համար պետք է, որքանով հնարավոր է, անցկացնել թերապիայի ավարտից հետո ստացված նմուշների անալիզ։ Ժամանակի ընթացքում թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ հակամարմինների պարունակությունն այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ դրանք ի սկզբանե ձեւավորվել են, կարող է նվազել, սակայն հնարավոր է նաեւ հակառակը, օրինակ, եթե դեղապատրաստուկն օժտված է իմունոդեպրեսիվ հատկություններով եւ դրա հաշվին ճնշում է իմունային պատասխանը, այդ թվում՝ իր իսկ նկատմամբ։

Հայտատուն հնարավորության դեպքում պետք է գրանցման դոսյեում ներառված բաղադրության մեջ բժիշկներին ներկայացնի ցածր արդյունավետություն ունեցող պացիենտների հետ աշխատելու հրահանգներ, ինչպես օրինակ՝ ավելացնել չափաբաժինը, կրճատել ներարկումների միջեւ ընդմիջումը կամ դադարեցնել բուժումը։

Իմունոլոգիական հետազոտությունների արդյունքները պետք է ներառել դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում։

4.5.2. Ազդեցությունը դեղապատրաստուկի ֆարմոկոկինետիկայի վրա։

Թերապեւտիկ սպիտակուցի ակտիվության հետ չկապված էպիտոպները ճանաչող հակամարմինները, որպես կանոն, առաջացնում են ավելի թույլ արտահայտված կլինիկական հետեւանքներ։ Այնուամենայնիվ, այդպիսի հակամարմինները կարող են ազդել ֆարմոկոկինետիկայի վրա եւ անուղղակի կերպով նաեւ արդյունավետության վրա։ «Էլիմինացնող» հակամարմինները կարող են լինել չեզոքացնող կամ օժտված չլինել այդպիսի ակտիվությամբ (չչեզոքացնող հակամարմիններ). դրանք կարող են արյան հոսքից թերապեւտիկ սպիտակուցը հեռացնելու հաշվին նվազեցնել արդյունավետությունը։ Որոշ դեպքերում չչեզոքացնող (կապող) հակամարմինները կարող են նույնիսկ բարձրացնել դեղապատրաստուկի արդյունավետությունը՝ ակտիվ նյութի մասամբ դուրսբերման ժամանակը երկարացնելու կամ այդ նյութի ազդեցության մեխանիզմները խթանելու շնորհիվ։ Չեզոքացնող հակամարմինները կարող են ապաակտիվացնել դեղապատրաստուկն ինչպես դրա կլիրենսը բարձրացնելու հաշվին, այնպես էլ առանց այդ մեխանիզմի կիրառման։ Անհրաժեշտության դեպքում արդյունավետության նվազումը կարող է նկարագրվել անալիզի ստրատեգիայի՝ սույն գլխի 4.3 ենթաբաժնում ներկայացված սկզբունքների համաձայն։ Ֆարմոկոկինետիկայի փոփոխությունը կարող է հակամարմինների ձեւավորման մասին հուշող վաղ նշան լինել։ Կլինիկական ծրագրին համապատասխան հետազոտություն իրականացնելիս հակամարմիններ հայտնաբերելու դեպքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել դրանց հնարավոր ազդեցությունը դեղապատրաստուկի ֆարմոկոկինետիկայի վրա (տե՛ս նաեւ Միության փաստաթուղթը թերապեւտիկ սպիտակուցների ֆարմոկոկինետիկայի կլինիկական հետազոտությունների մասին)։

4.5.3. Իմունոգեն պոտենցիալի համադրելիության գնահատման մեթոդաբանական հայեցակետերը՝ որպես համեմատական հետազոտությունների բաղադրիչ։

Արտադրական գործընթացում փոփոխությունների կատարումը կարող է ազդել դեղապատրաստուկի իմունոգենության վրա։ Գրանցված դեղապատրաստուկի արտադրական գործընթացը փոփոխելիս անցկացնում են համադրելիության փուլային հետազոտություններ (սույն կանոնների 9.1 եւ 9.2 գլուխների պահանջներին համապատասխան)։ Եթե նախնական ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումների արդյունքները վկայում են արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված դեղապատրաստուկների միջեւ տարբերությունների մասին, անհրաժեշտ է նկատի ունենալ կատարված փոփոխությունների հնարավոր հետեւանքներն անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների վրա, այդ թվում՝ ազդեցությունն իմունոգենության վրա։ Եթե նույնիսկ նախնական ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումների ժամանակ տարբերությունները չեն հայտնաբերվում, ապա անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել իմունոգենության՝ չհայտնաբերված պատճառներով պայմանավորված փոփոխությանը։ Իմունոգենության փորձարկումների ծավալը դրանց անհրաժեշտության դեպքում պետք է որոշվի ռիսկերի վերլուծության հիման վրա՝ հաշվի առնելով դիտարկվող տարբերությունների բնույթը, հիվանդության կլինիկական բնութագրի վրա հնարավոր ազդեցությունը, ինչպես նաեւ տվյալ դեղապատրաստուկի մշակման ընթացքում եւ այդ դասի դեղապատրաստուկների համար արդեն ձեռք բերված փորձը։ Պացիենտների համապատասխան կատեգորիայի ընտրությունը պետք է կատարել այնպես, որպեսզի հնարավոր լինի լավագույնս հայտնաբերել բոլոր տարբերությունները՝ չսահմանափակվելով միայն իմունոգենության ցուցանիշների գնահատմամբ։ Այդպիսի համեմատություններ կատարելու նպատակով հայտատուները պետք է ջանքեր գործադրեն՝ պացիենտների համասեռ եւ կլինիկապես համապատասխանող պոպուլյացիան ընտրելու համար։ Հաշվի առնելով ընկալունակության ակնկալվող տարբերությունները՝ իմունոգենության՝ առողջ կամավորներից ստացված տվյալները համապատասխան այլընտրանք չեն։ Հաստատելու համար այն, որ արտադրական գործընթացի փոփոխությունը չի ազդել արդյունավետության եւ անվտանգության վրա, դեղապատրաստուկների մեծամասնության իմունոգենությունն ուսումնասիրվում է նախկինում բուժում չստացած պացիենտների կլինիկական հետազոտության շրջանակներում։ Գերադասելի է, որ իմունոգենության՝ որպես կլինիկական հետազոտության մասի գնահատումը համադրելիության ուսումնասիրության ժամանակ անցկացվի մինչեւ արտադրական գործընթացը եւ դրանից հետո ստացված դեղապատրաստուկի ուղղակի համեմատության միջոցով։ Անհրաժեշտ է օգտագործել վերլուծական նույն մեթոդիկաները։

Արտադրական գործընթացի փոփոխության արդյունքում իմունոգենության փոփոխությունները կարող են պահանջել հատուկ ստրատեգիա եւ ռիսկերի կառավարմանն ուղղված պլանի թարմացում (սույն գլխի 4.6 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան)։ Հազվագյուտ իմունամիջնորդավորված անցանկալի երեւույթների առաջացման ռիսկի առկայության դեպքում դրանք կարելի է գնահատել պատրաստուկի կիրառման հետգրանցումային փուլում փոփոխություններ մտցնելուց հետո։

4.5.4. Իմունոգենությունը երեխաների մոտ։

Թերապեւտիկ սպիտակուցները կիրառվում են երեխաների շրջանում։ Հայտնի է, որ երեխայի իմունային պատասխանը տարբերվում է մեծահասակի իմունային պատասխանից։

Երեխաների համար պատրաստուկի ուսումնասիրության ժամանակ պետք է մանրամասն ընտրվի եւ հիմնավորվի դոզավորման ռեժիմն ու բուժման տակտիկան։ Հետազոտությունների արդյունքները հնարավորության դեպքում պետք է վերլուծել ըստ տարիքային խմբերի, իսկ իմունոգենության վերաբերյալ տվյալները պետք է գնահատել եւ ներկայացնել յուրաքանչյուր տարիքային խմբի համար առանձին, ինչը թույլ կտա հայտնաբերել պոտենցիալ խոցելի խմբերը։

Փոխարինող թերապիայի համար ռեկոմբինանտ տեխնոլոգիաները թույլ են տվել մշակել սպիտակուցներ, որոնք կիրառվում են գենետիկական խախտումների դեպքում։ Այդպիսի դեղապատրաստուկների կլինիկական հետազոտությունների առավել հնարավոր սուբյեկտներ են երեխաները, որոնց մոտ հակամարմինների առաջացման ռիսկը բարձր է։

4.6. Ռիսկերի կառավարման պլանը

Գրանցման դոսյեի կազմում պետք է ներառվի ռիսկերի կառավարման պլանը՝ Միության՝ դեղամիջոցների շրջանառությունը կարգավորող իրավունքին, դեղազգոնությանը վերաբերող հանձնարարականներին, այդ թվում՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան։ Իմունոգենության վերաբերյալ հարցերը միշտ պետք է ռիսկերի կառավարման պլանի (այսուհետ՝ ՌԿՊ) ուսումնասիրության առարկա լինեն՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի մշակման ժամանակ ի հայտ եկած բոլոր ռիսկերը, ինչպես նաեւ պացիենտների մոտ անցանկալի իմունային պատասխանի պոտենցիալ ռիսկերն ու հետեւանքները։ Ռիսկերի նկարագրությունը եւ ռիսկերի նվազեցմանն ուղղված գործունեությունը պետք է համապատասխանեն սույն գլխում շարադրված սկզբունքներին։ Պետք է ընդգծել, որ իմունոգենության գնահատումը հիմնվում է միջդիսցիպլինար մոտեցման վրա եւ պահանջում է որակի, նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտության հարցերով զբաղվող մասնագետների պարտադիր մասնակցությունը։

Իմունոգենության մասին այն տվյալների ծավալը, որոնք կարող են ստացվել կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի մշակման կլինիկական ծրագրի ընթացքում մինչեւ դրա գրանցումը, կախված է սպիտակուցի իմունոգեն պոտենցիալով եւ հիվանդության տարածվածությամբ պայմանավորված երեւույթների առաջացման հաճախությունից։ Այսպիսով, գրանցումից հետո կարող է պահանջվել իմունոգենության հետագա համակարգված ուսումնասիրություն, ինչն անհրաժեշտ է արտացոլել ռիսկերի կառավարման պլանում։

Իմունոգենության վերաբերյալ տվյալների ծավալը, որը պետք է հավաքել հետգրանցումային փուլում, կախված է տարբեր գործոններից՝ ներառյալ

հիվանդությամբ միջնորդավորված գործոնները, ինչպիսիք տարածվածությունը, պացիենտների ընկալունակությունը, բուժման այլընտրանքային ձեւերի հասանելիությունը, բուժման տեւողությունն են եւ այլն.

իմունոգենության վերաբերյալ մինչեւ գրանցումն ստացված տվյալները՝ ներառյալ ազդեցությունն արդյունավետության ու անվտանգության վրա.

անալոգային սպիտակուցների կամ այդ դասի անդամների կիրառման փորձի մասին տվյալները՝ իմունոգենության դրսեւորումների գնահատականով՝ ներառյալ արտադրական անալոգային արտադրական գործընթացների միջոցով ստացված սպիտակուցները.

իմունային ռեակցիաների լրջությունը։

Սակայն կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացված սպիտակուցները պետք է դիտարկել անհատական կերպով, եւ, հետեւաբար, նման սպիտակուցների հիման վրա ստացված տվյալների արտարկման հնարավորությունը կարող է օգտագործվել սահմանափակ կերպով եւ միայն ամբողջական հիմնավորմամբ։

Հետագայում իմունոգենությունը կարելի է ուսումնասիրել հետգրանցումային փուլում, օրինակ՝ հնարավոր անցանկալի իմունամիջնորդավորված երեւույթների (ներառյալ արդյունավետության նվազեցման) մասին տվյալների ուժեղացված հավաքագրման միջոցով կամ ֆարմակոէպիդեմիոլոգիական հետազոտությունների ժամանակ։

Քանի որ հետգրանցումային փուլում նմուշների համակարգված ընտրությունը դժվար է, անհրաժեշտ է կարողանալ հայտնաբերել հնարավոր անցանկալի իմունային ռեակցիաները՝ անվտանգության եւ արդյունավետության (բացակայության) մասին վկայող կասկածելի ազդանշանների հիման վրա։ Տվյալ հանգամանքը պահանջում է, որ այդպիսի երեւույթների գնահատումը նախօրոք արտացոլվի ՌԿՊ-ում։ Գրանցման հավաստագիր ունեցող անձը պետք է մշակի իմունային պատասխանի հետ կապված կասկածելի դեպքերի մանրամասն քննության ստանդարտացված ալգորիթմ՝ ներառյալ հակամարմինների առաջացումը հաստատող մեթոդները։

Ռիսկերի կառավարման պլանը պետք է ներառի հետեւյալը՝

ռիսկերի իդենտիֆիկացումը եւ նկարագրությունը (օրինակ՝ դեպքերի նկարագրությունը, հակամարմինների քանակական որոշման մեթոդիկաները).

ռիսկերի մոնիթորինգ (օրինակ՝ ռիսկի եւ դեղապատրաստուկի միջեւ փոխկապվածությունը հայտնաբերող հատուկ մոդելները).

ռիսկերի նվազեցման եւ ռիսկերի թուլացման ստրատեգիաները (օրինակ՝ անհրաժեշտության դեպքում միայն ներերակային ներարկման կիրառումը, ռիսկը հայտնաբերելու դեպքում ձեռնարկվող միջոցառումները եւ այլն).

ռիսկերի մասին ծանուցումը (օրինակ՝ բժիշկներին եւ պացիենտներին ռիսկերի նվազեցման ու թուլացման միջոցների մասին տեղեկացումը, բժիշկների շրջանում հակամարմինների հայտնաբերման համար իրականացվող վերլուծական համակարգերի եւ սպեցիֆիկ մեթոդների մասին տեղեկությունների տարածումը).

ռիսկերի արդյունավետ նվազեցումն ապահովելու համար անհրաժեշտ միջոցառումների մոնիթորինգ։

Հայտատուները պետք է հաշվի առնեն իմունոգենության վերաբերյալ ստացված նոր տվյալները՝ ձեռնարկելով համապատասխան միջոցներ, օրինակ՝ իմունոգենության վերաբերյալ տեղեկությունները դեղապատրաստուկի մասին տեղեկությունների մեջ ներառելով, ՌԿՊ-ն թարմացնելով եւ ռիսկի նվազեցմանն ուղղված այլ միջոցառումներ ձեռնարկելով (օրինակ՝ կրթական ծրագրեր եւ այլն)։ Հետգրանցումային փուլում իմունոգենության գնահատման պլանավորման ժամանակ մեծ մասամբ կիրառվում են սույն գլխի ցուցումները։

Արտադրական գործընթացի փոփոխության դեպքում դեղապատրաստուկի իմունոգեն պոտենցիալի վրա այդպիսի փոփոխության ազդեցության հետեւանքները պետք է ներկայացվեն ՌԿՊ-ում։

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 1

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 11-րդ գլխի

**ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ**

**մեթոդների բնութագրմանը եւ իմունոգենության գնահատմանը ներկայացվող**

I. Հակամարմինների քանակական որոշման տարատեսակները

1. Սկրինինգի մեթոդները

Նմուշների մեծ թվի նկատմամբ սկրինինգի համար պահանջվում են բարձր արտադրողականության վերլուծական մեթոդիկաներ՝ ավտոմատացման բարձր աստիճանով։ Այդ մեթոդների շարքին են դասվում իմունոլոգիական մեթոդները, ինչպես նաեւ ռադիոիմունոպրեցիպիտացիան եւ մակերեսային պլազմային ռեզոնանսը։ Դրանք բոլորն ուղղված են հակածինների եւ հակամարմինների միջեւ փոխազդեցությունը (կապումը) հայտնաբերելուն, սակայն հիմնված են տարբեր գիտական (տեխնիկական) սկզբունքների վրա։

Անալիզի իմունոլոգիական տեսակները մեթոդիկաների մի մեծ խումբ են եւ հիմնված են հայտնաբերման տարբեր միջոցների եւ համակարգերի վրա։ Դրանց շարքին են դասվում վերլուծական մեթոդիկաները, որոնք հայտնաբերում են ուղղակի կապումը, կապող մեթոդիկաները, բռնող մեթոդիկաները (սենդվիչ-անալիզ) եւ մրցակցային իմունոլոգիական անալիզները, որոնք հիմնված են հայտնաբերման ռադիոլիգանդային, ֆերմենտային, ֆլուորեսցենտային, քիմիլյումինեսցենտային եւ էլեկտրաքիմիական-լյումինեսցենտային համակարգերի վրա։

2. Հակամարմինների առկայությունը հաստատող մեթոդները

Այդ նպատակով կարելի է օգտագործել վերլուծական տարբեր մեթոդիկաներ, որոնց դեպքում սկրինինգի մեթոդների համեմատությամբ անալիզի ենթակա նմուշների ավելի քիչ թվով պայմանավորված՝ արտադրողականությունը մեծ նշանակություն չունի։ Սպեցիֆիկությունը հաստատելու համար անհրաժեշտ է ներառել գնահատումը թույլ տվող մեթոդիկաներ։ Օրինակ, կապող մեթոդիկաների հետ աշխատանքն սկսելուց առաջ նմուշի մեջ չափից մեծ քանակությամբ հակածին ավելացնելը հանգեցնում է հակամարմինների կլանման, եւ դրա հետեւանքով նվազում է իսկական սերոպոզիտիվ նմուշների դրական ազդանշանների հաճախականությունը։ Որպես անալիզի ենթարկվող նյութ իմունոգլոբուլինների հայտնաբերումը որոշ վերլուծական մեթոդիկաներում, օրինակ՝ հակաիմունոգլոբուլինային ռեակտիվների օգտագործմամբ, կարող է օգնել հայտնաբերելու իսկական սերոպոզիտիվ նմուշները։

Որոշ բարդ դեպքերում խորհուրդ է տրվում օգտագործել սկրինինգի մեթոդներում օգտագործվող սկզբունքներից տարբեր գիտական (տեխնիկական) սկզբունքների վրա հիմնված վերլուծական մեթոդիկաներ։ Բացի այդ, պետք է հաշվի առնել օգտագործվող մեթոդիկաների բնութագրերի տարբերությունները, օրինակ՝ դրանց զգայունության տարբեր աստիճանները։

3. Հակամարմինների սպեցիֆիկության աստիճանավորման մեթոդները

Հայտնաբերված հակամարմինների սպեցիֆիկության դիֆերենցման համար օգտագործվում են վերլուծական իմունոլոգիական մեթոդները, ինչպիսիք իմունոբլոտինգը եւ ռադիոիմունոպրեցիպիտացիան են ։

4. Չեզոքացնող ակտիվության որոշման մեթոդները

Կախված դեղապատրաստուկի հատկություններից՝ հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը որոշելու համար կարող են օգտագործվել քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդները՝ ներառյալ ֆունկցիոնալ մեթոդները։

Սովորաբար անալիզի համար ընտրում են կենսաբանական դեղապատրաստուկի որոշակի կոնցենտրացիա, իսկ դրա նոսրացված տարբերակներն օգտագործում են հակամարմինների կոնցենտրացիայի նվազեցման դեպքում ճնշող ներգործության գնահատման համար։ Դա թույլ է տալիս որոշել չեզոքացնող դեղաչափը եւ հաշվարկել յուրաքանչյուր նմուշի համար հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունը (տիտրը)։

5. Բջջային իմունային պատասխանի գնահատման մեթոդները

Կենսաբանական դեղապատրաստուկով պայմանավորված բջջային իմունային պատասխանի գնահատման ստրատեգիան, որպես կանոն, ավելի բարդ է հումորալ պատասխանի գնահատման ստրատեգիայի համեմատ։ Եթե այդպիսի փորձարկումներն անհրաժեշտ են, ապա պետք է յուրաքանչյուր առանձին դեպքի համար մշակել եւ ընտրել անհատական մեթոդ։ Շատ դեպքերում IgG-ի մասնակցությամբ արդյունավետ պատասխանի ձեւավորումը պայմանավորված է հակածին-սպեցիֆիկ T-հելփերի մասնակցությամբ։

Բջջային իմունային պատասխանի հայտնաբերման (գնահատման) համար օգտագործվող քանակական որոշման մեթոդների օրինակներ են T-բջիջների խթանումը (պրոլիֆերացիան) որոշող մեթոդները, ինչպես նաեւ ցիտոկինների արտադրության (արտազատման) գնահատման մեթոդները (օրինակ՝ IL-2, IL-4, ինտերֆերոն-գամմա)։ Դա ենթադրում է Т-բջիջների օգտագործումը, իսկ երբեմն նաեւ Т-բջիջների՝ այլ պոպուլյացիաների բջիջների՝ օրինակ՝ դենդրիտային բջիջների հետ համատեղ կուլտիվացումը։ Այդ նպատակներով սովորաբար օգտագործվում է իմունաֆերմենտային հետքերի մեթոդը (Elispot) եւ հոսանուտ ցիտոմետրիան։ Որոշ դեպքերում օգտագործվում է բջիջներով միջնորդավորված ցիտոտոքսիկության անալիզը։

Երբեմն անհրաժեշտ է լինում օգտագործել ավելի մանրամասն հետազոտություններ, որոնք ներառում են բջջային իմունային պատասխանի գնահատումը։ Հիշողության B-բջիջների (որոշ դեպքերում հիշողության T-բջիջների) ուսումնասիրությունը կարող է օգտակար տեղեկություններ տալ իմունային պատասխանի բնույթի մասին. հետազոտության արդյունքները կարող են ունենալ նաեւ պրոգնոստիկ արժեք՝ ուսումնասիրվող դեղապատրաստուկի հնարավոր իմունոգենության առումով։ Այդ նպատակով կարող են անցկացվել հետազոտություններ՝ պեպտիդների կամ սպիտակուցների օգտագործմամբ (անալիզի տեսակից եւ դրա նպատակներից կախված) եւ կարող է օգտագործվել իմունաֆերմենտային հետքերի մեթոդը։ Այլ դեպքերում կարող են օգտակար լինել բջջային իմունիտետի ավելի բարդ հետազոտությունները, օրինակ՝ կարգավորող  T-բջիջների ուսումնասիրությունը։ Նպատակներով եւ խնդիրներով պայմանավորված՝ այդպիսի հետազոտությունների անհրաժեշտությունը պետք է ուսումնասիրվի անհատական հիմունքով։

II. Վերլուծական մեթոդների բնութագրերը

Փորձարկումների ընտրությունը, օպտիմալացումը եւ դրանց արդյունքների վերլուծությունը պետք է կատարվի առաջադրված խնդիրներին համապատասխան։ Մեթոդների բնութագրերի կարեւորությունը եւ դրանց համար սահմանված պահանջները (դրանցից մի քանիսի ցանկը ներկայացված է վերեւում՝ «Սկրինինգի մեթոդները» ենթաբաժնում) կախված են օգտագործվող մեթոդիկայից։ Օրինակ, մեթոդի բարձր զգայունության անհրաժեշտությունը կարող է բացակայել, եթե այն չի օգտագործվում որոշակի կենսաբանական դեղապատրաստուկով բուժման ի պատասխան արտադրված հակամարմինների պարունակությունը որոշելու համար։ Աննպատակահարմար է մշակել եւ օգտագործել բարձր զգայունության մեթոդներ այդպիսի հակամարմիններ հայտնաբերելու համար, հատկապես եթե մեթոդի զգայունությունը ձեռք է բերվում ի վնաս այլ կարեւոր բնութագրերի, ինչպիսիք են, օրինակ, սպեցիֆիկությունը, կայունությունը։

Բոլոր պահանջներին համապատասխանող ամենապարզ մեթոդի ընտրությունը խելամիտ մոտեցում է՝ հատկապես բարձր արտադրողականության մեծ կարեւորության դեպքում, օրինակ՝ սկրինինգի ժամանակ։ Այնուամենայնիվ, պետք է ուշադիր հետեւել, որ դա բացասաբար չազդի իմունոգենության գնահատման մյուս փուլերի վրա։ Օրինակ, պլանշետի խորշերի մակերեսին իմոբիլիզացված (անշարժացված) հակածինի օգտագործմամբ ուղղակի իմունաֆերմենտային անալիզն (ԻՖԱ) փորձարկման ամենապարզ տեսակն է, սակայն բնութագրվում է կեղծ դրական արդյունքների մեծ թվով։ Բացի դրանից, այդ մեթոդների համար բնորոշ է ցածր աֆինություն ունեցող հակածիններ կամ դրանց որոշակի իզոտոպներ կամ ենթադասեր պարունակող նմուշների օգտագործման դեպքում կեղծ բացասական արդյունքների բարձր հաճախականությունը։ Վերոնշյալ խնդիրներից խուսափելու համար անհրաժեշտ է ընտրել անալիզի առավել համապատասխան մեթոդ, օրինակ՝ «կապող» մեթոդները, էլեկտրաքիմիլյումինեսցենտությունը կամ մակերեսային պլազմոնային ռեզոնանսը։ Կարող են հանդիպել սկրինինգային մեթոդի՝ էպիտոպների քողարկմամբ պայմանավորված կեղծ բացասական արդյունքներ։ Դրանից խուսափելու համար պետք է առաջնորդվել համապատասխան ստրատեգիայով, օրինակ՝ օգտագործել այնպիսի մեթոդներ, որոնք կատարելու ժամանակ որոշակի էպիտոպների սպեցիֆիկ քողարկումն անհնար է։

III. Ստանդարտացումը, ստանդարտ նյութերը, լավ բնութագրված ստուգիչների եւ մեթոդիկաների վալիդացումը

Մեթոդիկաների բոլոր տեսակների համար անհրաժեշտ են ստանդարտ սերոպոզիտիվ նմուշներ (նյութեր, ստուգիչներ)։ Դրանք օգտագործվում են մեթոդիկայի պատասխանի հաստատման եւ դրա ստուգաճշտման (աստիճանավորման) համար։ Հնարավորության դեպքում դրանք պետք է լինեն մարդու արյան՝ հակածինների բարձր պարունակությամբ բավարար քանակությամբ ստացված դեղապատրաստուկներ՝ երկարատեւ օգտագործման համար։ Դրանց հատկանիշները պետք է լավ բնութագրված լինեն. այդպիսի նյութերը պահպանվում են պատշաճ պայմաններում (լիոֆիլիզատների ձեւով կամ համապատասխան ջերմաստիճաններում սառեցված վիճակում)։ Չեզոքացնող ակտիվությունը որոշելուն ուղղված քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդների համար ստանդարտ պատրաստուկները պետք է ունենան չեզոքացնող բարձր ունակություն, սակայն վալիդացում անցկացնելու համար անհրաժեշտ է ունենալ չեզոքացնող ակտիվությամբ չօժտված հակամարմինների պատրաստուկներ։

Մի շարք դեպքերում անհրաժեշտ ստանդարտ պատրաստուկները նախապատրաստելու համար մարդու պլազմայի քանակությունը կարող է չբավարարել։ Այդ դեպքում տվյալ դոնորի առանձնահատկություններով պայմանավորված խնդիրներից խուսափել թույլ տվող լավագույն մոտեցումը նմուշների միացումն է։ Երբեմն մարդու պլազմայի ծավալը կարող է ոչ միայն չբավականացնել միացման համար, այլ պլազման կարող է ընդհանրապես բացակայել, օրինակ՝ մշակման վաղ փուլում. այդ դեպքերում միակ հնարավոր լուծումը կենդանիների պլազմայի օգտագործումն է։ Ընդ որում, անհրաժեշտ է կենդանիների տեսակների մանրամասն ընտրություն, իսկ այդպիսի պլազմայի կիրառումը կրում է սահմանափակ բնույթ՝ մարդու արյունից ստացված ստանդարտ պատրաստուկների համեմատ։ Օրինակ, իմունաքիմիական անալիզները, որոնք ներառում են հակամարմինների օգտագործումը մարդու իմունոգլոբինի համար, կարող են սխալ արդյունքներ տալ մարդուն չպատկանող հակամարմինների հետ ինկուբացիայի դեպքում, իսկ հետազոտությունների արդյունքները կարող են տարբերվել մարդու պլազմայում պարունակվող՝ մարդու հակամարմինների ուսումնասիրության արդյունքում ստացված արդյունքներից: Կառուցվածքի անհամասեռությամբ, ստանդարտ նմուշներում եւ փորձանմուշներում պարունակվող իմունոգլոբինների սպեցիֆիկությամբ եւ ավիդությամբ պայմանավորված՝ անալիզի իմունոլոգիական մեթոդների ստուգաճշտումը (աստիճանավորումը) բարդ խնդիր է: Սրանով է պայմանավորված փորձարկվող նմուշների եւ ստանդարտ նյութերի ուղղակի համեմատություն կատարելու բարդությունն ու անհնարինությունը՝ հատկապես ըստ դրանց զանգվածի: Անալիզի այդպիսի մեթոդների ստուգաճշտումն այս պատճառով պետք է իրականացվի լավ նկարագրված, ընդունելի եւ հիմնավորված մոտեցումների օգտագործմամբ: Միջոցներից մեկը կարող է լինել անալիզի իմունոլոգիական մեթոդների արդյունքները ներկայացնելը դրա արժեքի հաշվարկման ստանդարտ ընթացակարգերի վրա հիմնված տիտրի ձեւով: Մեկ այլ միջոց է փորձարկվող նմուշներում հակամարմինների հարաբերական կոնցենտրացիայի եւ դրական վերահսկողության հաշվարկումը:

Հակամարմինների չեզոքացնող ունակության գնահատման համար օգտագործվող՝ անալիզի կենսաբանական մեթոդները պետք է ստուգաճշտել միջազգային ստանդարտ նմուշների (ստանդարտ պատրաստուկների) միջոցով (առկայության դեպքում): Սա թույլ է տալիս արտահայտել դեղապատրաստուկի (արյան պատրաստուկի) կենսաբանական ակտիվության միավորներում չեզոքացնող ակտիվությունը եւ անհրաժեշտ տեղեկություններ ստանալ՝ վերլուծական մեթոդների վալիդացման համար: Նշված ստանդարտների անհասանելիության դեպքում անհրաժեշտ է մշակել սեփական պատրաստուկները: Շատ դեպքերում խորհուրդ է տրվում նմուշների չեզոքացնող ունակությունն արտահայտել ըստ դրանց ծավալի, որն անհրաժեշտ է պատրաստուկի մշտական կենսաբանական ակտիվության չեզոքացման համար, օրինակ՝ պլազմայի միլիլիտրերում կամ կենսաբանական պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության նախապես տրված միավորներում: Մյուս դեպքերում թույլ է տրվում օգտագործել նմուշների նոսրացված տարբերակը (տիտր), որն անհրաժեշտ է պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության չեզոքացման համար: Նաեւ խորհուրդ է տրվում ունենալ հակամարմինների տարբեր քանակությամբ ստանդարտ նյութեր եւ տարբեր հատկանիշներով հակամարմիններ, որոնք կարելի է օգտագործել բնութագրերի որոշման եւ վերլուծական մեթոդների վալիդացման համար, եւ որոնք կարող են ծառայել որպես դրանց ֆունկցիոնալիության ցուցանիշներ: Հնարավորության դեպքում դրանք պետք է ներառեն հակամարմինների ցածր պարունակությամբ (հայտնաբերելու ամենացածր սահմանին մոտ) 1 կամ ավելի պատրաստուկներ եւ ցածր ավիդությամբ հակամարմինների պատրաստուկներ:

Վերլուծական մեթոդիկայի սկզբնական պարամետրերի որոշման, բնութագրերի որոշման եւ վալիդացման համար անհրաժեշտ են բացասական ստանդարտ նմուշներ եւ դրանց ստուգիչները: Առողջ սուբյեկտի մոտ վերլուծական մեթոդիկայի սկզբնական պարամետրերը կարելի է հեշտությամբ որոշել՝ այդպիսի բավարար թվով սուբյեկտներից ստացված նմուշների անալիզի արդյունքների որոշման եւ վիճակագրական տեսանկյունից վստահելի սկզբնական արժեքներն ստանալու համար դրանք անալիզի ենթարկելու միջոցով: Սակայն այդ միջոցը կարող է թույլ տալ բնութագրել վերլուծական մեթոդիկայի սկզբնական պարամետրերը պացիենտներից ստացված նմուշների անալիզի ժամանակ, այդ պատճառով այդպիսի պարամետրերը պետք է որոշել առանձին՝ պացիենտներից մինչեւ բուժումն սկսելն ստացված կամ համապատասխանող այլ սուբյեկտներից ստացված նմուշների օգտագործմամբ: Ինչպես էլ դա արվի, որոշ սուբյեկտերի (պացիենտների) նմուշներում կարող են պարունակվել դեռեւս մինչեւ բուժումն սկսելն արտադրված հակամարմիններ կամ այլ նյութեր, որոնք կարող են նշանակալիորեն սխալ արդյունքներ տալ, այդ պատճառով բուժումն սկսելուց հետո ստացված արդյունքների ճիշտ մեկնաբանությունն ապահովելու համար անհրաժեշտ է անցկացնել պացիենտների սկրինինգ:

Անհրաժեշտ է սահմանել պահանջները եւ ընտրել անալիզում օգտագործվող առնվազն կարեւորագույն ռեակտիվների ընդունելի սպեցիֆիկությունները:

IV. Արդյունքների մեկնաբանումը

Անհրաժեշտ է սահմանել սերոպոզիտիվ եւ սերոնեգատիվ նմուշների բաժանման հստակ չափորոշիչները, ինչպես նաեւ դրական արդյունքի հաստատման չափորոշիչները: Այս խնդրի լուծման մոտեցումները կարող են տարբեր լինել՝ կախված մեթոդից եւ այլ գործոններից, որոնք պահանջում են պատշաճ հիմնավորում: Իմունաբանական մեթոդների կատարման ժամանակ դրական արդյունքի ընդունման չափորոշչի սահմանման ընդհանուր միջոց է սկզբնական պարամետրերի սահմանումը: Այդ չափորոշիչը սահմանելու համար խորհուրդ է տրվում օգտագործել վիճակագրական մեթոդները: Մյուս կողմից, թույլ է տրվում օգտագործել իրական տվյալները (օրինակ՝ սկզբնական պարամետրերի ուսումնասիրության ժամանակ սահմանված արժեքի կրկնապատիկը)՝ որպես նվազագույն դրական արժեք:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 2

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնների 11-րդ գլխի

ՕՐԻՆԱԿ

հակամարմինների բացահայտման ռազմավարության եւ բնութագրի



Որոշակի ժամանակավոր կետերում պացիենտներից նմուշներ վերցնելը

«+» նմուշներն անջատվում են

Սկրինինգ

«+» նմուշներ

Հաստատող անալիզ

Կենսաբանական անալիզ

Հաստատված «+» նմուշներ

Հատկությունների սահմանում

Բնութագրված հակամարմինների եւ կենսաբանական պատրաստուկի նկատմամբ կլինիկական պատասխանի միջ եւ հարաբերակցության գնահատում

Կլինիկական մարկերների քանակական որոշում եւ պացիենտների մոտ կլինիկական պատասխանի գնահատում

«-»-բացասական
 «+»-դրական

Գլուխ 12. Կլինիկական պրակտիկայում in vivo կիրառման համար նախատեսված մոնոկլոնալ հակամարմինների պատրաստուկների իմունոգենության գնահատում

Սույն գլխում քննարկվում են հարցեր, որոնք կապված են կլինիկական պրակտիկայում կիրառման համար նախատեսված մոնոկլոնալ հակամարմինների (այսուհետ՝ ՄՀ) պատրաստուկների անցանկալի իմունոգենության դրսեւորման հետ: Դրանցից են ՄՀ-ի իմունոգենության վրա ազդող գործոնները, իմունոգենության կլինիկական հետեւանքները, վերլուծական խնդիրները, մոնոկլոնալ հակամարմինների նկատմամբ չեզոքացնող հակամարմինների գնահատումը եւ ՄՀ-ի իմունոգենության անալիզի՝ ռիսկերի վրա հիմնված մոտեցման հետ կապված հարցերը:

1. Նախաբան

Անցանկալի իմունոգենության դրսեւորումը պացիենտներին կենսաբանական դեղապատրաստուկներով բուժելիս կարող է նշանակալից խնդիր լինել: Կենսատեխնոլոգիայի կիրառմամբ ստացված սպիտակուցների հիմքով դեղապատրաստուկների իմունոգենության գնահատման վերաբերյալ առաջարկությունները ներկայացված են նաեւ ՄՀ-ի դեղապատրաստուկների նկատմամբ կիրառելի՝ սույն կանոնների 11-րդ գլխում: Չնայած նրան, որ ՄՀ-ի իմունոգենության մի շարք ասպեկտներ չեն տարբերվում մյուս թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունոգենության ասպեկտներից, դրանցից մի քանիսի վերաբերյալ առավել մանրամասն քննարկում է պահանջվում: Չի ակնկալվում մոնոկլոնալ հակամարմիններով այնպիսի հակամարմինների ինդուկցիա, որոնք խաչաձեւ կփոխազդեին եւ կչեզոքացնեին էնդոգեն հակամարմինները (ինչպես օրինակ՝ էրիթրոպոետինների դեպքում), քանի որ դրանք չեն կիրառվում որպես տեղակալման թերապիա: Ամենից հաճախ ՄՀ-ի դեղապատրաստուկները թերապեւտիկ կամ ախտորոշման այլընտրանքի առկայության դեպքում կիրառվում են որպես թերապեւտիկ կամ ախտորոշման միջոցներ: Այնուամենայնիվ, իմունոգենության որոշ առանձնահատուկ ասպեկտներ բացառապես կամ առավելապես բնորոշ են ՄՀ-ի պատրաստուկներին կամ մոդիֆիկացված ՄՀ-ի հիմքով նոր պատրաստուկներին (օրինակ՝ Fab-ֆրագմենտներ, scFv-միաշղթա Fv-ֆրագմենտներ, նանոմարմիններ, մինիհակամարմիններ), որոնք քննարկվում են սույն գլխում:

ՄՀ-ի պատրաստուկները կենսաբանական դեղապատրաստուկների նշանակալից եւ շատ կարեւոր ենթախումբ են: Հիվանդությունների բուժման ժամանակ ՄՀ-ի օգտագործման ցուցումների շրջանակը շատ լայն է: ՄՀ-ի պատրաստուկներից շատերի օգտագործումն ուղեկցվում է անցանկալի իմունոգենության դրսեւորումներով, որոշ դեպքերում դա հանգեցնում է ոչ լիարժեք կլինիկական պատասխանի կամ հազվագյուտ լուրջ անցանկալի ռեակցիաների զարգացման, որոնց համար պահանջվում է կլինիկական միջամտություն: Ըստ տարբեր օգտագործման ցուցումների մշակվող եւ գրանցված ՄՀ-ի՝ պատրաստուկների լայն շրջանակը խոչընդոտում է բոլոր դեպքերի համար կիրառելի մասնավոր առաջարկությունների կազմումը:

2. Կիրառության ոլորտը

Ընդհանուր սկզբունքները վերաբերում են ռեցիպիենտներին թերապեւտիկ կամ in vitro ախտորոշիչ ՄՀ ներարկելուց հետո նրանց մոտ անցանկալի իմունային պատասխանի համակարգված գնահատում մշակելուն եւ անցկացնելուն: Պահանջները վերաբերում են ՄՀ-ի պատրաստուկներին, դրանց ածանցյալներին (օրինակ՝ Fab ֆրագմենտներ, ScFv, նանոմարմիններ, մինիհակամարմիններ) եւ արգասիքներին, որոնք պարունակում են ՄՀ-ի բաղադրիչներ (օրինակ՝ կոնյուգատներ, Fc-կապված հիբրիդ սպիտակուցներ):

Սույն գլխում քննարկվում են որակի հիմնական ասպեկտները եւ կլինիկական դրսեւորումները, որոնք կարեւոր նշանակություն ունեն հայտարարված հստակ օգտագործման ցուցումներ ունեցող ՄՀ-ի որոշակի պատրաստուկի օգտագործմանը պացիենտների մոտ անցանկալի իմունային պատասխանի զարգացման ռիսկի բացահայտման եւ գնահատման խնդիրները համարժեք լուծելու հարցում:

Սույն գլխում ներկայացված դրույթները կիրառվում են մշակման եզրափակիչ փուլում՝ մասնավորապես գրանցման մասին հայտի ներկայացման փուլում գտնվող պատրաստուկների նկատմամբ, մինչդեռ մի շարք դրույթներ կիրառվում են նաեւ ՄՀ-ի պատրաստուկների մշակման ավելի վաղ փուլերի նկատմամբ:

3. Ընդհանուր դրույթներ

Սույն գլուխը պետք է դիտարկվի սույն կանոնների մյուս գլուխների եւ Միության իրավունքում ներառված համապատասխան այլ ակտերի հետ միասին:

4. Մոնոկլոնալ հակամարմինների իմունոգենության գնահատման ժամանակ կիրառվող սկրինինգային եւ հաստատող հետազոտությունների խնդիրները

4.1. Հակամարմինների հայտնաբերման վերլուծական մեթոդները

ՄՀ-ի պատրաստուկների դեպքում հակամարմինների պարունակությունը որոշելու համար կարող է օգտագործվել քանակական որոշման իմունոլոգիական մեթոդների ցանկացած ձեւաչափ: Դրա հետ մեկտեղ, ՄՀ-ի դեպքում հակամարմինների հայտնաբերման համար օգտագործվող՝ քանակական որոշման մեթոդներն ավելի հաճախ դժվարություններ են առաջացնում, համարվում են ավելի բարդ եւ երբեմն տեխնիկապես դժվար իրականացվող: Քանակական որոշման մի շարք ստանդարտ ձեւաչափեր ներառում են իմունոգլոբուլինային ռեագենտների, այդ թվում՝ «A» պրոտեինի կամ «G» պրոտեինի, իմունոգլոբուլինների նկատմամբ հակամարմինների կիրառում, սակայն դրանք կիրառելի չեն ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների հայտնաբերման համար, քանի որ հաճախ կապվում են հենց պատրաստուկի հետ: Այդ կերպ, հասարակ մեթոդները, օրինակ՝ ԻՖԱ-ն կամ ռադիոիմունային պրեցիպիտացիան, կիրառելի չեն ՄՀ-ի համար, եթե միայն դրանք չեն հարմարեցվել նշված դժվարությունը հաղթահարելուն: Այս առնչությամբ անհրաժեշտ է մշակել ՄՀ-ն որոշելու այլ մոտեցումներ: Ընդհանուր մոտեցումը «կապող» ձեւաչափի կիրառումն է, օրինակ, ԻՖԱ-ի կամ էլեկտրոքիմիա-լյումինէսցենցիաների (այսուհետ՝ ԷՔԼ) համար, որոնց համար հակաիմունոգլոբուլինային ռեակտիվներ չեն պահանջվում եւ հետեւաբար, դրանք կարող են ուղղակիորեն կիրառվել ՄՀ-ով հետազոտություններում: Որոշ դեպքերում այդ մեթոդը կարող է պակաս զգայուն լինել, քան մյուս իմունոլոգիական մեթոդները, եւ դրանց դեպքում մշակման ժամանակ զգալի ջանքեր կարող են պահանջվել քանակական որոշման համապատասխան մեթոդ ստեղծելու համար: Այն նաեւ բավարար չափով արդյունավետորեն չի հայտնաբերում որոշ դեպքերում առաջացող IgG4 հակամարմինները: Մեկ այլ մոտեցում է համարվում մակերեւութային պլազմոնային ռեզոնանսի (ՄՊՌ) մեթոդի օգտագործումը: Այն չի պահանջում ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների հայտնաբերման համար հակաիմունոգլոբուլինային ռեակտիվների օգտագործում: Այս մեթոդն ընթանում է իրական ժամանակում, ինչի հետեւանքով այն արագ է եւ թույլ է տալիս հայտնաբերել արագ դիսոցվող հակամարմինները, որոնք կարող են չնկատվել այլ մեթոդների դեպքում: Քանի որ ՄՊՌ-ն պարզապես հայտնաբերում է սպիտակուցի կապումը պատված չիպին, անհրաժեշտ է հաստատել, որ ազդակը հակամարմիններից է գալիս: Այն կարող է բարձր աֆինային հակամարմինների հայտնաբերման մյուս մեթոդների համեմատ պակաս զգայուն լինել եւ նմուշապատրաստման ավտոմատացված համակարգի բացակայության պայմաններում կարող է ունենալ ցածր արտադրողականություն (ցածր ելք):

Փորձանմուշները (որպես կանոն՝ շիճուկ կամ պլազմա) կարող են պարունակել նյութեր, որոնք ունակ են աղավաղելու անալիզի արդյունքները, այսինքն՝ առաջացնելու մատրիցի էֆեկտ, այն է՝ կեղծ դրական կամ կեղծ բացասական արդյունքների ստացում եւ (կամ) հակամարմինների պարունակության ոչ ճիշտ գնահատում:

4.2. Մոնոկլոնալ հակամարմինների պատրաստուկի առկայությունն անալիզի համար նմուշներում

ՄՀ-ի ինտակտ պատրաստուկները հարաբերականորեն երկար կիսադուրսբերման ժամանակահատված ունեն եւ տեւական ժամանակ պահպանվում են արյան հոսքում: Նույնիսկ դրանց ֆրագմենտները մի քանի օրվա ընթացքում կարող են գտնվել արյան մեջ: Դա կարող է էականորեն բարդացնել հակամարմինների հայտնաբերման նպատակով հավաքված փորձանմուշներում ՄՀ-ի պատրաստուկի առկայության հետեւանքով իմունային պատասխան հայտնաբերելը: Որպես կանոն՝ դա հանգեցնում է համապատասխան (ախտահարված) փորձանմուշներում հակամարմինների պարունակության արտեֆակտայնորեն ցածր գնահատականի եւ կարող է այնքան արտահայտիչ լինել, որ հանգեցնի կեղծ բացասական արդյունքների: Առաջարկվում է նշված բարդությունները հաղթահարելու մի քանի մոտեցում: Առաջին մոտեցումն այն է, որ փորձանմուշների ընտրությունը հետաձգվում է այնքան, մինչեւ ՄՀ-ի պատրաստուկի պարունակությունը նվազի եւ հասնի այնպիսի արժեքների, որոնք բարդություններ չեն առաջացնում: Այդ մոտեցումը թույլ է տալիս լուծել որոշ ՄՀ-ի պատրաստուկների խնդիրը, սակայն պահանջում է մանրակրկիտ ուսումնասիրություն, քանի որ կարող է հանգեցնել իմունոգենությունը չբացահայտելուն՝ փորձանմուշների ընտրության պահին ինդուկցված հակամարմինների պարունակությունը մինչեւ անհայտնաբերելի քանակություններ նվազեցնելու հետեւանքով: Մյուս մոտեցումն այն է, որ կիրառվում է մեթոդաբանություն, որն ավելի քիչ է ենթակա նշված խնդրի ազդեցությանը: Կարծիք կա, որ ԷՔԼ-ի վրա հիմնված մեթոդիկաներն զգալիորեն քիչ են ենթակա փորձանմուշներում պատրաստուկի մնացորդային պարունակության ազդեցությանը, քան մյուս մեթոդները՝ ներառյալ ստանդարտ կապող ԻՖԱ-ները: Խնդրի լուծման՝ լայնորեն բնութագրվող մեթոդիկա է հակածին-հակամարմինների կոմպլեքսի դիսոցման նախնական փուլի ներառումը հետազոտության պլանում՝ մինչեւ հակամարմինները որոշելը բոլոր կոմպլեքսները ոչնչացնելու համար: Բնութագրվում են մեթոդիկաների զանազան տարբերակներ՝ ներառյալ թթվային ինկուբացիան, որոշ դեպքերում՝ պատրաստուկի աֆինային անջատման հետ, սակայն դրանց արդյունքները պետք է զգուշորեն վերլուծվեն, քանի որ լրացուցիչ փուլերը կարող են հանգեցնել մեթոդիկայի անվալիդությանը: Երրորդ մոտեցման շրջանակներում կարելի է փորձանմուշները ենթարկել նոսրացման՝ մեթոդիկայի վրա չազդող՝ պատրաստուկի մնացորդային պարունակությունն ապահովելու համար: Այդ մոտեցման դեպքում պետք է լրջորեն զգուշավորություն պահպանել, քանի որ այն կարող է հանգեցնել այդպիսի մեթոդիկայի միջոցով նոսրացված փորձանմուշներում հակամարմինների հայտնաբերման ոչ բավարար զգայունության հետեւանքով իմունոգենության վերաբերյալ կեղծ բացասական եզրակացության: Որոշ դեպքերում փորձանմուշներում ՄՀ-ի մնացորդային պարունակությունն անհրաժեշտ է ենթարկել քանակական որոշման:

Բազմաթիվ դեպքերում հակամոնոկլոնալ հակամարմինների հայտնաբերման մեթոդը մշակելիս պատրաստուկի աղավաղող ազդեցությունը նվազեցնելու նպատակներով դրա վալիդացիայի եւ փորձարկման համար օգտագործվում է բոլոր երեք մոտեցումների կոմբինացիան:

4.3. Հաստատող անալիզները

Քանակական որոշման հաստատող մեթոդները ենթակա են այն նույն խնդիրներին, որոնց ենթակա են սկրինինգայինները: Անհրաժեշտ է ընտրել քանակական որոշման ճիշտ հաստատող մեթոդը՝ հաշվի առնելով կիրառված սկրինինգային մեթոդը: Թույլատրվում է հաստատող մեթոդներում «A» պրոտեինի կամ «G» պրոտեինի օգտագործումը՝ հաստատելու համար, որ դրական արդյունքն իսկապես պայմանավորված է իմունոգլոբուլինով, մինչդեռ թույլատրվում է այդ նպատակներով օգտագործել նաեւ այլ մոտեցումներ:

4.4. Հսկիչ նմուշները

ՄՀ-ի իմունոգենության հետազոտությունների հիմնական խնդիրն այնպիսի շիճուկների աշխատատեւությունն է, որոնք կհամարվեն դրական հսկողություն: Դրական հսկողություն համարվող ընտրված շիճուկը կամ մաքրված հակամարմինը անհրաժեշտ է քանակական որոշման մեթոդի զգայունության եւ սպեցիֆիկության մոնիթորինգի համար: Եթե մարդու շիճուկ ստանալն անհնար է (օրինակ՝ պատրաստուկի մշակման վաղ փուլերում), ապա միակ ելքը կենդանիների շիճուկի օգտագործումն է: Այդ նպատակներով կենդանիների տեսակի ընտրությունը հանգեցնում է կարեւոր հետեւանքների: Ոչ մարդանման պրիմատների մոտ մշակվում է արտահայտված հակա-CDR եւ հակակարկասային պատասխան մարդու եւ մարդկայնացված ՄՀ-ին, ինչը կարող է շատ ուժեղ նմանակել մարդու օրգանիզմի պատասխանը եւ համարվել համապատասխան դրական հսկողություն: Մինչդեռ ոչ պրիմատների մոտ մշակվում են հակամարմիններ գերազանցապես ՄՀ-ի կայուն տեղամասերի նկատմամբ, ինչը հատկանշական չէ մարդու իմունային պատասխանին: Որոշ դեպքերում դրական հսկողություն կարող է համարվել հակաիդիոտիպային հակաշիճուկների կամ ՄՀ-ի օգտագործումը: Անհրաժեշտ է ընտրել ճիշտ բացասական հսկողությունները: Քանակական որոշման հատատող մեթոդների սպեցիֆիկությունը հաստատելու նպատակներով հնարավոր է օգտագործել ոչ համապատասխան ՄՀ պարունակող փորձանմուշներ:

5. Մոնոկլոնալ հակամարմինների դեղապատրաստուկով ինդուկցված հակամարմինների չեզոքացնող ունակության գնահատումը

ՄՀ-ներն իրենց ազդեցությունը գործում են զանազան մեխանիզմների միջոցով՝ սկսած հակածնի հետ պարզ կապումից, որն ինքնին միջնորդում է կլինիկական էֆեկտին, մինչեւ հակածնի հետ կապումը եւ միջնորդումը մեկ կամ մի քանի իմունոկենսաբանական մեխանիզմներին, որոնք միասին որոշում են ամբողջական կլինիկական պատասխանը: Հետեւաբար, չնայած նրան, որ կարող է թվալ, թե պարզ կապումը կլինիկական արդյունավետությունը որոշող միակ մեխանիզմն է, մյուս էֆեկտները նույնպես կարող են իրենց ներդրումն ունենալ: Որոշ դեպքերում ՄՀ-ի բազմաթիվ ֆունկցիաներ ադիտիվ կամ սիներգիկ ձեւով են գործում՝ հանգեցնելով ամբողջական համակցված կլինիկական էֆեկտի, ինչը որոշ դեպքերում ենթարկվում է դժվար փորձարարական տարբերակման, որը թույլ է տալիս հաստատել, թե ինչ ձեւով է ՄՀ-ն իր կլինիկական ազդեցությունը գործում: Այս կապակցությամբ, ինտակտ ՄՀ-ներ օգտագործելիս անհրաժեշտ է զգուշորեն հանգել այն հետեւության, որ պատրաստուկի Fc-միջնորդավորված իմունոկենսաբանական էֆեկտները իրենց ներդրումը չեն ունենում կլինիկական արդյունավետության վրա, նույնիսկ եթե հակածնի հետ պարզ կապումները դիտարկվում են որպես գործողության հիմնական մեխանիզմ: Ըստ այդմ՝ չեզոքացումը որոշելու հարցում առավելություն ունի բջիջների հիման վրա քանակական որոշումը: Նման դեպքերում քանակական որոշման կենսաբանական եւ իմունոլոգիական մեթոդները կիրառելիս անհրաժեշտ է կատարել ՄՀ-ի կենսաբանական հատկությունների մանրամասն սահմանում: Այնուհետեւ անհրաժեշտ է գնահատել ՄՀ-ի հատկանիշները՝ չեզոքացման քանակական որոշման պատշաճ ռազմավարությունն ընտրելու համար:

Կենսաբանական պատրաստուկների կենսաբանական ակտիվությունը չեզոքացնող հակամարմիններն ունակ են նվազեցնելու դրանց կլինիկական արդյունավետությունը: Անհրաժեշտ է պարզել մշակված բոլոր հակամարմինների չեզոքացնող ունակությունը: Այդպիսի տվյալների բացակայության համար պահանջվում է հիմնավորում: Կենսաբանական պատրաստուկների մեծամասնության համար հակամարմինների չեզոքացնող ունակության քանակական որոշման առավել համապատասխան մեթոդը քանակական կենսաբանական մեթոդն է, որով որոշվում է պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության չեզոքացումը հակամարմինների կողմից: Դրա հետ մեկտեղ՝ ՄՀ-ի ազդեցության կլինիկական միջոցի բնույթից ենթադրվում է, որ կլինիկական արդյունավետությունն առավել արտահայտված կերպով նվազեցնում են այն մշակված հակամարմինները, որոնք բլոկավորում են ՄՀ-ի կապումը թիրախի հետ: Այդպիսով, ՄՀ-ի չեզոքացնող ունակությունը որոշելու նպատակով ընտրության մեթոդներ են համարվում լիգանդի հետ կապման մրցակցային մեթոդները, այլ ոչ թե դասական քանակական կենսաբանական մեթոդները: Դա ՄՀ-ին իմունոգենության գնահատման տեսանկյունից տարբերակում է կենսաբանական պատրաստուկների մյուս դասերից:

6. Մոնոկլոնալ հակամարմինների պատրաստուկների իմունոգենության ռիսկերի կառավարումը

6.1. Ռիսկերի նույնականացումը

ՄՀ-ի իմունոգենությունը բարդ երեւույթ է համարվում. առկա են մի շարք դժվարընկալելի գործոններ, որոնք բարդացնում են թերապեւտիկ կամ ախտորոշիչ մոնոկլոնալ հակամարմնի նկատմամբ կլինիկապես զգալի իմունային պատասխանի ճշգրիտ կանխատեսումը: Մշակվել են նախակլինիկական in vitro մեթոդներ, որոնք ուղղված են գոյացած T-բջջային էպիտոպների հայտնաբերմանը, սակայն դրանք մարդու մոտ պատրաստուկի իմունոգենությունը կանխատեսելու սահմանափակ ունակությամբ են օժտված: Այդպիսի մեթոդները դրա հետ մեկտեղ կարող են պիտանի լինել հետագա մշակման նպատակով մոլեկուլ-թեկնածուների ընտրության դեպքում:

Ինչպես նշված է սույն կանոնների 11-րդ գլխում, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել բժշկական կիրառության յուրաքանչյուր նոր ՄՀ-ի իմունոգենության ստանդարտ ասպեկտները՝ հաշվի առնելով դրա հատկանիշները, առաջարկվող կիրառության բնույթը եւ օգտագործման ցուցումները:

Հետագա հետազոտությունների պլանավորման հիմքում ընկած են վաղ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքներով ստացված՝ իմունոգենության վերաբերյալ նախնական տվյալները, օրինակ՝ կենսավերլուծական մեթոդիկաների ֆունկցիոնալ հատկությունների ուսումնասիրությունը, նախորդ հակամարմինների հայտնաբերումը կամ մյուս գործոնները, որոնք կարող են աղավաղել ՄՀ-ի կիրառման հետեւանքով դրա նկատմամբ առաջացած հակամարմինների հայտնաբերումը: Հիմնվելով ստորեւնկարագրված՝ ռիսկերի նույնականացման եւ գնահատման ռազմավարության վրա՝ իմունոգենության ուսումնասիրման ստանդարտ ծրագիրը, ելնելով ռիսկերի նույնականացման մակարդակից, թույլատրվում է կրճատել (մանրամասն հիմնավորմամբ) կամ կարող է պահանջվել այդպիսի ծրագրի ուժեղացում: Հայտատուն բոլոր դեպքերում պետք է անցկացնի ռիսկերի մանրակրկիտ նույնականացում՝ հաշվի առնելով պատրաստուկի հատկանիշները եւ դրա առաջարկվող կիրառումը:

Նախնական տվյալները

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել համանման մյուս ՄՀ-ների (օրինակ՝ միեւնույն էքսպրեսող համակարգերով էքսպրոսվող թիրախների.

նույն դասի հետ կապվող) վերաբերյալ առկա տվյալները կամ դրանց բացակայությունը: Եթե ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների հայտնաբերման կամ ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների կլինիկական հետեւանքների (օրինակ՝ ՄՀ-ի մնացորդային պարունակություն, ՖԴ-պարամետրեր եւ ՄՀ-ի դեմ թերապիայի էֆեկտ) բացահայտման մեթոդաբանությունը բավականաչափ զգայուն չէ, ապա ռիսկի ընկալումը կարող է չափազանցված լինել: Նման դեպքերում նպատակահարմար է հակա-ՄՀ պատասխանի դինամիկայի նկատմամբ առավել մանրակրկիտ հսկողություն իրականացնել՝ այն թերապեւտիկ ելքերի հետ հարաբերակցելով:

ՄՀ-ի կառուցվածքը

Հակամարմիններ կարող են մշակվել ՄՀ-ի մոլեկուլի տարբեր մասեր հանդիսացող զանազան էպիտոպների, օրինակ՝ փոփոխական կամ կայուն տեղամասերի նկատմամբ: Հետերոլոգիական (օրինակ՝ կրծողների հաջորդականությունների կամ երեւակայական ՄՀ-ի) հակամարմիններն օտարածին ճանաչելը հակամարմնի կողմից միջնորդավորված իմունիտետի հիմնական պատճառն է, իսկ սեփական հակամարմիններ կարող են մշակվել դրանց ցանկացած մասի նկատմամբ: Միայն մարդու իմունոգլոբուլինի ամինաթթվային հաջորդականություններ ունեցող՝ ՄՀ-ի մարդկայնացված կամ ամբողջապես մարդու հաջորդականությունների դեպքում իմունային պատասխանն արտահայտվում է հիմնականում շրջանների հիպերփոփոխական հաջորդականությանը հատուկ եւ հակածնի հետ կապման կոմպլեմենտարությունը սահմանող հակաիդիոտիպային հակամարմինների ձեւավորմամբ, որոնք մեծ հավանականությամբ կարող են հանգեցնել ՄՀ-ի կլինիկական արդյունավետության եւ թերապիայի պատասխանի նվազեցմանը:

Դրա հետ մեկտեղ որոշ դեպքերում հակամարմիններ կարող են մշակվել մարդու եւ մարդկայնացված ՄՀ-ի կայուն տեղամասի նկատմամբ, ինչը կարող է ազդել դրանց էֆեկտորային ֆունկցիաների վրա եւ ազդել ՄՀ-ի կլինիկական արդյունավետության վրա: ՄՀ-ի վրա հիմնված նոր կոնստրուկցիաների կիրառման կլինիկական փորձը սահմանափակ է, ինչը նույնպես կարող է բարձրացնել ռիսկի ընկալումը: Անհրաժեշտ է հատուկ ուշադրություն դարձնել հետեւյալ սերունդների պատրաստուկներին, օրինակ՝ բիսպեցիֆիկ ՄՀ-ին եւ ՄՀ-ֆրագմենտներին, ինչպես նաեւ թաքնված հակածնային դետերմինանտներ հայտնաբերելու՝ նրանց կարողությանը:

Գլիկոզիլացման փոփոխված պրոֆիլները կարող են ցածրացնել կամ բարձրացնել մոլեկուլի իմունոգենային հատկանիշները (օրինակ՝ սպիտակուցային կմախքի էկրանացման փոփոխությունը): Գլիկոզիլացման ոչ տիպիկ պրոֆիլները, որոնք հանդիպում են, օրինակ, արտահայտող նոր համակարգերի կիրառման սկզբում, կարող են լայնորեն օգտագործվող արտահայտող համակարգերի համեմատ իմունոգենության բարձրացված ռիսկ առաջացնել:

Իմունոգենության վրա ազդող մյուս գործոնների շարքին են դասվում արտադրական խառնուկները եւ որակի մյուս ցուցանիշները: Հետեւաբար, կարող են պահանջվել ավելի խոր վերլուծական եւ կլինիկական մոտեցումներ՝ ուղղված գնահատմանը, հատկությունների սահմանմանը եւ այդպիսի պոտենցիալ ռիսկերի հնարավոր նվազեցմանը, անհրաժեշտ կլինի պատշաճորեն նույնականացնել ռիսկերը, որոնք պայմանավորված են պատրաստուկի որակով: Օրինակ՝ ՄՀ-ն այն թիրախի նկատմամբ, որի առնչությամբ զգալի փորձ է կուտակվել, բայց որն արտադրվում է միայն արտադրող նոր համակարգերի օգնությամբ, կարող է պակաս ընկալելի ռիսկ պարունակել դրա ազդեցության մեխանիզմի տեսանկյունից, բայց բարձրացված ռիսկ՝ խառնուկների պոտենցիալ ազդեցության տեսանկյունից՝ դրանց անվտանգության վերաբերյալ տեղեկությունների անբավարարության հետեւանքով:

Ազդեցության մեխանիզմը

Անհրաժեշտ է պատշաճորեն սահմանել ՄՀ-ի հատկությունները եւ բազմակողմանիորեն ուսումնասիրել դրա ազդեցության մեխանիզմը (օրինակ՝ ցիտոլիտիկ, ապոպտոտիկ) եւ հատկապես մոլեկուլ-թիրախի հատկանիշները (օրինակ՝ իմունիտետի ճնշումը կամ խթանումը): ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինները, որոնց թիրախ է համարվում ՄՀ-ի իդիոտիպը, որպես կանոն, նվազեցնում են արդյունավետությունը: Անհրաժեշտ է համանման կերպով մանրակրկիտ ուսումնասիրել ՄՀ-ի վրա ալլոտիպիկ կամ մյուս տեղամասերը ճանաչող հակամարմինների ազդեցությունը, քանի որ իմունային կոմպլեքսների ձեւավորումը կարող է հանգեցնել ռեցիպիենտի մոտ անցանկալի ռեակցիաների:

ՄՀ-ին ի պատասխան մշակված հակամարմինների անուղղակի էֆեկտները նույնպես կարող են կարեւոր նշանակություն ունենալ. օրինակ՝ ՄՀ-ները, որոնց թիրախն ազդանշանային կասկադներում ներառված մոլեկուլներն են, կարող են ինդուկցել մոլեկուլ-թիրախների հետ խաչաձեւ կապվող հակամարմիններ՝ հանդես գալով որպես ագոնիստ, ինչը կարող է առաջացնել իմունային համակարգի բարձր ակտիվացում եւ հավանաբար կարող է հանգեցնել ցիտոկինների ձեռբազատման համախտանիշին: Առանձին պացիենտի մակարդակում դա բավականին դժվար է կանխատեսել: ՄՀ-ագոնիստների եւ այն ՄՀ-ների առնչությամբ, որոնց խաչաձեւ կապումը կարող է հանգեցնել իմունիտետի գործունացմանը, հայտատուները պետք է վաղ կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում այդպիսի երեւույթների մասով պացիենտների նկատմամբ մանրակրկիտ հսկողություն նախատեսեն:

Կլինիկական գործոնները

Իմունոգենության վրա զգալի ազդեցություն ունեն կլինիկական գործոնները: ՄՀ-ի նկատմամբ իմունոգենությունը կարող է կախված լինել տարիքից. օրինակ՝ երեխաների եւ մեծահասակների մոտ սպիտակուցների մետաբոլիզմը տարբերվում է, ինչը կարող է առաջացնել իմունոգենության տարբերություններ, ինչպես օրինակ՝ համեմատելի դեղաչափերով պատանեկան արթրիտի դեպքում կիրառվող հակամարմինները՝ ռեւմատոիդ արթրիտի համեմատ: Համանման (նման) կամ ազգակից հակամարմինների ներառումն անամնեզում նույնպես կարող է ազդել իմունոգենության վրա: ՄՀ-ի դեղապատրաստուկները, որոնք օգտագործվում են ներմուծման ընդհատվող (ինտերմիտացվող) սխեմաներով (օրինակ՝ պատրաստուկի ներմուծումների միջեւ տարբեր ընդմիջումներով), կարող են իմունոգենության դրսեւորման ավելի մեծ հավանականություն ունենալ, քան պատրաստուկները կանոնավոր ներմուծման ռեժիմով կամ ցիկլիկ սխեմաներով օգտագործելու դեպքում:

ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների մոտ կլինիկապես էական էֆեկտների առկայությունը որոշվում է հակամարմնի կապման տեղամասով, ՄՀ-ի նկատմամբ դրա աֆինությամբ, ինչպես նաեւ դրա տիտրով: ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինները կարող են լինել անցողիկ եւ անհետանալ բուժման ընթացքում կամ, հակառակը, հաստատուն (պերսիստենտ) կերպով մնալ ամբողջ բուժման ընթացքում եւ նույնիսկ ավելի երկար: Մեկ ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների մշակումը չի հանգեցնում որեւէ էական կլինիկական հետեւանքների, մինչդեռ մյուսների նկատմամբ դրանց մշակումը կարող է արտահայտվել արդյունավետության նվազեցմամբ կամ բուժմամբ պայմանավորված անցանկալի երեւույթներով:

6.2. Ռիսկի գնահատումը

ՄՀ-ի նկատմամբ իմունային պատասխանի ձեւավորման գործում իրենց դերն ունեն բազմաթիվ գործոններ, որոնք պետք է հաշվի առնվեն ռիսկերի գնահատման ընթացքում:

ՄՀ-ի նկատմամբ իմունային պատասխանի հաճախության եւ ծանրության վրա ազդող գործոնները (պատրաստուկից, արտադրական գործընթացից եւ հիվանդության եւ (կամ) պացիենտների առանձնահատկությունից կախված ռիսկի գործոնները) կարող են դրվել այն մոտեցման հիմքում, որի համաձայն, ռիսկի այդ գործոնները մատչելիության եւ իրագործելիության տեսանկյունից բնութագրում են ռիսկի գնահատման (կամ նույնականացման) ռազմավարություններում դրանց նվազեցումները:

Վերը քննարկված գործոնների հիման վրա ռիսկերի նույնականացումը հանգեցնում է այնպիսի գնահատման, որը միավորում է առանձին կլինիկական ռիսկերը եւ կլինիկական մշակման մաս կազմող, պատշաճորեն պլանավորված՝ իմունոգենության ուսումնասիրության ծրագիրը: Ռիսկերի գնահատման համար պահանջվում է միջգիտակարգային մոտեցում, որով հաշվի են առնվում բացահայտված բոլոր ռիսկերը, որոնք, օրինակ, պայմանավորված են պատրաստուկի որակի հսկողության ռազմավարությամբ՝ ներառյալ պատրաստուկի բաղադրությունը, թույլատրելիության սահմանների հիմնավորումը՝ ըստ ազգակից տարբերակների եւ ազգակից խառնուկների: Դրանից ենթադրվում է նաեւ, որ եթե պատրաստուկի մշակման տարբեր փուլերում տեղի է ունենում ՄՀ-ի փոփոխություն, ապա ամբողջական ռիսկերի գնահատում պետք է կատարվի մշակման ընթացքում իրականացվող՝ համադրելիության յուրաքանչյուր հետազոտության դեպքում:

Այդպիսով, ռիսկերի գնահատման հիմնական կողմերն են անցանկալի իմունային պատասխանի առաջացման հաճախության անալիզը եւ կլինիկական հետեւանքները, ինչպես նաեւ այդպիսի հետեւանքների կանխարգելման, դրանք ճիշտ որոշելու եւ (կամ) բժշկական շտկման [կոռեկցիայի] հնարավորությունը: Կախված բացահայտված ռիսկերից եւ այդպիսի ռիսկերը դիտարկելու ու նվազեցնելու հասանելի միջոցներից՝ իմունոգենության ուսումնասիրության ծրագիրը կարող է փոքր լինել սույն կանոնների 11-րդ գլխում նկարագրվածից կամ գերազանցել այն: Հայտատուները պետք է հիմնավորեն ու վերլուծեն ընդունված մոտեցումը:

Կախված ՄՀ-ի (իմունակենսաբանական ֆունկցիաների, օրինակ՝ Fc-ռեցեպտորների հետ կապման վրա ազդող) դասից եւ ենթադասից կամ ազդեցության մեխանիզմից՝ ՄՀ-ի առանձին պատրաստուկների նկատմամբ անցանկալի իմունային պատասխանով պայմանավորված կլինիկական հետեւանքները կարող են տարբեր լինել: Օրինակ՝ ՄՀ-ները կարող են ենթարկվել արդյունավետության նվազեցման հանգեցնող՝ հակամարմինների կողմից չեզոքացման կամ առաջացնել անցանկալի երեւույթներ, ինչպես օրինակ՝ ինֆուզիոն ռեակցիաներ եւ (կամ) իմունային կոմպլեքսների ձեւավորում: Այդպիսի ինֆուզիոն ռեակցիաները կարող են ծանր լինել, բայց դրանք (գերզգայունության ալերգիկ ռեակցիաներ չհամարվողները) կարելի է նվազեցնել պատշաճ կլինիկական միջոցների, օրինակ՝ պրեմեդիկացիայի միջոցով: Արդյունավետության նվազեցման դեպքում մյուս ՄՀ-ների կամ բուժման այլընտրանքային մեթոդ համարվող ազգակից թերապեւտիկ սպիտակուցների առկայությունը կարող է նաեւ ռիսկերի նվազեցման ռազմավարության կարեւոր գործոն հանդիսանալ: Ընդհանուր սկզբունքը հետեւյալն է. գրանցման մասին հայտ ներկայացնելիս անհրաժեշտ է տրամադրել բավարար տեղեկություններ, որոնք թույլ կտան գնահատել ռիսկերի առաջացման ծանրությունը, հաճախությունը եւ նույնականացվելիությունը: Այնուհետեւ (անհրաժեշտության դեպքում) այդպիսի ռիսկերը կարող են գրանցումից հետո տեղի ունեցող հետազոտությունների եւ դիտարկումների միջոցով ենթարկվել ավելի խոր ուսումնասիրության:

Որպես ռիսկերի գնահատման եւ նվազեցման ելակետ՝ որոշակի արժեք կարող են համարվել հետեւյալ գործոնները.

ռիսկերի ստրատիֆիկացիա՝ հիմնված դրանց բացահայտման սկզբունքների վրա, որը նկարագրված է նախորդ բաժնում, համատեղված է պատրաստուկով պայմանավորված գործոնների հետ, օրինակ՝ ներքին իմունոգեն հաջորդականությունների բացահայտում, ֆիզիկաքիմիական պրոֆիլ՝ ներառյալ ագրեգատները եւ այլ ազգակից ու արտադրական տարբերակներ, բաղադրության մշակման մասին տեղեկություններ, օրինակ՝ ֆիզիոլոգիական pH-ի դեպքում լուծելիությունը, հակագեն-թիրախի դիրքը եւ այլն.

տեղեկություններ քանակական որոշման մեթոդի՝ սույն գլխում նկարագրված ֆունկցիոնալ հատկությունների մասին, հատկապես՝ պատրաստուկի մնացորդային շրջանառության հետեւանքով ինչ աստիճանի է նվազում ՄՀ-ի քանակական որոշման ընտրված ձեւաչափի ընտրողականությունը (սելեկտիվությունը).

քանակական որոշման մեթոդի անխուսափելի անկատարության դեպքում՝ այնպիսի միջոցների առկայությունը, որոնք թույլ են տալիս լրացնել ՄՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների հսկողությունը, օրինակ՝ ՖԴ- կամ ՖԿ-պարամետրերի որոշումը.

քանակական որոշման այնպիսի մեթոդների առկայություն, որոնք թույլ են տալիս հայտնաբերել վաղ իմունային պատասխանը (օրինակ՝ կապող ՄՀ-ների վաղ որոշում, IgM-ի որոշում՝ վաղ իմունային պատասխանի հայտնաբերման նպատակով).

պացիենտների պոպուլյացիայի ընկալունակությունը, թերապեւտիկ ինդեքսը, աուտոիմունային կարգավիճակը, իմունոդեպրեսանտների միաժամանակ ընդունումը եւ այլն.

մյուս կլինիկական ոլորտների համեմատ՝ ուռուցքաբանական պրակտիկայում էֆեկտների նվազեցումն ավելի դժվար է հայտնաբերվում, քանի որ ուռուցքի զարգացումը դժվար է հարաբերակցել հակամարմինների մշակմանը: Հիվանդությունների զարգացումը եւ, որպես հետեւանք, թերապիային պատասխանի նվազեցումը որոշ ժամանակ անց դիտարկվում են, որպես կանոն, գրեթե բոլոր պացիենտների մոտ, ինչը կարող է դժվարացնել իմունոգենությամբ միջնորդավորված էֆեկտներից տարբերվելը: Դրա հետեւանքով կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում կարող է պահանջվել ավելի ինտենսիվ ուսումնասիրություն՝ որոշելու համար, թե ինչ կարելի է ակնկալել գրանցումից հետո եղած պայմաններում՝ հատկապես բուժման այլընտրանքային մեթոդների առկայության դեպքում.

ՄՀ-ի ներմուծում տնային եւ ստացիոնար պայմաններում. ստացիոնար պայմաններում ՄՀ-ի ներմուծման առավելությունն ինֆուզիոն ռեակցիաների եւ անաֆիլաքսիայի (դրանք ի հայտ գալու դեպքում) կասեցումն է, մինչդեռ ՄՀ-ի ենթամաշկային ներմուծումը տնային պայմաններում ավելի հարմար է պացիենտին: Այդպիսով հայտատուն պետք է առաջարկվող կլինիկական կիրառման հետ համադրի անցանկալի իմունային պատասխանի ռիսկը եւ դրա հետեւանքները: Օրինակ՝ ռեակցիաների բարձրացված հաճախությամբ ՄՀ-ները ենթամաշկային ներմուծումից հետո նվազագույն պիտանիություն ունեն տնային պայմաններում ներմուծելու համար.

թերապիայի այլընտրանքային մեթոդների կամ ախտորոշիչ պրոցեդուրաների հասանելիություն՝ արդյունավետության նվազեցման կամ ինֆուզիոն ռեակցիաների կամ անաֆիլաքսիայի առաջացման դեպքում:

6.3. Դիտանցումը եւ ռիսկերի նվազեցումը

Հետեւելով ռիսկերի հայտնաբերման եւ գնահատման այդպիսի մոտեցմանը՝ հայտատուները պետք է մանրակրկիտ պլանավորեն այդ հայեցակարգը պատրաստուկի մշակման վաղ փուլում, ապա, նոր տվյալներ ստանալուն զուգահեռ, այն կանոնավար վերանայեն եւ թարմացնեն մշակման գործընթացում ու պատրաստուկի ամբողջ կենսական ցիկլի ժամանակահատվածում։ Կլինիկական մշակման սկզբում հայտատուները, եթե դա են պահանջում այլ գործոններ, իրավունք ունեն, օրինակ, սահմանելու ՄՀ-ի բարձր ռիսկ՝ չնայած ազդեցության մեխանիզմը per se անպայմանորեն չի ենթադրում բարձր ռիսկի առկայություն։ Ըստ խոշոր կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների՝ կարող է պահանջվել ռիսկի մեծության վերանայում։ Գրանցման ընթացքում հայտատուները պետք է մանրակրկիտ հիմնավորեն եւ վերլուծեն մշակման ծրագրի ընթացքում անցկացրած իմունոգենության հետազոտությունների պլանի եւ ծավալի ամբողջական հայեցակարգը։ Եթե դեղապատրաստուկների վերաբերյալ նշված է, որ դրանք ունեն բարենպաստ իմունոգեն պոտենցիալ (օրինակ՝ ցուցում դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի մեջ), անհրաժեշտ է ներկայացնել այդպիսի ցուցումը հիմնավորող լրացուցիչ տվյալներ։

Ռիսկերի գնահատման արդյունքներից կախված՝ որոշ դեպքերում կլինիկական մշակման ընթացքում կարող են պահանջվել ավելի մանրակրկիտ եւ խորը հետազոտություններ։ Օրինակ՝ եթե ՄՀ-ն պարունակում է ոչ մարդկային ածխաջրային կառուցվածքներ, ինչպիսին գալակտոզո-α-1,3-գալակտոզան է, ծանր անաֆիլաքսիա (գերզգայնություն) թույլ չտալու նպատակով՝ որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է անցկացնել անալիզ IgE-ի մասով՝ նախքան պացիենտներին պատրաստուկի ներմուծումը։ IgE-ի մասով անալիզի անհրաժեշտության մեկ այլ օրինակ է ալերգիկ ռեակցիաների բարձր հաճախականությունը պատրաստուկի առաջին ներմուծման դեպքում պատրաստուկի վաղ կլինիկական մշակման ընթացքում։ Չնայած IgG ենթադասերի կամ Ig այլ դասերի, օրինակ՝ IgA-ի պարունակության սահմանումը, որպես կանոն, ՄՀ-ի իմունոգենության ուսումնասիրության ստանդարտ պահանջ չէ, այդպիսի հետազոտություններ կարող են պահանջվել, եթե հայտնաբերվեն որոշակի ռիսկեր (օրինակ՝ ներքթային ներմուծում)։ Ընդ որում՝ ՄՀ-ի չեզոքացնող ունակության եւ անցողիկ (կայուն) բնույթի սահմանման համար, որպես կանոն, պահանջվում է բազմիցս նմուշներ վերցնել։

Հայտնաբերված հարաբերական ռիսկի աստիճանից կախված՝ փորձանմուշների ընտրության հաճախականությունն ու ժամկետները եւ դրանց անալիզը կարող են տարբերվել։ Մշակման ուշ փուլերի ժամանակ թույլատրվում է ՄՀ-ի փորձանմուշների ընտրության հաճախականությունը նվազեցնել ավելի փոքր ռիսկով այն դեպքում, եթե ոչ ցանկալի երեւույթներ կամ արդյունավետության նվազեցում ի հայտ չեն գալիս։ Այնուամենայնիվ, մշակման ամբողջ ծրագրի ժամանակահատվածում անհրաժեշտ է ստանդարտ հիմքի վրա նախատեսել փորձանմուշների բանկի վարումը։ ՄՀ-ի այն պատրաստուկների դեպքում, որոնց կիրառման ռիսկն առավել մեծ է, փորձանմուշների ընտրությունը կարող է ավելի հաճախակի լինել կլինիկական հետազոտությունների ամբողջ ժամանակահատվածի ընթացքում։ Այդ դեպքում առաջարկվում է փորձանմուշները վերլուծել իրական ժամանակում։ Կլինիկական մշակման, ինչպես նաեւ կանոնավոր ներմուծման ընթացքում, կարող է պահանջվել հակամարմինների, ՖԿ-ՖԴ-մարկերների պարունակության, արդյունավետության, անվտանգության միաժամանակյա սահմանում։ Դա թույլ է տալիս գնահատել հակամարմինների մշակման կլինիկական նշանակությունը, ինչպես նաեւ դրանց ազդեցության փոփոխությունը ժամանակի մեջ, որը կարող է պայմանավորված լինել դրանց տիտրի բարձրացմամբ եւ (կամ) հակամարմինների աֆինության իզոտիպի փոփոխությամբ/հասունացմամբ։ Չեզոքացնող ունակություն չունեցող հակամոնոկլոնալ հակամարմինները կարող են անուղղակի ազդել արդյունավետության վրա՝ կապվելով ՄՀ-ի պատրաստուկի հետ կամ փոփոխելով դրա ֆարմակոկինետիկ հատկությունները։ Հենց այդ պատճառով ՖԿ-պարամետրերի սահմանումը կարող է օժանդակել հակամոնոկլոնալ հակամարմինների սահմանման միջոցների պլանավորմանը։

Ռիսկերի կառավարման նպատակով կարելի է օգտագործել քանակական որոշման արդյունքները։ Օրինակ՝ եթե հայտնաբերման եւ ռիսկերի գնահատման եզրակացության համաձայն՝ անհրաժեշտ է իմունային պատասխանի վաղ հայտնաբերում եւ առկա է ՄՀ թերապիայի չեղարկման հնարավորություն, ապա ցածր աֆինային IgM-երի մշակումը կարող է ծառայել որպես վաղ իմունային պատասխանի ինդիկատոր, իսկ IgM-ի սահմանումը կարող է նպաստել այն պացիենտների վաղ հայտնաբերմանը, ում մոտ զարգանում է իմունային պատասխանը։ Նմանապես, չեզոքացնող ունակություն չունեցող կապող հակամարմինների հայտնաբերումը կարող է ծառայել որպես չեզոքացնող հակամարմինների հետագա առաջացման վաղ նախանշան։

Ռիսկերի նվազեցման ռազմավարությունները, օրինակ, կարող են ներառել այն պացիենտների վարման միջոցների ուսումնասիրությունը, որոնց մոտ հայտնաբերվել է իմունային պատասխան, օրինակ՝ պատրաստուկի ներմուծման հաճախացման հնարավորություն առանց դրա անվտանգության նկատմամբ սպառնալիքի եւ այլն։ Սակայն, անհրաժեշտ է հաշվի առնել այդպիսի գործողությունների իրագործելիությունը։

Գրանցման դոսյեն հանձնելիս հայտատուներին առաջարկվում է ներկայացնել նույնականացման, նկարագրության, դիտանցման, ռիսկերը նվազագույնի հասցնելու եւ նվազեցնելու միասնական ընդհանրացված ռազմավարությունը։ Ռիսկերի վրա հիմնված այդպիսի մոտեցումը պետք է նաեւ հաշվի առնի ռիսկերի կառավարման պլանը, որի մեջ վերլուծվում են մշակման ծրագրի տվյալներով ռիսկերի նույնականացման միջոցները եւ պոտենցիալ ռիսկերը, ինչպես նաեւ բացակայող տեղեկությունները, որոնք անհրաժեշտ է ստանալ հետգրանցման փուլում։

Գլուխ 13. Կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական պատրաստուկների դեղագործական մշակումը

1. Կիրառության ոլորտը

Չնայած սույն գլխում դեղագործական մշակման վերաբերյալ լուսաբանված որոշ հարցեր վերաբերում են այն դեղապատրաստուկներին, որոնք պարունակում են քիմիական սինթեզի մեթոդով ստացված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր՝ դրանում նշված սկզբունքները կիրառվում են կենսաբանական կամ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների դեպքում։

2. Ընդհանուր դրույթներ

Կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) պատրաստուկների եւ քիմիական սինթեզի մեթոդով ստացված պատրաստուկների ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը տարբերվում են. մասնավորապես, կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական բաղադրամասերը բնորոշվում են կառուցվածքի անկայունությամբ եւ բարդությամբ։ Նման տարբերությունները կարող են հանգեցնել դեղագործական եւ կենսադեղագործական ասպեկտների առանձին ուսումնասիրության անհրաժեշտությանը հետազոտությունների եւ մշակման ծրագրի շրջանակներում։

Սույն գլխում ուսումնասիրվում են պատրաստի դեղաձեւի բաղադրության մշակման վերաբերյալ հետազոտությունները եւ դրանց նախորդող հետազոտությունները, որոնց անցկացումը պետք է նախատեսել կենսաբանական կամ կենսատեխնոլոգիական ծագման ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի համար համապատասխան պատրաստի դեղաձեւի մշակման գործընթացում։ Այդպիսի հետազոտությունների նպատակը դեղաձեւի կայուն բաղադրության մշակման մեջ է, որպեսզի կայունության մասին վկայող փորձարկումների միջոցով կարելի լինի ապահովել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կենսաբանական եւ քիմիական պահպանվածությունը հետեւյալ նպատակներով՝

ենթադրվող բժշկական կիրառությունը,

արտադրության գործընթացում,

տրված պիտանիության ժամկետի ընթացքում պահվելու դեպքում։ Ավելին, նաեւ պետք է մանրակրկիտ ուսումնասիրել գործընթացի պարամետրերը, որոնք կարող են ազդել արտադրանքի հաստատունության ցուցանիշների վրա արտադրության մասշտաբայնացման դեպքում։

Բաղադրության մշակման վերաբերյալ հետազոտությունների եւ դրանց նախորդող հետազոտությունների ընթացքում կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) պատրաստուկների դեղագործական մշակման անցկացման դեպքում անհրաժեշտ է մանրակրկիտ ուսումնասիրել մշակման 3 կարեւոր փոխկապակցված ոլորտներ, մասնավորապես՝ կայունացման, համատեղելիության եւ կենսաբանական ակտիվության հարցերը։ Սույն գլխում ներկայացված դրույթներին համապատասխան դեղապատրաստուկի մշակման դեպքում պետք է հաշվի առնել սույն կանոնների այլ գլուխների դրույթները։

3. Մասնավոր հարցեր

3.1. Բնութագրերի սահմանումը

Անհրաժեշտ է կատարել բնութագրերի մանրամասն սահմանում՝ օգտագործելով ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի, օժանդակ նյութերի եւ դեղապատրաստուկների տեսակին ու հատկություններին համապատասխանող ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաֆիզիկական մեթոդներ՝ ներառյալ մոլեկուլի չափսը, լիցքը եւ մակերեսային հատկությունները։ Այդ հետազոտությունները նպատակաուղղված են օրինակ՝ ակտիվ կենտրոնների, ընկալիչը եւ լիգանդը կապող հատվածների կենսաբանական ակտիվության համար պատասխանատու կառուցվածքային տարրերի, ինչպես նաեւ ազդանշանի փոխանցման համար պատասխանատու բնութագրերի նկարագրությանը։ Դրանք նաեւ կարող են բնութագրել համապատասխան հատկություններ, որոնք պոտենցիալ ազդում են in vivo պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկայի վրա դրա ներմուծումից հետո՝ ներառյալ սայթ-յուրահատուկ առաքումը։

Անհրաժեշտ է նաեւ մանրակրկիտ ուսումնասիրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի եւ օժանդակ նյութերի միջեւ տեղի ունեցող բոլոր ֆիզիկաքիմիական փոխազդեցությունները։ Առանձին վիրուսների եւ մանրէական պատվաստանյութերի դեպքում ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաֆիզիկական բնութագրերի սահմանումը կարող է բավարար չլինել, այդ պատճառով համապատասխան դեպքերում անհրաժեշտ է նախատեսել կենսաբանական բնութագրերի, օրինակ՝ իմունոգենության սահմանումը։

3.2. Արտադրության գործընթացը

Կենսաբանական եւ կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկները տարբերվում են իրենց քիմիապես սինթեզված անալոգներից (համանմանակներից) արտադրության գործընթացով եւ դրա` դեղապատրաստուկի որակի ու անվտանգության վրա ունեցած ազդեցությամբ։ Կենսաբանական պատրաստուկների որակը որոշվում է ըստ ընտրված գործընթացի եւ արտադրության տեխնոլոգիայի։ Արտադրության գործընթացում աննշան փոփոխությունները կարող են ազդել դեղապատրաստուկի որակի վրա, այդ պատճառով արտադրության գործընթացի մշակումն ունի առաջնային նշանակություն բոլոր կենսաբանական պատրաստուկների, այդ թվում՝ պատվաստանյութերի, կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների, արյան պատրաստուկների եւ օլիգոնուկլեոտիդային պատրաստուկների համար, ինչպիսիք ԴՆԹ-պատվաստանյութերը եւ գենային թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկներն են։ Մշակման ռազմավարության շրջանակներում հաստատունության ապահովման համար պետք է մանրակրկիտ ուսումնասիրել արտադրական պարամետրերը, որոնք ունակ են ազդելու դեղաձեւի բաղադրության մեջ առկա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի որակի եւ կայունության վրա, օրինակ՝ pH, տաքացում։ Եթե պացիենտի՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի բավարար քանակության ստացումն ապահովելու համար դեղապատրաստուկի ներմուծման դեպքում անհրաժեշտ է ավելցուկ (օրինակ՝ նախապես լցված ներարկիչի դեպքում), ապա պետք է ներկայացնել գոհացուցիչ հիմնավորում՝ համապատասխան հաստատող տվյալներով։

Հաշվի առնելով կենսաբանական պատրաստուկների ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, որպես կանոն, հնարավոր չէ իրականացնել դրանց տերմինալ մանրէազերծումը (ստերլիզացումը) պատրաստի կոնտեյներում ավտոկլավացման միջոցով։ Մանրէազերծումը հիմնականում անցկացվում է չափածրարումից առաջ մեմբրանային ֆիլտրման միջոցով։ Այս առնչությամբ պատրաստուկի արտադրությունը տրված, լավ վերահսկվող ասեպտիկ պայմաններում համարվում է բավարար։

3.3. Ավելցուկները

Կայունության վերաբերյալ այս փորձարկումների արդյունքներով որոշակի կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) պատրաստուկների, օրինակ՝ պատվաստանյութերի բաղադրության մեջ թույլատրվում է ներառել ավելցուկներ՝ պահպանման տրված պայմաններում պիտանիության ժամկետի ամբողջ ընթացքում անհրաժեշտ կենսաբանական ակտիվության (biological activity) եւ ակտիվության (potency) պահպանումն ապահովելու նպատակով։ Ցանկացած ավելցուկի ընդգրկման դեպքում անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել օգտագործվող ակտիվության քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդի փոփոխականությունը, հատկապես, եթե նման որոշման համար անհրաժեշտ է անցկացնել in vivo կենսաբանական անալիզ։

3.4. Համատեղելիությունը

Կան կուտակված անվիճելի ապացույցներ այն բանի մասին, որ սպիտակուցները կարող են քիմիապես փոխազդել դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ առկա օժանդակ նյութերի հետ, օրինակ՝ պոտենցիալ իմունոգեն ադուկտների առաջացմամբ։

Ցանկացած պատրաստուկի մշակման գործընթացում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել առաջնային փաթեթվածքի եւ բուն արտադրանքի միջեւ հնարավոր փոխազդեցությունները՝ դեղապատրաստուկի ակտիվության (potency) կամ կենսաբանական ակտիվության ցանկացած նվազեցումը, որը կարող է առաջանալ պահպանման դեպքում՝ ադսորբցիայի արդյունքում, նվազագույնի հասցնելու նպատակով։ Քանի որ սպիտակուցները ամֆիֆիլ պոլիԷլեկտրոլիտներ են, դրանք ցուցաբերում են մակերեսային ակտիվության որոշակի աստիճան։ Այս առնչությամբ կարող է տեղի ունենալ ադսորբցիոն բնափոխում (դենատուրացիա)՝ դեպի ֆազերի բաժնի մակերես նատիվ սպիտակուցի մոլեկուլների դիֆուզիայի եւ դրանց հետագա ադսորբցիայի, ֆազերի բաժնի մակերեսին պոլիպեպտիդային շղթաների դեսպիրալիզացման, կոագուլյանտի առաջացմամբ մակերեսային չբնափոխված սպիտակուցի ագրեգացիայի հաշվին:

Եթե պատրաստուկի դեղաձեւ (օրինակ՝աճի հորմոն) է երկխուց կոնտեյներում փաթեթավորված, ներարկումների համար լուծույթի պատրաստման նպատակով օտագործվող լիոֆիլիզատը, որի պարունակությունը վերականգնվում է` նախքան օգտագործումը, ապա պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել լիոֆիլիզատի կամ սուսպենզիայի դեպքում վերասուսպենզացման համասեռության եւ դոզավորման միատարրության ճիշտ վերականգնում ապահովելուն։ Այս տվյալները պետք է պարտադիր կարգով արտացոլվեն ներդիր թերթիկի եւ դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի համապատասխան բաժիններում։

Պետք է նաեւ մանրակրկիտ ուսումնասիրել մյուս ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի հետ համատեղելիությունը, օրինակ՝ ենթամաշկային, միջմկանային ներմուծման կամ ներքին ընդունման համար նախատեսված համակցված պատվաստանյութերի դեպքում։ Խոսքը ինչպես կենդանի, թուլացված (ատենուիրացված) պատվաստանյութերի, օրինակ՝ կարմրուկի, խոզուկի եւ կարմրախտի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի մասին, այնպես էլ ինակտիվացված պատվաստանյութերի, օրինակ՝ ԱԿԴՓ-ի եւ այն ինֆեկցիայի կանխարգելման համար նախատեսված պատվաստանյութի մասին է, որը հարուցվում է b տիպի Haemophilus influenzae-ի կողմից, երբ համակցված բաղադրիչները փոխում են առանձին տարրերի անտիգենային հատկությունները։

Անհրաժեշտ է մանրամասն վերլուծել բոլոր ստացված անցանկալի արդյունքների կլինիկական նշանակությունը։ Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ ուսումնասիրել ադյուվանտի ազդեցությունը բավարար իմունային պատասխան ստանալու համար։

3.5. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի (սուբստանցիաների) կայունությունը

Պատրաստուկի բաղադրության վերաբերյալ հետազոտություններին նախորդող հետազոտությունների ընթացքում անհրաժեշտ է որոշել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունությունը։ Որպեսզի սպիտակուցային մոլեկուլը պահպանի իր կենսաբանական հատկությունները, այն պետք է ունենա ճիշտ կոնֆորմացիա՝ ակտիվ վիճակում ռեցեպտոր-թիրախների հետ փոխազդեցության նպատակով։ Սպիտակուցային կառուցվածքի հիերարխիկ կազմակերպման հետեւանքով սովորաբար գոյություն է ունենում ինչպես ֆիզիկական, այնպես էլ քիմիական դեգրադացման (վատթարացման) մեկից ավելի մեխանիզմ։ Այս առնչությամբ կիրառելիության դեպքում ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաքիմիական մեթոդների համապատասխան քանակի միջոցով անհրաժեշտ է որոշել դեգրադացման (վատթարացման) եղանակները` ներառյալ դրա մեխանիզմներն ու կինետիկան։

ԴՆԹ-ի հիմքով պատրաստուկներում ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունությունն անհրաժեշտ է գնահատել՝ հաշվի առնելով դեգրադացման (վատթարացման) կինետիկան, օրինակ՝ ԴՆԹ-ի դեպուրինիզացման (ադենինի եւ գուանինի անջատման) եւ β էլիմինացման դեպքում։

Ստացված արդյունքները կարելի է օգտագործել դեգրադացումը նվազեցնելու նպատակով՝ որոշելով պատրաստուկի բաղադրության, օրինակ` ջերմաստիճանով, pH-ով, աղերի պարունակությամբ, մեխանիկական սթրեսով եւ այլնով միջնորդավորված արտադրության գործընթացի ու պահպանման պայմանների փոփոխության ազդեցությունը ազդող նյութի պահպանվածության վրա։

3.6. Դեղապատրաստուկի կայունությունը

Կայունության ստանդարտ փորձարկումների մասին տեղեկությունները ներկայացված են սույն կանոնների 8-րդ գլխում։

Առանձին կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) դեղապատրաստուկներին բնորոշ անկայունության առնչությամբ դեղաձեւի կամ պատրաստի պատրաստուկի բաղադրության մեջ (փորձարարական տվյալների հիման վրա) ավելացվում են համապատասխանող օժանդակ նյութերի համապատասխան քանակություն։ Սա անհրաժեշտ է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերին ավելի բարձր կայունություն հաղորդելու համար, օրինակ՝ դրա առաջնային կամ երրորդային կառուցվածքի դեպքում, որոնցից յուրաքանչյուրը կարող է ուղղակիորեն ազդել դեղապատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության վրա, օրինակ՝ արյան մակարդման գործոններ։ Նման փոփոխություններ կարող են ի հայտ գալ արտադրության գործընթացում եւ (կամ) պահպանման ընթացքում։

Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել դեղաձեւի կամ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունությունը արտադրական գործընթացի տարբեր ռեժիմների դեպքում, օրինակ՝ լիոֆիլիզացման դեպքում՝ բաղադրությունն օպտիմալացնելու նպատակով, օրինակ՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի պահպանվածության ապահովման համար անհրաժեշտ լիոպրոտեկտորի քանակության։

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի արտադրության գործընթացում կամ պատրաստուկների բաղադրության մշակման դեպքում օգտագործվող օժանդակ նյութերը եւ (կամ) ռեագենտները կարող են ունենալ մարդկային կամ կենդանական ծագում։ Ոչ կայուն կենսաբանական պատրաստուկների դեղագործական մշակման դեպքում, ինչպիսիք կենդանի, թուլացված (ատենուիրացված) պատվաստանյութերն են, ցանկալի է մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութերի օգտագործմանը արտադրության գործընթացում կամ բաղադրության մշակման դեպքում մշակել եւ գնահատել այլընտրանքը։ Հնարավորության դեպքում պետք է ուսումնասիրել մարդու ալբումինի՝ որպես օժանդակ նյութի փոխարինման հնարավորությունը։

Գլուխ 14. Փաստաթղթավորմանը ներկայացվող պահանջները՝ կլինիկական հետազոտություններում հետազոտվող կենսաբանական պատրաստուկների որակի կառավարման վերաբերյալ

1. Կիրառության ոլորտը

Անդամ պետությունների լիազորված մարմինների կողմից սահմանվում են պահանջներ բժշկական կիրառության համար նախատեսված դեղապատրաստուկի կլինիկական հետազոտության անցկացման նպատակով հայտատուների թույլտվություն ստանալու, էական ուղղումների մասին ծանուցումների եւ հետազոտության ավարտի մասին հայտի նկատմամբ, ինչպես նաեւ պահանջներ հետազոտվող դեղապատրաստուկի դոսյեում առկա կլինիկական հետազոտության անցկացման համար թույլտվություն ստանալու նպատակով ներկայացվող տվյալների նկատմամբ (այսուհետ՝ՀԴԴ)։

Սույն գլխում պարզաբանվում են մասնավոր պահանջներ կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր պարունակող հետազոտվող դեղապատրաստուկների կենսաբանական, քիմիական եւ դեղագործական որակի վերաբերյալ փաստաթղթավորմանը։

Բացի այդ, սույն գլխում ներկայացված են հետազոտվող դեղապատրաստուկների կենսաբանական, քիմիական եւ դեղագործական որակի վերաբերյալ փաստաթղթավորման փոփոխությունների օրինակներ, որոնք, որպես կանոն, դիտարկվում են որպես «էական»։

Սույն գլխի պահանջները կիրառելի են սպիտակուցների եւ պոլիպեպտիդների, դրանց ածանցյալների եւ այն պատրաստուկների դեպքում, որոնց բաղադրիչներն են դրանք (օրինակ՝ կոնյուգատերի դեպքում)։ Այդ սպիտակուցները եւ պոլիպեպտիդներն ստացվում են բջջային կուլտուրաների ռեկոմբինանտ կամ ոչ ռեկոմբինանտ էքսպրեսող համակարգերից, լավ ենթարկվում են մաքրման եւ հատկությունների սահմանմանը՝ վերլուծական մեթոդիկաների համապատասխան հավաքակազմի կիրառմամբ։

Այդ սկզբունքները նաեւ կարող են կիրառվել պատրաստուկների այլ տեսակների դեպքում, օրինակ՝ օրգանիզմի հյուսվածքներից եւ հեղուկներից անջատվող սպիտակուցների ու պոլիպեպտիդների դեպքում։

2. Տվյալներ կլինիկական հետազոտություններում հետազոտվող կենսաբանական դեղապատրաստուկների կենսաբանական, քիմիական եւ դեղագործական որակի մասին

S. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր (սուբստանցիա)

Հղումներն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի վերաբերյալ մաստեր-ֆայլին եւ կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի առնչությամբ Դեղամիջոցների որակի հարցերով եվրոպական վարչության (CEP) համապատասխանության սերտիֆիկատին կիրառելի չեն եւ չեն թույլատրվում։

S.1. Ընդհանուր տեղեկատվություն

S.1.1. Անվանացանկը։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի անվանացանկի վերաբերյալ տեղեկատվություն (օրինակ՝ առաջարկվող միջազգային չարտոնագրված անվանումը (ՄՉԱ), դեղագրքային անվանումը, արտոնագրված անվանումը (առեւտրային անվանումը), ընկերության ծածկագիրը, այլ անվանումներ կամ, առկայության դեպքում՝ այլ ծածկագրեր)։

S.1.2. Կառուցվածքը։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ենթադրվող կառուցվածքի համառոտ նկարագրությունը՝ ներառյալ բարձր կարգի կառուցվածքների մասին տվյալները, ամինաթթվային հաջորդականության սխեման՝ գլիկոզիլացման եւ այլ հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաների հատվածների նշումով, ինչպես նաեւ ներկայացնել հարաբերական մոլեկուլային զանգվածի արժեքը։

S.1.3. Ընդհանուր հատկություններ։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի ֆիզիկաքիմիական եւ այլ կարեւոր հատկությունների ցանկը՝ ներառյալ կենսաբանական ակտիվությունը (պատրաստուկի որոշակի կենսաբանական ազդեցություն ունենալու հատուկ ունակությունը կամ հատկությունը)։ Անհրաժեշտ է վերլուծել առաջարկվող ազդեցության մեխանիզմը։

S.2. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի արտադրության գործընթացը

S.2.1. Արտադրողը (արտադրողները)։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր արտադրողի՝ ներառյալ պայմանագրային արտադրողների, ինչպես նաեւ արտադրության եւ որակի հսկողության մեջ ներգրավված առաջարկվող յուրաքանչյուր արտադրական հարթակի անվանումը, հասցեն եւ պատասխանատվությունը։

S.2.2. Արտադրության գործընթացի նարագրությունը եւ դրա հսկողությունը։

Անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով նկարագրել արտադրական գործընթացը եւ արտադրության գործընթացի հսկողությունը։ Սովորաբար արտադրական գործընթացը սկսվում է բջիջների բանկի կոնտեյներից եւ ներառում է բջիջների կուլտիվացումը, հավաքումը (հավաքումները), մաքրումը, արտադրանքի մոդիֆիկացիան եւ դրա չափածրարումը։ Պետք է նաեւ նկարագրել պահպանման եւ տեղափոխման պայմանները։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության բոլոր ընթացաշրջանների հաջորդականությունը՝ ներառյալ ներարտադրական փորձարկումներն արտացոլող սխեմա։ Ներարտադրական փորձարկումների արդյունքները թույլատրվում է արտահայտել ազդեցության սահմանների կամ ընդունելիության նախնական չափանիշների տեսքով։ Մշակման ընթացքում տվյալների կուտակմանը զուգահեռ՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել ներարտադրական փորձարկումների ավելի մանրամասն արդյունքներ եւ չափանիշներ։ Ընդունելիության չափանիշները ենթակա են վերանայման։

Անհրաժեշտ է որոշել սերիայի չափը եւ արտադրության մասշտաբը՝ ներառյալ հավաքումների յուրաքանչյուր միացման կամ միջանկյալ արտադրանքի մասին տեղեկատվությունը։

Անհրաժեշտ է նկարագրել եւ հիմնավորել կրկնակի մշակման ընթացակարգերը ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի արտադրության գործընթացում (օրինակ՝ ֆիլտրի ամբողջականության մասով փորձարկման ձախողումը)։

S.2.3. Նյութերի որակի հսկողությունը։

Հումք եւ ելանյութեր։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել դեղագործական բաղադրամասի արտադրության մեջ օգտագործված նյութերի ցանկը (օրինակ՝ հումք, ելանյութեր, սնուցիչ միջավայրեր, աճի գործոններ, քրոմատագրման խեժեր, լուծիչներ, ռեակտիվներ)՝ նշելով, թե դրանցից յուրաքանչյուրը գործընթացի որ փուլում է օգտագործվում։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել հղումներ որակի ստանդարտներին (օրինակ՝ դեղագրքային հոդվածներ կամ արտադրողի սեփական մասնագրեր)։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ ոչ դեղագրքային նյութերի որակի եւ որակի հսկողության մասին։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ, որոնք հաստատում են, որ նյութերը (ներառյալ կենսաբանական աղբյուրներից ստացվող նյութերը, օրինակ՝ միջավայրի բաղադրիչները, մոնոկլոնալ հակամարմինները, ֆերմենտները) բավարարում են իրենց նպատակային նշանակության ստանդարտներին։

Կենսաբանական ծագման ամբողջ հումքի դեպքում (ներառյալ բջիջների բանկի ձեւավորման դեպքում օգտագործվողները) անհրաժեշտ է նշել աղբյուրը եւ արտադրության գործընթացի համապատասխան փուլը, որում այն օգտագործվել է։ Գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի A.2 հավելվածում անհրաժեշտ է ներկայացնել կենսաբանական ծագման նյութերի վիրուսային անվտանգության մասին ռեզյումեն (գրանցման մատյանը ձեւավորվում է դեղապատրաստուկի գրանցման վերաբերյալ հայտը ներկայացնելուց առաջ)։

Բջջային սուբստրատի աղբյուրը, պատմությունն ու առաջացումը։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել բջջային սուբստրատի աղբյուրի եւ աշխատատեւության մասին ռեզյումեն (փուլերի հաջորդականության բլոկ-սխեմա), բջիջների գենետիկ մոդիֆիկացիայի համար օգտագործված եւ բջիջների գլխավոր բանկի ու համապատասխան գենի արտադրության ուժեղացման եւ հսկողության ռազմավարության ստեղծման համար ելքային բջջի (ընդունող բջջի) մեջ ներառված էքսպրեսող վեկտորի վերլուծությունը (սույն կանոնների 1-ին գլխի սկզբունքներին համապատասխան)։

Բջիջների բանկի համակարգը, բնութագրերի եւ փորձարկումների սահմանումը։ Բջիջների գլխավոր բանկն անհրաժեշտ է ստեղծել նախքան հետազոտությունների I ֆազն սկսվելը։ Սակայն, բոլոր դեպքերում պահանջվում է ձեւավորել բջիջների աշխատանքային բանկ (ԲԱԲ)։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բջիջների բանկի ստացման, որակավորման եւ ձեւավորման մասին տեղեկություններ։ Անհրաժեշտ է նկարագրել ԲԳԲ-ն եւ (կամ) ԲԱԲ-ը եւ ներկայացնել անցկացրած փորձարկումների արդյունքները։ Բջիջների բանկի բնութագրերի ստացումն ու սահմանումն անհրաժեշտ է իրականացնել սույն կանոնների 1-ին գլխի սկզբունքներին համապատասխան։

Բջիջների բանկերն անհրաժեշտ է նկարագրել համապատասխան ֆենոտիպային կամ գենոտիպային մարկերների օգնությամբ, որպեսզի ապահովվի արտադրության մեջ օգտագործված բջիջների իսկությունը, կենսունակությունը եւ մաքրությունը։

Նախքան կլինիկական հետազոտություններն սկսվելը անհրաժեշտ է հաստատել էքսպրեսող ժապավենատուփի նուկլեինաթթվի հաջորդականությունը՝ ներառյալ կոդավորող հատվածի հաջորդականությունը։

Անհրաժեշտության դեպքում գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի A.2 հավելվածում անհրաժեշտ է ներկայացնել կողմնակի ագենտների եւ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի արտադրության համար օգտագործված բջիջների բանկի որակավորման վերաբերյալ անվտանգության վերլուծությունը։

Բջջային սուբստրատի կայունությունը։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել բջջային սուբստրատի կայունության վերաբերյալ բոլոր հասանելի տվյալները։

S.2.4 Կրիտիկական փուլերի եւ միջանկյալ արտադրանքի հսկողությունը։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձարկումների նկարագրությունը եւ ընդունելիության չափանիշները արտադրության գործընթացի կրիտիկական փուլերի հսկողության համար։ Տվյալների սահմանափակության պատճառով մշակման վաղ փուլերում (I-II ֆազեր) ամբողջական տեղեկությունները կարող են բացակայել։

Անհրաժեշտ է հիմնավորել միջանկյալ արտադրանքի պահպանման ժամկետներն ու պայմանները՝ օգտագործելով լրացուցիչ տվյալներ։

S.2.5. Գործընթացի վալիդացումը եւ (կամ) գնահատումը։

Մշակման ամբողջ ընթացքում անհրաժեշտ է հավաքել արտադրության գործընթացի վալիդացման (գնահատման) մասին տվյալներ, սակայն կլինիկական հետազոտություն անցկացնելու վերաբերյալ թույլտվություն ստանալու համար այդպիսի տվյալներ չեն պահանջվում։

Գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի A.2 հավելվածում անհրաժեշտ է տեղեկություններ ներկայացնել վիրուսային կոնտամինանտների էլիմինացմանն ու ապաակտիվացմանն ուղղված արտադրության փուլերի մասին։

S.2.6. Արտադրության գործընթացի մշակումը։

Արտադրության գործընթացի կատարելագործումը։ Արտադրության գործընթացները եւ դրանց հսկողության ռազմավարությունները շարունակական կատարելագործման եւ օպտիմալացման ենթակա են, հատկապես՝ մշակման փուլում եւ կլինիկական հետազոտությունների վաղ ֆազերում։ Այդպիսի կատարելագործումն ու օպտիմալացումը դիտարկվում են որպես մշակման բնականոն ընթացք, ինչը կլինիկական հետազոտություն անցկացնելու վերաբերյալ թույլտվություն ստանալու համար ներկայացվող փաստաթղթերում պահանջվում է համապատասխան նկարագրություն։ Անհրաժեշտ է ամփոփել արտադրության գործընթացի եւ դրա հսկողության փոփոխությունների վերաբերյալ տեղեկություններն ու ներկայացնել այդպիսի փոփոխությունների հիմնավորումը։ Սերիաների միջեւ կապը որոշելու նպատակով նկարագրության մեջ փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո անհրաժեշտ է միանշանակ ներկայացնել տեղեկություններ, որոնք թույլ կտան նույնականացնել արտադրության գործընթացի այն տարբերակները, որոնք օգտագործվել են նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված յուրաքանչյուր սերիայի ստացման համար։ Արտադրության գործընթացի էվոլյուցիան նկարագրելու համար թույլատրվում է ներկայացնել համեմատական բլոկ-սխեմաներ եւ (կամ) արտադրության գործընթացի փոփոխությունների ցանկը։ Արտադրության գործընթացի փոփոխությունները կարող են պահանջել ներարտադրական եւ թողարկման փորձարկումների ադապտացիա, որի հետ կապված՝ փոփոխություններ կատարելուց հետո այդպիսի փորձարկումները եւ ընդունելիության համապատասխան չափանիշները պահանջում են վերանայում։

Համադրելիության հետազոտություններ։ Փոփոխություններ կատարելու եւ մշակման փուլի հետեւանքներից կախված՝ դեղապատրաստուկի կլինիկական բնութագրերի վրա անցանկալի ազեցության բացակայությունն ապահովելու նպատակով կարող են պահանջվել համադրելիության հետազոտություններ։ Այդպիսի հետազոտությունների հիմնական նպատակը կլինիկական հետազոտությունների համար պատրաստուկի փոփոխությունից հետո դրա պիտանիության եւ կլինիկական հետազոտություններում ընդգրկված պացիենտների անվտանգությանը սպառնացող վտանգի բացակայության ապահովումն է։

Համադրելիության հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել փուլ առ փուլ՝ ներառյալ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի եւ կարեւորություն ներկայացնող միջանկյալ արտադրանքի որակի պարամետրերի համեմատությունը՝ օգտագործելով համապատասխան վերլուծական մեթոդներ։ Վերլուծական մեթոդների թվին, որպես կանոն, դասվում են ստանդարտ փորձարկումները, որոնք անհրաժեշտության դեպքում թույլատրվում է լրացնել օժանդակ փորձարկումներով՝ բնութագրերի սահմանման նպատակով (ներառյալ օրթոգոնալ մեթոդները)։ Եթե փոփոխություններով պայմանավորված ռիսկերի գնահատման համար արտադրողների կուտակած փորձն ու կարեւորություն ներկայացնող այլ տեղեկություններ բավարար չեն կամ ենթադրվում են պոտենցիալ ռիսկեր պացեինտների համար, ապա բացառապես որակի հետ կապված հարցերի ուսումնասիրության վրա հիմնված համադրելիության հետազոտությունները կարող են բավարար չլինել։

Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների վաղ ֆազերի ընթացքում համադրելիության հետազոտությունները, որպես կանոն, այնքան մեծաթիվ չեն, որքան գրանցված դեղապատրաստուկի դեպքում։ Մարդու մոտ առաջին անգամ անցկացվող կլինիկական հետազոտություններում առաջարկվում է կիրառել այն հետազոտվող դեղապատրաստուկը, որն արտացոլում է նախակլինիկական հետազոտություններում օգտագործված նյութի հատկությունները։

S.3. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի բնութագրերի նկարագրությունը

S.3.1. Կառուցվածքի եւ այլ բնութագրերի սահմանում։

Մասնագրի կազմման նպատակով անհրաժեշտ է համապատասխան մեթոդիկաների միջոցով բնութագրել կենսատեխնոլոգիական կամ կենսաբանական դեղագործական բաղադրամասը (ներառյալ ֆիզիկաքիմիական հատկությունների, կենսաբանական ակտիվության, իմունոքիմիական հատկությունների, մաքրության եւ խառնուրդների որոշումը)։ Չի թույլատրվում սահմանափակվել գրականության տվյալներին հղումներով։ Մշակման փուլում՝ նախքան կլինիկական հետազոտությունների I ֆազի սկիզբը եւ, անհրաժեշտության դեպքում, արտադրության գործընթացի զգալի փոփոխություններից հետո անհրաժեշտ է կատարել բնութագրերի պատշաճ սահմանում։

Նպատակային արտադրանքի դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկություններ առաջնային, երկրորդային կառուցվածքի եւ ավելի բարձր կարգի կառուցվածքի, հետտրանսլյացիոն (օրինակ՝ գլիկոֆորմա) եւ այլ մոդիֆիկացիաների մասին։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկություններ կենսաբանական ակտիվության (պատրաստուկի՝ որոշակի կենսաբանական ազդեցություն ունենալու հատուկ ունակության կամ հատկության) մասին։ Նախքան I ֆազի հետազոտությունների սկիզբը, որպես կանոն, անհրաժեշտ է որոշել կենսաբանական ակտիվությունը՝ օգտագործելով համապատասխան հուսալի եւ որակավորված մեթոդներ։ Բնութագրերի սահմանման աստիճանն ավելի ուշ ֆազերում կաճի։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել բնութագրերի սահմանման համար օգտագործված մեթոդների գիտական հիմնավորումը եւ դրանց պիտանիության հիմնավորումը։

S.3.2. Խառնուրդները։

Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել արտադրական (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցները, ընդունող բջջի ԴՆԹ-երը, նյութի սյունակներից արտազատվող սնուցիչ միջավայրերի մնացորդները) եւ հարակից խառնուրդները (օրինակ՝ պրեկուրսորները, մասնատված ձեւերը, դեգրադացման արգասիքները, ագրեգատները)։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել քանակական տվյալներ խառնուրդների մասին՝ ներառյալ ամենաբարձր կլինիկական դեղաչափի մեջ առավելագույն պարունակությունը։ Կարող է պահանջվել որոշակի արտադրական խառնուրդներից (օրինակ՝ փրփրամարիչներից) մաքրման վերաբերյալ գնահատումը։

Որոշ խառնուրդների դեպքում անհրաժեշտ է հիմնավորել դրանց վերաբերյալ բացառապես որակական (առանց քանակական) տվյալները ներկայացնելը։

S.4. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի որակի հսկողությունը

Կլինիկական հետազոտությունների ֆազերի ընթացքում, եթե վալիդացման վերաբերյալ տվյալները թերի են, ապա դեղագործական բաղադրամասի դեղագործական որակի, հաստատունության եւ համադրելիության հաստատման նպատակով արտադրության գործընթացի փոփոխությունից հետո դեղագործական բաղադրամասի հսկողության համար անհրաժեշտ է իմանալ որակի ցուցանիշները։ Դրա հետեւանքով մշակման ամբողջ գործընթացում վերահսկվող որակի ցուցանիշները չպետք է սահմանափակվեն մասնագրի մեջ ներառված փորձարկումներով, որոնց համար սահմանված են ընդունելիության նախնական չափանիշներ։

S.4.1. Մասնագիրը (սուբստանցիան)։

Կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվելիք ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի սերիաների մասնագրերի մեջ անհրաժեշտ է նկարագրել դրանց ընդունելիության չափանիշները, ինչպես նաեւ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի որակի պատշաճ հսկողության սահմանման համար օգտագործված փորձարկումները։ Քանակական պարունակության, իսկության եւ խառնուրդների վերաբերյալ փորձարկումները պարտադիր են։ Պատշաճ հիմնավորման բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է ներառել կենսաբանական ակտիվության վերաբերյալ փորձարկում։ Անհրաժեշտ է սահմանել խառնուրդների պարունակության վերին սահմանները՝ հաշվի առնելով անվտանգության ցուցանիշները։ Անհրաժեշտ է բնութագրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի միկրոկենսաբանական մաքրությունը։

Քանի որ ընդունելիության չափանիշները, որպես կանոն, հիմնվում են մշակման մեջ օգտագործված սերիաների սահմանափակ քանակի եւ նախակլինիկական ու կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիաների վրա, դրանք ի սկզբանե նախնական են եւ պահանջում են լրացուցիչ մշակում ու շտկում հետագա մշակման ընթացքում։

Անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել արտադրանքի այն հատկությունները, որոնք մշակման որոշակի փուլում ամբողջովին չեն բնութագրվել կամ որոնց վերաբերյալ կան միայն սահմանափակ տվյալներ ընդունելիության չափանիշների սահմանման համար։ Այսպիսով, արտադրանքի այդպիսի հատկությունները թույլատրվում է ներառել մասնագրի մեջ առանց ընդունելիության նախապես սահմանված սահմանների։ Արդյունքներն անհրաժեշտ է ներկայացնել սերիական վերլուծության վերաբերյալ բաժնում (սույն կանոնների S.4.4 բաժնին համապատասխան)։

Լրացուցիչ տեղեկատվություն II եւ III ֆազերի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ

Տեղեկատվության եւ փորձի կուտակմանը զուգահեռ կարող է պահանջվել պարամետրերի ավելացում կամ բացառում եւ վերլուծական մեթոդիկաների մոդիֆիկացիա։ Նախորդ փորձարկումների համար սահմանված մասնագրերն ու ընդունելիության չափանիշները պետք է վերանայել եւ անհրաժեշտության դեպքում շտկել մշակման ընթացիկ ընթաշրջանին համապատասխան։

S.4.2. Վերլուծական մեթոդիկաներ։

Անհրաժեշտ է նշել մասնագրում ներառված դեղագործական բաղադրամասի բոլոր փորձարկումների համար նախատեսված վերլուծական մեթոդիկաները (օրինակ՝ քրոմատագրման մեթոդներ, կենսաբանական մեթոդներ եւ այլն)՝ ներառյալ առանց ընդունելիության սահմանների փորձարկումները։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել բոլոր ոչ դեղագրքային վերլուծական մեթոդիկաների համառոտ նկարագրությունը (վերլուծության անցկացման եղանակ)։

Միության դեղագրքի, անդամ պետությունների դեղագրքի, առաջատար օտարերկրյա դեղագրքերի հոդվածների պահանջներին համապատասխանող մեթոդների դեպքում ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան թույլատրվում է հղում կատարել համապատասխան հոդվածին։

S.4.3. Վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացում։

Վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացումը կլինիկական մշակման ընթացքում դիտարկվում է որպես աստիճանական գործընթաց։

Միության դեղագրքի ընդհանուր գլխում, անդամ պետությունների դեղագրքում, առաջատար օտարերկրյա դեղագրքերում նկարագրված վերլուծական մեթոդիկաները ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան կամ մասնավոր դեղագրքային հոդվածների հետ կապված՝ սովորաբար համարվում են վալիդացված։

Անհրաժեշտ է հաստատել I ֆազի կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված վերլուծական մեթոդների պիտանիությունը։ Վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացում անցկացնելու ընդունելիության սահմանները (օրինակ՝ խառնուրդների պարունակությունը սահմանելու համար նախատեսված ընդունելիության սահմաններ) եւ պարամետրերը (սպեցիֆիկությունը, գծայնությունը, վերլուծական ոլորտը, ճշտությունը, ճշգրտությունը, քանակական որոշման եւ հայտնաբերման սահմանները) անհրաժեշտ է ներկայացնել աղյուսակի տեսքով։

Տեղեկատվություն II ֆազի եւ III ֆազի կլինիկական հետազոտությունների վերաբերյալ։ Անհրաժեշտ է հաստատել օգտագործված վերլուծական մեթոդիկաների պիտանիությունը։ Անհրաժեշտ է աղյուսակի տեսքով ներկայացնել անցկացված վալիդացման արդյունքների ռեզյումեն (օրինակ՝ սպեցիֆիկության, գծայնության, վերլուծական ոլորտի, ճշտության, ճշգրտության, քանակական որոշման եւ հայտնաբերման սահմանների արդյունքներն ու արժեքները)։ Վալիդացման վերաբերյալ ամբողջական հաշվետվության ներկայացում չի պահանջվում։

S.4.4. Սերիական վերլուծություն։

Քանի որ սկզբնապես մասնագրումը կարող է շատ լայն լինել, որակի գնահատման համար կարեւոր են սերիաների վերաբերյալ փաստացի տվյալները։ Քանակական պարամետրերի դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել փաստացի թվային արժեքները։

Սույն բաժնի խնդիրն է հաստատել կոնկրետ կլինիկական հետազոտությունում կիրառման ենթակա սերիաների որակը (համապատասխանությունը նախնական մասնագրմանը)։ Վաղ ֆազի այն կլինիկական հետազոտությունների դեպքում, որոնց սովորաբար բնորոշ է սերիաների սահմանափակ թիվ, անհրաժեշտ է ներկայացնել համապատասխան նախակլինիկական եւ կլինիկական սերիաների վերաբերյալ արդյունքները՝ ներառյալ տվյալ կլինիկական հետազոտությունում կիրառման ենթակա սերիաների վերլուծության արդյունքները։ Սակայն, ավելի տեւական արտադրության ժամանակ պատշաճ հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է ներկայացնել միայն մի քանի ներկայացուցչական սերիաների արդյունքները։

Սերիաների օգտագործմանը զուգահեռ անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ սերիայի համարի, դրա չափի, արտադրական հարթակի, արտադրության ամսաթվի, հսկողության մեթոդների, ընդունելիության չափանիշների եւ փորձարկումների արդյունքների մասին։ Անհրաժեշտ է նկարագրել յուրաքանչյուր սերիայի արտադրության գործընթացը։

S.4.5. Մասնագրի հիմնավորումը։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մասնագրում ներառված որակի բոլոր ցուցանիշների եւ մաքրության, խառնուրդների, կենսաբանական ակտիվության եւ որակի այլ ցուցանիշների վերաբերյալ ընդունելիության չափանիշների մանրամասն հիմնավորում, որոնք կարող են ազդել դեղապատրաստուկի ֆունկցիոնալ հատկությունների վրա։ Հիմնավորման ժամանակ անհրաժեշտ է ղեկավարվել մշակման վերաբերյալ, նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիաների մասին համապատասխան տվյալներով եւ կայունության վերաբերյալ հետազոտությունների արդյունքներով՝ հաշվի առնելով դրանց հսկողության համար օգտագործված մեթոդները։ Համարվում է, որ վաղ կլինիկական մշակման ընթացքում ընդունելիության չափանիշները կարող են ավելի լայն լինել եւ կարող են չարտացոլել տեխնոլոգիական գործընթացի հնարավորությունները։ Եթե փորձը սահմանափակ է, I-II ֆազերում թույլատրվում է սահմանել ավելի լայն սահմաններ։ Սակայն, որակի այն ցուցանիշների դեպքում, որոնք կարող են ազդել պացիենտի անվտանգության վրա, անհրաժեշտ է մանրակրկիտ հիմնավորել սահմանները՝ հաշվի առնելով հասանելի տեղեկատվությունը (օրինակ՝ տեխնոլոգիական գործընթացի հնարավորությունները, դեղպատրաստուկի տեսակը, դեղաչափը, ներմուծման տեւողությունը եւ այլն)։ Անհրաժեշտ է հիմնավորել կենսաբանական ակտիվության եւ դրա ընդունելիության առաջարկվող սահմանների քանակական որոշման ընտրված մեթոդիկայի նշանակությունը։

Անհրաժեշտ է նկարագրել եւ հիմնավորել ավելի վաղ օգտագործված մասնագրում կատարվող փոփոխությունները (օրինակ՝ պարամետրերի ներառումը կամ բացառումը, ընդունելիության չափանիշների ընդլայնումը)։

S.5. Ստանդարտ նմուշներ կամ նյութեր

Հաշվի առնելով կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) պատրաստուկների հատկությունները՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի տարբեր սերիաների միջեւ հաստատունություն, ինչպես նաեւ առեւտրային իրացման ենթակա դեղապատրաստուկի՝ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված դեղապատրաստուկի հետ համադրելիություն ապահովելու նպատակով, ինչպես նաեւ մշակման գործընթացի եւ արդյունաբերական արտադրության միջեւ կապի նկարագրության նպատակով՝ անհրաժեշտ է օգտագործել պատշաճ կերպով բնութագրված ստանդարտ նյութ։ Ստանդարտ նյութի բնութագրերի սահմանումն անհրաժեշտ է իրականացնել ժամանակակից վերլուծական մեթոդների միջոցով, որոնք անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով նկարագրել։ Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկություններ ստանդարտ նյութի ստացման նպատակով օգտագործված արտադրության գործընթացի մասին։

Եթե կլինիկական մշակման ընթացքում չի օգտագործվել 1 ստանդարտ նմուշ, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել տարբեր ստանդարտների միջեւ կապի պահպանումը նկարագրող որակավորման պատմությունը։

Որպես սկզբնական ստանդարտ՝ անհրաժեշտ է օգտագործել միջազգային կամ դեղագրքային ստանդարտ նմուշներ (առկայության դեպքում)։ Սակայն, պետք է հաշվի առնել, որ միջազգային ստանդարտ նմուշի կամ դեղագրքային ստանդարտ նմուշի օգտագործումը կարող է սահմանափակվել փորձարկումների որոշակի մեթոդներով, օրինակ՝ կենսաբանական ակտիվության մասով։ Եթե միջազգային ստանդարտ նմուշը կամ դեղագրքային ստանդարտ նմուշը բացակայում է, ապա անհրաժեշտ է արտադրել սեփական ստանդարտ նյութը։

S.6. Փաթեթվածքի (խցանափակման) համակարգը

Անհրաժեշտ է նշել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի դեպքում օգտագործվող փաթեթավորման նյութը։ Պետք է հաշվի առնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի եւ առաջնային (ներքին) փաթեթվածքի միջեւ փոխազդեցության հնարավորությունը։

S.7. Կայունությունը

Կայունության վերաբերյալ ռեզյումեն եւ եզրակացությունները (արձանագրությունը (նյութը) եւ մեթոդը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ծրագիրը, որն ընդգրկում է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի առաջարկվող պահպանման ժամկետը՝ ներառյալ մասնագիրը, վերլուծական մեթոդիկաները եւ փորձարկումների միջեւ ընկած դադարները։ Փորձարկումների միջեւ ընկած դադարները պետք է համապատասխանեն սույն կանոնների 8-րդ գլխին։

Կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ծրագրում ներառված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի սերիաների որակը պետք է արտացոլի պլանավորվող կլինիկական հետազոտության մեջ օգտագործման ենթակա նյութի որակը։

Կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ծրագրում ներառված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերն անհրաժեշտ է պահել կոնտեյներներում, որոնցում օգտագործվում է փաթեթվածքի (խցանափակման) համակարգի նույն տեսակն ու նյութերը, որոնք օգտագործվելու են կլինիկական հետազոտությունում օգտագործման ենթակա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի դեպքում։ Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունության ուսումնասիրության դեպքում թույլատրվում է օգտագործել ավելի փոքր չափի կոնտեյներներ։

Հետազոտությունների ժամանակ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունությունը առաջարկվող պահպանման պայմաններում։ Առաջարկվում է անցկացնել արագացված պահպանման եւ սթրես-կայունության հետազոտություններ, քանի որ դրանք թույլ են տալիս հասկանալ դեգրադացման (վատթարացման)պրոֆիլը եւ պիտանիության ժամկետի ավելացման դեպքում ծառայում են որպես հիմնավորող տվյալներ։

Համոզվելու համար, որ հայտնաբերվելու են մաքրության պրոֆիլի (խառնուրդների) եւ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կենսաբանական ակտիվության փոփոխություններ՝ կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ծրագրում անհրաժեշտ է ներառել կայունության մեթոդ-ինդիկատորներ։ Պատշաճ հիմնավորման բացակայության դեպքում ծրագրում անհրաժեշտ է ներառել ակտիվության քանակական որոշման մեթոդիկան։

Միության՝ կայունության ուսումնասիրությանը նվիրված փաստաթղթում նկարագրված կրկնակի փորձարկման ժամանակահատվածը կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի համար կիրառելի չէ։

Կայունության վերաբերյալ հետազոտության տվյալները (արդյունքները)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել առնվազն մեկ սերիայի կայունության վերաբերյալ տվյալներ, որոնք արտացոլում են այն նյութի արտադրության գործընթացը, որն օգտագործվելու է կլինիկական հետազոտության մեջ։ Բացի այդ, թույլատրվում է ներկայացնել մշակման մեջ օգտագործված կամ նախորդ արտադրության գործընթացի միջոցով արտադրված համապատասխան սերիաների կայունության վերաբերյալ տվյալներ։ Այդպիսի տվյալներ թույլատրվում է օգտագործել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի պիտանիության ժամկետը որոշելու համար այն դեպքում, երբ ներկայացվում է հիմնավորում այն մասին, որ սերիայի որակն արտացոլում է կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրության ենթակա նյութի որակը։

Կայունության վերաբերյալ կարեւորություն ներկայացնող բոլոր տվյալներն անհրաժեշտ է ամփոփել աղյուսակի մեջ՝ նշելով փորձարկված սերիաները, դրանց արտադրության ամսաթվերը, արտադրության գործընթացի տարբերակները, բաղադրությունը, պահպանման պայմանները, ժամանակային կետերը, վերլուծական մեթոդիկաները, ընդունելիության չափանիշներն ու արդյունքները։

Անհրաժեշտ է ներկայացնել քանակական պարամետրերի փաստացի թվային արժեքներ։ Անհրաժեշտ է վերլուծել բոլոր բացահայտված միտումները։

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունության մասին հասանելի տվյալների եւ աճող գիտելիքների ծավալի հաշվառման համար կլինիկական մշակման տարբեր ֆազերի ընթացքում կայունության նկատմամբ անհրաժեշտ է ներկայացնել ավելի խիստ պահանջներ։ III ֆազում հայտատուն պետք է բազմակողմանիորեն հասկանա ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունության պրոֆիլը։

Պիտանիության ժամկետի սահմանումը

Անհրաժեշտ է առաջարկվող պահպանման պայմաններում նկարագրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի հայտագրված պիտանիության ժամկետը՝ նկարագրությանը կցելով հասանելի տվյալների վերլուծությունը։ Անհրաժեշտ է վերլուծել բոլոր բացահայտված միտումները։

Ինչպես նկարագրված է սույն կանոնների 8-րդ գլխում, հայտով պահանջվող պահպանման ժամկետն անհրաժեշտ է սահմանել իրական ժամանակում եւ իրական ջերմաստիճանի դեպքում անցկացվող բնական պահպանման հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա։ Թույլատրվում է կայունության վերաբերյալ վերը նշված տվյալների պիտանիության ժամկետի ավելացումն իրական ժամանակին համապատասխան տվյալներով, այդ թվում՝ արագացված պահպանման արդյունքներով հիմնավորման դեպքում։

Այդպիսի երկարաձգումից հետո պիտանիության առավելագույն ժամկետը չի թույլատրվում ավելացնել 2 անգամից ավելի եւ 12 ամսից ավելի՝ ներկայացուցչական սերիաների դեպքում ստացված կայունության վերաբերյալ տվյալների համեմատ։ Սակայն, բնական պահպանման հետազոտությունների ենթադրվող տեւողությունը գերազանցող պիտանիության ժամկետի ավելացում չի թույլատրվում։

Կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ծրագրի կազմման դեպքում թույլատրվում է հենվել նախկին տվյալների, այդ թվում՝ պլատֆորմային տեխնոլոգիաների վրա։ Սակայն, այդպիսի տվյալներն ինքնին բավարար չեն հետազոտվող դեղապատրաստուկի պիտանիության ժամկետի հիմնավորման համար։

Պիտանիության ժամկետի ավելացում պլանավորելիս հայտատուն պետք է անպայման ստանձնի կայունության վերաբերյալ առաջարկված ծրագիրը ներկայացված արձանագրությանը համապատասխան կատարելու եւ չնախատեսված իրավիճակների առաջացման դեպքում լիազորված մարմիններին դրանց մասին տեղեկացնելու պարտականությունը, ինչպես նաեւ առաջարկի շտկող միջոցառումների պլանը։

Էական ուղղում կատարելու եղանակով պիտանիության ժամկետի ավելացման վերաբերյալ տեղեկությունները ներկայացված են սույն կանոնների 4-րդ բաժնում։

P. Հետազոտվող դեղապատրաստուկ

P.1. Հետազոտվող դեղապատրաստուկի նկարագրությունն ու կազմը

Անհրաժեշտ է նշել հետազոտվող դեղապատրաստուկի որակական եւ քանակական կազմը: Տրամադրվող տեղեկատվությունը պետք է ներառի՝

դեղաձեւի համառոտ կամ աղյուսակային նկարագրությունը,

կազմը, այսինքն՝ դեղաձեւի բոլոր բաղադրիչների ցանկը եւ միավորի հաշվով դրանց պարունակությունը (այդ թվում՝ առկայության դեպքում, դրանց ավելցուկները), բաղադրիչների ֆունկցիոնալ նշանակությունը, դրանց որակի ստանդարտի վերաբերյալ հղումներ (օրինակ՝ դեղագրքային հոդվածներին կամ արտադրողների մասնագրերին (սպեցիֆիկացիաներին)),

կցվող նոսրացուցիչների նկարագրությունը,

կոնտեյների եւ խցանափակման համակարգի տեսակի համառոտ նկարագրություն, որն օգտագործվում է դեղաձեւի համար եւ դրա պատրաստման համար կցվում է նոսրացուցչին, եթե դա կիրառելի է:

P.2. Դեղագործական մշակում

Մշակման վաղ փուլերում սույն բաժնում ներառելու համար տեղեկատվությունը կարող է անբավարար լինել:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կազմի մշակման համառոտ նկարագրությունը՝ ներառելով նոր դեղաձեւի կամ նոր օժանդակ նյութի համար հիմնավորումը:

Լրացուցիչ պատրաստում պահանջող (օրինակ՝ վերականգնում, նոսրացում, խառնում) դեղապատրաստուկների համար անհրաժեշտ է հաստատել այդպիսի նյութերի (օրինակ՝ լուծիչների, նոսրացուցիչների, միջավայրի) հետ համադրելիությունը եւ ամփոփել պատրաստման մեթոդը (թույլատրվում է հիմնվել կլինիկական հետազոտության արձանագրության մեջ պարունակվող ամբողջական նկարագրության վրա):

Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն հիմնավորումը, որ դեղաձեւի եւ փաթեթավորման նյութի համակցումը չի խախտում ճիշտ դոզավորումը, օրինակ՝ հաստատելը, որ պատրաստուկը չի ներծծվում բեռնարկղի պատերի մեջ կամ ներարկման համակարգում: Այս պահանջի կատարումը հատկապես կարեւոր է ցածր դեղաչափով կամ բարձր նոսրացումով բացթողման ձեւի համար: Մարդու հետ առաջին անգամ անցկացվող կլինիկական հետազոտություններում հնարավորինս անհրաժեշտ է համոզվել, որ շատ ցածր դեղաչափերը ճիշտ են կիրառվում:

Արտադրության գործընթացի մշակում

Անհրաժեշտ է նկարագրել արտադրության գործընթացի փոփոխությունները, այդ թվում՝ կազմի եւ դեղաձեւի փոփոխությունները՝ համեմատած ավելի վաղ անցկացված կլինիկական հետազոտությունների հետ: Էական փոփոխությունների, օրինակ՝ կազմի փոփոխության դեպքում, անհրաժեշտ է հիմնավորել համադրելիության համապատասխան հետազոտություններով: Այդ առնչությամբ անհրաժեշտ է հետ եւել սույն կանոնների S.2.6 բաժնում նկարագրված դրույթներին: Անհրաժեշտ է այդ տվյալները խորությամբ մանրամասնել, որպեսզի պատշաճ կերպով պարզեն փոփոխությունների էությունը եւ գնահատեն պացիենտի անվտանգության համար հնարավոր հետեւանքները:

Անհրաժեշտ է կլինիկական մշակման ժամանակ կատարվող՝ կազմի բոլոր փոփոխությունները փաստաթղթավորել եւ հիմնավորել՝ որակի, անվտանգության, կլինիկական առանձնահատկության, դոզավորման եւ դեղապատրաստուկի կայունության վրա դրանց ազդեցության տեսանկյունից:

P.3. Հետազոտվող դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացը

P.3.1. Արտադրողը (արտադրողները):

Անհրաժեշտ է ներկայացնել յուրաքանչյուր արտադրողի, այդ թվում՝ պայմանագրային արտադրողների, ինչպես նաեւ արտադրության մեջ ներգրավված յուրաքանչյուր կցվող արտադրատարածքի, սերիայի փորձարկման եւ բացթողման անվանումը, հասցեն եւ պատասխանատվությունը: Եթե հետազոտվող դեղապատրաստուկի արտադրության մեջ մասնակցում է մի քանի արտադրող, ապա անհրաժեշտ է հստակ նկարագրել նրանցից յուրաքանչյուրի պարտականությունները:

P.3.2. Նյութական հաշվեկշիռ (սերիայի կազմը):

Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն սերիայի (սերիաների) նյութական հաշվեկշիռը, որ ծրագրվում է օգտագործել կլինիկական հետազոտություններում: Այդ տվյալներում պետք է ներառվի օգտագործվող բոլոր բաղադրամասերի ցանկը: Հարկավոր է նշել սերիաների չափերը կամ ծավալի ընդգրկույթը:

P.3.3. Արտադրության գործընթացի եւ դրա հսկողության նկարագրությունը:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել գործընթացի բոլոր հաջորդական փուլերի սխեման, այդ թվում՝ ներարտադրական փորձարկումները: Ներարտադրական փորձարկումների արդյունքները կարելի է սահմանել որպես ազդեցության սահմաններ կամ հաշվի առնել որպես ընդունելության նախնական չափանիշներ: Մշակման ընթացքում գործընթացի մասին տվյալների կուտակման ժամանակ անհրաժեշտ է ներկայացնել ներարտադրական փորձարկումների եւ չափանիշների առավել մանրամասն արդյունքներ: Ընդունելիության չափանիշները ենթակա են վերանայման:

Ռեկոմբինանտային սպիտակուցներ եւ մոնոկլոնալ հակամարմիններ պարունակող պատրաստուկների մեծ մասն արտադրվում է ոչ ստանդարտ դիտվող ասեպտիկ գործընթացների օգնությամբ: Արտադրության ոչ ստանդարտ գործընթացները, նոր տեխնոլոգիաները եւ փաթեթավորման նոր գործընթացները պահանջում են մանրամասն նկարագրություն:

P.3.4. Կրիտիկական փուլերի եւ միջանկյալ արտադրանքի հսկողությունը:

Անհրաժեշտ է նկարագրել արտադրության գործընթացի հիմնական փուլերի փորձարկումների եւ ընդունելիության չափանիշները: Մշակման (փուլ I եւ փուլ II) վաղ փուլերում տվյալների սահմանափակ լինելու հետեւանքով ամբողջական տեղեկատվությունը կարող է բացակայել:

Եթե միջանկյալ արտադրանքի մշակման համար նախատեսվում է դրանց պահպանում, անհրաժեշտ է նկարագրել պահպանման ժամկետները եւ պայմանները ու հիմնավորել դրանք՝ ֆիզիկաքիմիական, կենսաբանական եւ միկրոկենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունների տվյալներով:

Ֆիլտրման մեթոդով մանրէազերծման (ստերիլիզացման) համար՝ կլինիկական հետազոտություն անցկացնելու համար թույլտվություն ստանալու նպատակով դոսյեում անհրաժեշտ է նշել՝ մինչ ֆիլտրումը կենսաբանական առավելագույն ծանրաբեռնվածությունը: Մեծ մասամբ,ընդունելի է 10 ԳԱՄ/100 մլ ցուցանիշը, որը կախված է ֆիլտրման ծավալի եւ ֆիլտրի տրամագծի հարաբերակցությունից: Եթե այդ պահանջը չի կատարվում, ապա անհրաժեշտ է օգտագործել նախնական ֆիլտրում՝ հակաբակտերիալ ֆիլտրի միջոցով: Այդ եղանակով կարելի է ստանալ ցանկալի կենսաբանական ցածր ծանրաբեռնվածություն: Պատրաստված դեղապատրաստուկի ոչ մեծ քանակության հետեւանքով՝ բավարար հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է փորձարկել 100մլ չֆիլտրված (ֆիլտրված) պատրաստուկ:

Կրկնակի մանիպուլյացիաները թույլատրվում են արտադրություն կոնկրետ փուլերում (օրինակ՝ կրկնակի ֆիլտրում), միայն եթե այդպիսի փուլերը պատշաճորեն նկարագրված եւ հիմնավորված են:

P.3.5. Գործընթացի վալիդացում եւ (կամ) գնահատում:

Կիրառման դեպքում անհրաժեշտ է համառոտ նկարագրել ասպետիկ մշակման վալիդացումը եւ լիոֆիլիզացումը: Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների թիվ 13 հավելվածին համապատասխան՝ մանրէազերծման (ստերիլիզացման) գործընթացի (պրոցեսի) վալիդացման ստադարտը չպետք է տարբերվի գրանցված դեղապատրաստուկի համար նախատեսված ստանդարտներից: Դոսյեում, մասնավորապես, անհրաժեշտ է ներառել այն տեղեկությունները, որոնք ուղղակիորեն առնչվում են դեղապատրաստուկի անվտանգության հետ(կենսաբեռնվածության եւ միջավայրի հավելման ցիկլերի մասին):

P.4. Օժանդակ նյութերի որակի վերահսկողությունը

P.4.1. Մասնագիր (սպեցիֆիկացիա)։

Թույլատրվում է հղումներ կատարել Միության Դեղագրքին, անդամ պետությունների ազգային դեղագրքերին, արտասահմանյան առաջատար դեղագրքերին՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ անդամ պետությունների դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան: Վերը նշված ստանդարտներում ներառված օժանդակ նյութերի համար անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրողի ներքին մասնագրերը (սպեցիֆիկացիաները):

P.4.2. Վերլուծական մեթոդիկաներ:

Սույն կանոնների P.4.1 բաժնում թվարկված դեղագրքային հոդվածներին հղում կատարելու անհնարինության դեպքում անհրաժեշտ է նկարագրել օգտագործված վերլուծական մեթոդները:

P.4.3. Վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացումը:

Կիրառելի չէ:

P.4.4. Մասնագրի (սպեցիֆիկացիայի) հիմնավորումը:

Ոչ դեղագրքային օժանդակ նյութերի համար հարկավոր է հիմնավորել սույն կանոնների P.4.1 բաժնում բերված՝ արտադրողի ներքին մասնագրերը (սպեցիֆիկացիաները):

P.4.5. Մարդկային կամ կենդանական ծագմամբ օժանդակ նյութերը:

Մարդկային կամ կենդանական ծագմամբ օժանդակ նյութերի համար՝ գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի A.2 դրույթում անհաժեշտ է ներկայացնել կողմնակի ագենտների մասով անվտանգության գնահատման մասին տեղեկություններ (օրինակ՝ աղբյուրները, մասնագրերը, անցկացված փորձարկումների նկարագրությունը) եւ վիրուսային անվտանգության մասով տվյալներ՝ սույն կանոնների 3-րդ գլխին համապատասխան: Բացի այդ, գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլի A.2 հավելվածում անհրաժեշտ է նկարագրել խմբագրման ընթացքում բժշկական կիրառության դեղապատրաստուկները կիրառելիս՝ տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի հարցերով գլխին համապատասխանությունը:

Եթե որպես օժանդակ նյութ է օգտագործվում մարդու ալբումինը կամ պլազմայից ստացված այլ նյութ, անհրաժեշտ է ներկայացնել կողմնակի ագենտների մասով անվտանգության գնահատման մասին տեղեկություններ՝ պլազմայից ստացված դեղապատրաստուկների մասին համապատասխան գլուխների համաձայն: Եթե պլազմայից ստացված բաղադրիչն ավելի վաղ օգտագործվել է գրանցված դեղապատրաստուկում, ապա թույլատրվում է հղում կատարել դրան:

P.4.6. Նոր օժանդակ նյութեր:

Դեղապատրաստուկում առաջին անգամ օգտագործված օժանդակ նյութի համար կամ ներմուծման նոր եղանակի դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության գործընթացի ամբողջական նկարագրությունը, որակի բնութագրի եւ հսկողության սահմանումը՝ հղում կատարելով անվտանգության (նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական) վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներին՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի դեղանյութերի ֆորմատի համաձայն:

P.5. Հետազոտվող դեղապատրաստուկի որակի վերահսկողություն

P.5.1 Մասնագրեր (սպեցիֆիկացիաներ):

Ինչ վերաբերում է դեղապատրաստուկին, ապա անհրաժեշտ է առաջնորդվել այն նույն սկզբունքներով, որոնք նկարագրված են ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կազմման համար: Կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի սերիաների մասնագրերում անհրաժեշտ է նկարագրել փորձարկումների եւ դրանց ընդունման չափանիշները, որոնք օգտագործվում են որակի պատշաճ հսկողություն սահմանելու համար: Քանակական պարունակության, իսկության եւ խառնուրդների փորձարկումները պարտադիր են: Ստերիլ դեղապատրաստուկների նկատմամբ պարտադիր է անցկացնել ստերիլության եւ էնդոտոքսինի փորձարկումներ: Անհրաժեշտ հիմնավորման բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է ներառել կենսաբանական ակտիվության փորձարկումը: Անհրաժեշտ է սահմանել խառնուրդների պարունակության վերին սահմանները՝ հաշվի առնելով դրանց անվտանգության ցուցանիշները: Հետագա մշակման ընթացքում դրանց համար կարող է վերանայում եւ ուղղումներ պահանջվել:

Դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների ընդունելիության չափանիշներով պահանջում են հաշվի առնել անվտանգության եւ մշակման փուլի հարցերը: Քանի որ ընդունելիության չափանիշները, որպես կանոն, հիմնված են մշակման մեջ օգտագործվող սահմանափակ քանակությամբ սերիաների, ինչպես նաեւ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների վրա, դրանք ի սկզբանե համարվում են նախնական եւ հետագա մշակման ընթացքում դրանց համար կարող են պահանջվել վերանայում եւ ուղղումներ:

Վերլուծական մեթոդիկաների, պարունակության սահմանների եւ կենսաբանական ակտիվության համար պետք է ապահովվի ճիշտ դոզավորում:

Անհրաժեշտ է սահմանել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի մասնագրերում (սպեցիֆիկացիաներում) չներառված խառնուրդների պարունակության վերին սահմանները, հաշվի առնելով անվտանգության հարցերը:

II ֆազի եւ III ֆազի կլինիկական հետազոտությունների մասով լրացուցիչ տեղեկատվություն

Տվյալների եւ փորձի կուտակման ընթացքում կարող է պահանջվել պարամետրերի ավելացում եւ բացառում, ինչպես նաեւ վերլուծական մեթոդիկաների մոդիֆիկացում: Ավելի վաղ անցկացվող փորձարկումների համար սահմանված ընդունման չափանիշները եւ մասնագիրը հարկավոր է վերանայել III ֆազի կլինիկական հետազոտությունների համար եւ, անհրաժեշտության դեպքում, հարմարեցնել մշակման ընթացիկ փուլին:

P.5.2. Վերլուծական մեթոդիկաներ:

Անհրաժեշտ է նկարագրել մասնագրերի (սպեցիֆիկացիաների) մեջ ներառված բոլոր փորձարկումների վերլուծական մեթոդիկաները: Որոշ սպիտակուցների եւ համալիրների, ինչպես նաեւ նորարարական դեղաձեւերի համար կարող է մեծ մանրամասնում պահանջվել:

Մյուս տեղեկությունները նշվում են S.4.2. բաժնին համապատասխան:

P.5.3. Վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացումը:

Տեղեկությունները նշվում են S.4.3. բաժնին համապատասխան:

P.5.4. Շարքային անալիզ:

Քանի որ մասնագիրն ի սկզբանե կարող է լայն լինել, որակի գնահատման համար անհրաժեշտ է ներկայացնել սերիաների մասին փաստական տվյալներ: Անհրաժեշտ է ներկայացնել քանակական պարամետրերի փաստական թվային արժեքները:

Սույն բաժնի նպատակն է հաստատել տվյալ կլինիկական հետազոտության մեջ կիրառման ենթակա սերիաների որակը (մշակված նախնական մասնագրի համապատասխանությունը): Վաղ փուլում այն կլինիկական հետազոտությունների համար, որոնց բնորոշ է սերիաների ոչ մեծ քանակություն, անհրաժեշտ է ներկայացնել նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում մասնակից սերիաների անալիզի արդյունքները, այդ թվում՝ այն սերիաների անալիզի արդյունքները, որոնք տվյալ կլինիկական հետազոտության մեջ ենթակա են ուսումնասիրության: Այնուամենայնիվ, արտադրության փորձի կուտակման ժամանակ անհրաժեշտ հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է ներկայացնել միայն ներկայացուցչական սերիաների որոշակի քանակության անալիզի արդյունքները:

Սերիաների օգտագործման հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է ներկայացնել սերիայի համարի, չափի, արտադրատարածքի, արտադրության ամսաթվի, հսկողության մեթոդների, ընդունելիության չափանիշների եւ փորձարկումների արդյունքների մասին տեղեկությունները: Անհրաժեշտ է նկարագրել յուրաքանչյուր սերիայի արտադրության գործընթացը:

P.5.5. Խառնուրդների հատկությունների սահմանումը:

Այն լրացուցիչ խառնուրդները եւ դեգրադացիայի արտադրանքը, որոնք հայտնաբերվել են հետազոտվող դեղապատրաստուկում, բայց նկարագրված չեն S.3.2 բաժնում, անհրաժեշտ է համապատասխան եղանակով նույնականացնել եւ որակել:

P.5.6. Մասնագրի (սպեցիֆիկացիայի) հիմնավորումը:

Դեղապատրաստուկի մասնագրում (սպեցիֆիկացիայում) ներառված որակի ցուցանիշները հիմնավորելիս անհրաժեշտ է առաջնորդվել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի մասնագրերով (սպեցիֆիկացիայով): Անհրաժեշտ է հաշվի առնել կայունությունն արտահայտող որակի ցուցանիշները: Անհրաժեշտ է հիմնավորել ընդունելիության՝ առաջարկվող չափանիշները:

P.6. Ստանդարտ նմուշները կամ նյութերը

Համապատասխան դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել ստանդարտ նմուշի բնութագրերի սահմանման պարամետրերը:

Անհրաժեշտության դեպքում թույլատրվում է հղում կատարել S.5. բաժնին:

P.7. «Խցանափակ-կոնտեյներ» համակարգը

Անհրաժեշտ է նկարագրել հետազոտվող դեղապատրաստուկի կցվող առաջնային փաթեթավորումը, որը ենթակա է ուսումնասիրության կլինիկական հետազոտության մեջ: Կիրառման դեպքում հարկավոր է հղում կատարել համապատասխան դեղագրքային հոդվածին: Եթե պատրաստուկը փաթեթավորված է ոչ ստանդարտ ներմուծման սարքում կամ օգտագործվել են ոչ դեղագրքային նյութեր, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել դրանց նկարագրությունը եւ մասնագիրը: Կիրառման դեպքում անհրաժեշտ է հաստատել արտադրատեսակի գրանցման մասին Միության նշանը՝ որպես օժանդակ բժշկական արտադրատեսակ:

Այն պարենտերալ դեղապատրաստուկների համար, որոնք հնարավոր է փոխազդեն «Խցանափակ-կոնտեյներ» համակարգի հետ, կարող են պահանջվել լրացուցիչ տվյալներ:

P.8. Դեղապատրաստուկի կայունությունը

Դեղապատրաստուկի համար ներկայացվում են այն նույն պահանջները, որոնք ներկայացվում են ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի համար, այդ թվում՝ կայունության ուսումնասիրության ծրագիրը, կայունության ուսումնասիրության արդյունքները, պիտանիության ժամկետի որոշումը (այդ թվում՝ բնական պայմաններում պահպանման տվյալներում ընդգրկված ժամկետից՝ պիտանելիության ժամկետի ավելացում) կայունացման եւ գրանցումից հետո ընդարձակման հետ կապված պարտավորությունները: Կայունության հետազոտության արդյունքները պետք է հաստատեն, որ հետազոտվող դեղապատրաստուկը պահպանման ամբողջ ընթացքում կայուն է մնում: Ներկայացված տվյալներով պետք է հաստատվի դեղապատրաստուկի համար առաջարկվող պիտանիության ժամկետը՝ դրանց բացթողման պահից սկսած նախքան պացիենտների կողմից դրանց ընդունումը: Հետազոտվող դեղապատրաստուկի կայունության ուսումնասիրության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է ներառել այն տվյալները, որոնք ձեռք են բերվել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կայունության ուսումնասիրության արդյունքներով:

Բավարար հիմնավորման դեպքում ընդունելի են համարվում ծայրահեղ տարբերակների հետազոտությունն ու մատրիցային մեթոդը:

Վերականգնումից, նոսրացումից կամ խառնումից հետո կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության մասին տվյալներ՝ ըստ որի դեղապատրաստուկը պատրաստ է կիրառման համար: Այդպիսի տվյալներ չեն պահանջվում, եթե պատրաստված դեղապատրաստուկը փաթեթավորումը բացելուց կամ վերականգնումից հետո անմիջապես ենթակա է կիրառման:

3. Հավելված

A.1. Արտադրական տարածքները եւ սարքավորումները

Կիրառելի չէ:

A.2. Կողմնակի ագենտների անվտանգության գնահատումը:

Անհրաժեշտ է նույնականացնել մարդկային եւ կենդանական ծագմամբ այն բոլոր նյութերը, որոնք, որպես ակտիվ դեղագրքային սուբստանցիա, օգտագործվել են արտադրության գործընթացում, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի նյութերն ու արտադրության գործընթացում օգտագործվող ակտիվ դեղագրքային սուբստանցիաների եւ դեղապատրաստուկի հետ առնչվող նյութերը: Սույն բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկի գնահատման տվյալները՝ կողմնակի ագենտների կողմից հնարավոր կոնտամինացիայի տեսանկյունից:

Տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ագենտներ

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ագենտների չթույլատրման եւ հսկողության վերաբերյալ մանրամասն տեղեկություններ: Այդպիսի տեղեկություններն, օրինակ, կարող են ներառել նյութի արտադրման գործընթացի եւ, համապատասխանաբար, գործընթացի կամ ագենտի սերտիֆիկացումն ու հսկողությունը:

Վիրուսային անվտանգություն

Համապատասխան դեպքերում սույն բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկի գնահատման տվյալներ՝ հնարավոր վիրուսային կոնտամինացիայի տեսանկյունից: Փաստաթղթավորումը պետք է համապատասխանի սույն կանոնների 3-րդ գլխում շարադրված պահանջներին:

Այլ կողմնակի ագենտներ

Այլ կողմնակի ագենտների, օրինակ՝ բակտերիաների, միկրոպլազմաների եւ սնկերի մասին մանրամասն տեղեկատվությունն անհրաժեշտ է ներկայացնել դոսյեի համապատասխան հիմնական բաժիններում:

A.3. Նոր օժանդակ նյութերը

Նոր օժանդակ նյութերի համար ընդհանուր տեխնիկական փաստաթղթի ձեւաչափով անհրաժեշտ է ներկայացնել գրանցման դոսյեի S բաժնում նշված տեղեկությունները (Մոդուլ 3, 3.2.S)՝ կլինիկական ֆազին համապատասխան:

A.4. Վերականգնման համար լուծիչներ եւ ջրիկացուցիչներ

Նոսրացման համար լուծիչների եւ ջրիկացուցիչների մասին տեղեկատվությունը պետք է ներկայացվի գրանցման դոսյեի P բաժնի համաձայն:

4. Էական շտկումներ

Ստոր եւ բերվում է այն շտկումների սպառիչ ցանկը, որոնք դիտարկվում են որպես «էականներ»`

ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս կամ դեղապատրաստուկ արտադրողի (արտադրողների) փոփոխություն,

արտադրության գործընթացի էական փոփոխություններ (օրինակ՝ նոր էքսպրեսվող բջիջների գիծ, մաքրման ընթացաշրջանի ավելացում կամ բացառում, վիրուսներից մաքրման վրա ազդող ընթացաշրջանների փոփոխություն, հետազոտվող դեղապատրաստուկի դոսյեում չնշված՝ վերամշակման ցանկացած ընթացակարգ),

նոր խառնուրդների եւ հարակից միացությունների առաջացմանը հանգեցնող փոփոխություններ,

մասնագրի փոփոխություն, որը բնութագրվում է ընդունելիության չափանիշների ընդլայնմամբ կամ վերլուծական մեթոդիկաների բացառմամբ կամ փոփոխությամբ,

փոփոխություններ կազմի մեջ, այդ թվում՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կոնցենտրացիայի եւ օժանդակ նյութի բաղադրության փոփոխությունը,

նախնական փաթեթավորման նյութի փոփոխություն (նյութի տարատեսակության փոփոխություն),

կայունության հաստատված ծրագիրը գերազանցող՝ պիտանելիության ժամկետի ավելացում,

կայունության ուսումնասիրության համաձայնեցված ծրագրին չհամապատասխանող կամ առանց՝ նախապես պարտավորության ստանձնման պիտանելիության ժամկետի ավելացում (S.7 եւ P.8 բաժիններին համապատասխան),

դեղապատրաստուկի կիրառման համար պատրաստ՝ պիտանիության ժամկետի վերաբերյալ հաստատված առաջարկությունների փոփոխություն (փաթեթավորումը բացելուց հետո):

Այնուհանդերձ, կայունության հաստատված ծրագրի հիման վրա՝ պիտանիության ժամկետի ավելացումը սովորաբար չի համարվում էական շտկում, այն դեպքում, երբ՝

պիտանիության ժամկետի յուրաքանչյուր լրացուցիչ ավելացումը՝ քան 2 անգամից ոչ ավելի եւ 12 ամսից ոչ ավելի է գերազանցում հաստատված պիտանիության ժամկետը,

ավելացումն ընդգրկված է եւ համապատասխանում է կայունության ուսումնասիրության հաստատված ծրագրին,

կայունության գծով շարունակվող հետազոտություններում նախապես նշված պահպանման ջերմաստիճանի հետ կապված նշանակալի տենդենցներ կամ մասնագրերին (սպեցիֆիկացիաներին) անհամապատասխանություններ չեն հայտնաբերվել,

հայտատուն պարտավորվում է շարունակվող հետազոտություններում կայունության հետ կապված՝ չնախատեսված խնդիրների մասին ծանուցել լիազորված մարմիններին (այդ թվում՝ նշանակալի տենդենցները կամ մասնագրի (սպեցիֆիկացիայի) անհամապատասխանությունները) եւ շարունակել համապատասխան ուղղիչ գործողությունները:

Գլուխ 15. Նման կենսաբանական դեղապատրաստուկներ

1. Ներածություն

1.1. Կարգավորիչ հիմք

Նոր կենսաբանական դեղապատրաստուկի մշակման եւ այն` որպես օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին «նման», գրանցման հայտ ներկայացնելու դեպքում կիրառվում են սույն կանոնները եւ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ բժշկական կիրառության դեղամիջոցների գրանցման ու փորձաքննության կանոնները: Նոր կենսաբանական դեղապատրաստուկի եւ ընտրված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության նմանությունը հաստատող տվյալներ ստանալու նպատակով անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության հետազոտություններ:

1.2. Կիրառման ոլորտը

Սույն գլխի նպատակն է նկարագրել «համանման» («նման») կենսաբանական դեղապատրաստուկների (այսուհետ՝ «կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկներ») հայեցակարգը եւ այն հիմնական սկզբունքները, որոնք մշակման, հետազոտման եւ գրանցման նպատակով անհրաժեշտ են կիրառել:

Առավել մանրամասն տեղեկություններ ստանալու նպատակով՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկներ մշակողներին խորհուրդ է տրվում դիմել անդամ պետությունների լիազորված մարմիններ՝ մշակման հարցերով խորհրդատվություն ստանալու համար:

2. Ընդհանուր դրույթներ

Սույն գլուխը պետք է դիտարկվի սույն կանոնների մյուս գլուխների հետ մեկ ամբողջության մեջ:

3. Հիմնական սկզբունքները

3.1. Կենսահամանմանության (կենսանմանություն) մոտեցման (հայեցակարգի) կիրառում կամ կենսահամանմանության (կենսանմանություն) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հետազոտում

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ՝ գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի տարբերակ պարունակող կենսաբանական դեղապատրաստուկ: Համադրելիության բազմակողմանի հետազոտությունների օգնությամբ՝ որակի, կենսաբանական ակտիվության, անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշներով անհրաժեշտ է հաստատել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համեմատ կլինիկական նշանակության տարբերությունների բացակայությունը:

Կենսահամանմանության (կենսանմանություն) մոտեցումը (հայեցակարգը) կիրառելի է ցանկացած կենսաբանական դեղապատրաստուկի համար: Այնուամենայնիվ, գործնականում կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման հաջողությունը կախված է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նման դեղապատրաստուկ ստանալու հնարավորությունից եւ դիտարկվող դեղապատրաստուկների հատկությունների նմանության (միանմանության)՝ հավաստի կերպով հաստատումից: Դա ենթադրում է ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական բնութագրերի բազմակողմանի հաստատում ու համեմատություն եւ կենսահամանման (կենսանման) ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ ցանկացած տարբերության մեկնաբանման համար պահանջում է գիտելիքներ:

Ստանդարտ մոտեցումը, որը կիրառվում է վերարտադրված դեղապատրաստուկների համար (կենսահասանելիության հետազոտությունների օգնությամբ՝ օրգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին կենսահամարժեքության հաստատում), կիրառվում է քիմիական սինթեզի միջոցով ստացված դեղապատրաստուկների մեծ մասի համար, բավարար չէ կենսաբանական, այդ թվում՝ կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների նմանության (միանմանության) հաստատման համար՝ դրանց բարդության հետեւանքով: Այդ կապակցությամբ անհրաժեշտ է հետ եւել կենսահամանմանության (կենսանմանություն) մոտեցմանը, որը հիմնված է համադրելիության բազմակողմանի հետազոտությունների վրա:

Կենսահամանմանության (կենսանմանություն) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հետազոտությունների գիտական սկզբունքները հիմնված են այն սկզբունքների վրա, որոնք կիրառվում են դրա որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության վրա կենսաբանական դեղապատրաստուկի (9.1 գլխին համապատասխան) արտադրական գործընթացի փոփոխությունների ազդեցության գնահատման ժամանակ:

Կոնկրետ կենսաբանական դեղապատրաստուկի նկատմամբ կենսահամանմանության մոտեցման կիրառումը կախված է արտադրական գործընթացներում օգտագործվող ժամանակակից վերլուծական մեթոդների հասանելիությունից, ինչպես նաեւ համադրելիության գնահատման համար՝ կլինիկական մոդելների առկայությունից:

Կենսահամանմանության մոտեցումը, առաջին հերթին, կիրառելի է մաքրվածության բարձր մակարդակ ունեցող պատրաստուկների համար, որոնց հատկությունները կարող են ամբողջապես բնութագրիչ լինել (օրինակ՝ շատ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկներ): Ավելի բարդ է կենսահամանմանության մոտեցումը կիրառել կենսաբանական պատրաստուկների այն այլ տեսակների համար, որոնց հատկությունները վերջիններիս ծագման հետեւանքով բարդ է բնութագրել, օրինակ, այն կենսաբանական նյութերը, որոնք ստացվում են կենսաբանական աղբյուրներից՝ լուծամզման օգնությամբ, եւ (կամ) որոնց նկատմամբ կուտակվել է կլինիկական եւ կարգավորիչ՝ սահմանափակ քանակությամբ փորձ:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը պետք է նման լինի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մոլեկուլային եւ կենսաբանական հարաբերակցությանը: Օրինակ, մոլեկուլային նմանության տեսակներից մեկը դեղագործական նյութերի սպիտակուցների ամինաթթվային հաջորդականության համընկնման պահանջն է: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի արտադրության ժամանակ, որպես կանոն, օգտագործվում է բջիջների գծի նույն տիպը: Եթե կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի արտադրության ժամանակ օգտագործվում է բջիջների գծի մեկ այլ տիպ, ապա դա պետք է հիմնավորվի:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների դոզավորման ռեժիմը եւ ներմուծման ուղին պետք է նույնը լինեն:

Դեղաչափի, դեղաձեւի, օժանդակ նյութերի կազմի կամ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի բացթողման ձեւի անհամապատասխանության դեպքում պահանջվում է հիմնավորում: Այդպիսի հիմնավորման դեպքում պահանջվում է լրացուցիչ տվյալների մշակում: Ոչ մի տարբերություն չպետք է նվազեցնի արդյունավետությունն ու անվտանգությունը:

Պատրաստուկի արդյունավետության բարձրացման համար կատարվող՝ նպատակաուղղված փոփոխություններն անհամատեղելի են կենսահամանմանության մոտեցման հետ (օրինակ՝ պատրաստուկի պրոֆիլի գլիկոզիլացման օպտիմալացում): Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել տարբերությունները, որոնք կարող են նպաստել անվտանգության բարձրացմանը (օրինակ՝ խառնուրդների փոքր պարունակություն կամ ավելի ցածր իմունոգենություն), այդպիսի տարբերությունները կարող են չհակասել կենսահամանմանությանը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը որակի հետ կապված տվյալներով պետք է համապատասխանի Հանձնաժողովի կողմից հաստատված՝ թիվ 1 հավելվածի I մասի 3-րդ մոդուլում պարունակվող բժշկական կիրառության դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոնների մասով բոլոր պահանջներին եւ պետք է բավարարի Միության Դեղագրքի տեխնիկական պահանջները եւ բոլոր լրացուցիչ պահանջները, որոնք, օրինակ, նախատեսված են սույն կանոններով:

Անհրաժեշտ է հաստատել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների համադրելի անվտանգությունն ու արդյունավետությունը կամ հիմնավորել այն այլ եղանակով՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատված՝ բժշկական կիրառության դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններով նախատեսված տվյալների մասով պահանջներին համապատասխան: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների համար ընդհանուր տեխնիկական եւ դասին սպեցիֆիկ դրույթները դիտարկվում են սույն կանոնների առանձին գլուխներում: Դասին սպեցիֆիկ առաջարկությունների բացակայության դեպքում հայտատուներին խորհուրդ է տրվում դիմել լիազորված մարմիններ՝ գիտական խորհրդատվության համար:

Եթե կենսահամանմանությունը (կենսանմանությունը) հաստատվել է մի կիրառման ցուցումի համար, ապա պատշաճ գիտական հիմնավորման դեպքում հնարավոր է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կիրառման այլ ցուցումների էքստրապոլյացիա:

Գրանցումից հետո օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին կենսահամանմանության կրկնակի հաստատման անհրաժեշտության մասին կարգավորիչ պահանջը բացակայում է, օրինակ՝ արտադրության գործընթացի փոփոխության հետ կապված:

Դեղազգոնության ուսումնասիրություն իրականացնելու նպատակով եւ Միության՝ դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան՝ կասկածելի անցանկալի ռեակցիայի մասին հաշվետվության առարկա հանդիսացող ցանկացած կենսաբանական դեղապատրաստուկի միանշանակ նույնականացման մասով հարկավոր է ձեռք առնել բոլոր անհրաժեշտ միջոցառումները՝ նշելով դրա ամբողջական առեւտրային անվանումը եւ սերիայի համարը:

3.2. Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ընտրությունը

Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը պետք է գրանցվի Միության տարածքում՝ ամբողջական գրանցման դոսյեի հիման վրա:

Համաձայնեցված տվյալներն ու եզրակացություններն ստանալու նպատակով՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ժամանակ՝ որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության մասով համադրելիության հետազոտությունների ամբողջ ծրագրի ընթացքում, որպես համեմատության պատրաստուկ, պետք է օգտագործել միեւնույն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը, որի գրանցման դոսյեն գտնվում է անդամ պետության լիազորված մարմնում: Այն դեպքում, երբ կենսանման դեղապատրաստուկի գրանցման համար հայտատուի կողմից հայտ է ներկայացվել այն գրանցման պետություն, որտեղ օրիգինալ կենսաբանական պատրաստուկը գրանցված չէ, գրանցման պետության լիազորված մարմինը միջպետական փոխգործակցության շրջանակներում իրավունք ունի օրիգինալ դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեի մասին հարցում կատարելու այն անդամ պետության լիազորված մարմնին, որտեղ գրանցված է օրիգինալ կենսաբանական պատրաստուկը՝ դեղապատրաստուկի փորձաքննության գործընթացի գնահատում անցկացնելու նպատակով: Գրանցման պետության եւ օրիգինալ դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեն ներկայացնող անդամ պետության լիազորված մարմինները եւ փորձագիտական կազմակերպություններն ապահովում են դեղապատրաստուկների գրանցման եւ փորձաքննության գործընթացում՝ օրիգինալ դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում պարունակվող տեղեկատվության գաղտնիությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների ընդհանուր մշակումը հեշտացնելու եւ կլինիկական հետազոտությունների կրկնողությունից խուսափելու նպատակով՝ արտադրողն իրավունք ունի՝ որոշ կլինիկական հետազոտություններում եւ նախակլինիկական in vivo հետազոտություններում (անհրաժեշտության դեպքում), իրենց կողմից մշակվող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը համեմատելու այն օրիգինալ դեղապատրաստուկի սերիայի հետ, որը գրանցված չէ Միության տարածքում (օրինակ՝ բժշկական կիրառության դեղապատրաստուկների գրանցման տեխնիկական պահանջների ներդաշնակեցման միջազգային համաժողովի շրջանի պետության տարածքում): Բացի այդ, Միության տարածքում չգրանցված եւ որպես համեմատության պատրաստուկ օգտագործված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի՝ Միության տարածքում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին համապատասխանության հաստատումը արտադրողի պատասխանատվության շրջանակներում է:

Որակի մասով կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հաստատման նպատակով՝ անհրաժեշտ է անցկացնել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի (գրանցման դոսյեում ներառված՝ կոնկրետ արտադրատարածքից ստացված արդյունաբերական սերիաների շրջանակներում) եւ Միության տարածքում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի զուգահեռ վերլուծություն: Այնուամենայնիվ, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի որակի նպատակային պրոֆիլի ստեղծման համար թույլատրվում է եւ՛ Միության տարածքում եւ՛ դրա տարածքից դուրս գրանցված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի՝ որպես համեմատության պատրաստուկ, օգտագործումը:

Բացի այդ, եթե մշակման ծրագիր մտցված կլինիկական եւ նախակլինիկական in vivo հետազոտությունների մի մասն անցկացվել է Միության տարածքում չգրանցված համեմատության պատրաստուկի հետ, հայտատուն պետք է ներկայացնի բավարար տվյալներ եւ տեղեկություններ, որպեսզի գիտականորեն հիմնավորի այդ համեմատական տվյալների արժանահավատությունը, եւ դրանք կապի Միության տարածքում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ: Գիտական տեսանկյունից՝ պարտադիր կարգով՝ անհրաժեշտ կապող տվյալների շարքին են դասվում վերլուծական հետազոտությունների արդյունքները (օրինակ՝ կառուցվածքային եւ ֆունկցիոնալ տվյալներ), որոնցում համեմատվել են բոլոր երեք դեղապատրաստուկները՝ (Միության տարածքում գրանցված կենսահամանման (կենսանման) թեկնածու-դեղապատրաստուկը, օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը եւ Միության տարածքում չգրանցված համեմատության պատրաստուկը), դրանք նաեւ կարող են ներառել բոլոր երեք դեղապատրաստուկները կապող՝ կլինիկական ՖԿ- եւ (կամ) ՖԴ-հետազոտությունների արդյունքները: Նման մոտեցման ընդհանուր ընդունելիությունը եւ պահանջված՝ կապող տվյալների տեսակը որոշվում է յուրաքանչյուր դեղապատրաստուկի համար առանձին կարգով եւ պահանջում է լիազորված մարմինների հետ նախօրոք քննարկում: Այնուամենայնիվ, գիտական հիմնավորման ընդունելիության եւ կապող տվյալների ճանաչման գործընթացը կիրականացվի միայն գրանցման դոսյեի փորձաքննության ժամանակ:

Միության տարածքում օրիգինալ դեղապատրաստուկի գրանցման բացակայության դեպքում Միության անդամ պետության լիազորված մարմինը համեմատության դեղապատրաստուկի ընտրության մասով առաջարկություն ստանալու համար դիմում է Հանձնաժողովին կից՝ դեղամիջոցների հարցերով Փորձագիտական կոմիտե:

3.3. Համադրելիության գնահատման շրջանակներում կենսահամանմանության (կենսանմանության) սահմանման սկզբունքները

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ծրագրի հիմնական սկզբունքը լավագույն եղանակով կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ համանմանության սահմանումն է՝ ապահովելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ավելի վաղ սահմանված անվտանգության եւ արդյունավետության, ինչպես նաեւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ընդունելիությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը պետք է ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական բնութագրերով համանման լինի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին: Ցանկացած տարբերության հայտնաբերման դեպքում անհրաժեշտ է պատշաճորեն հիմնավորել անվտանգության եւ արդյունավետության տեսանկյունից դրանց հնարավոր ազդեցությունը:

Մշակման ամբողջ ծրագրի ընթացքում խորհուրդ է տրվում կիրառել փուլային մոտեցում՝ սկսելով ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների համակողմանի սահմանմամբ: Նախակլինիկական in vivo հետազոտությունների եւ կլինիկական հետազոտությունների ծավալի ու բնույթի սահմանումը կախված է նախորդ փուլում (փուլերում) ստացված ապացույցների որակից, այդ թվում՝ ֆիզիկաքիմիական, կենսաբանական եւ նախակլինիկական in vivo հետազոտությունների վերաբերյալ տվյալների հուսալիությունը:

Կլինիկական հետազոտությունների նպատակը նախորդ փուլերում հայտնաբերված ոչ մեծ տարբերությունների վերլուծության եւ կենսահամանման (կենսանման) ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների կլինիկական հատկությունների համադրելիությունը հաստատելու մեջ է: Չի թույլատրվում կլինիկական հետազոտություններն օգտագործել որակի ցուցանիշների միջեւ էական տարբերությունները հիմնավորելու համար:

Եթե կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հետազոտությունը վկայում է կենսահամանման (կենսանման) թեկնածու-դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ էական տարբերությունների մասին՝ կասկածի տակ դնելով կենսահամանմանության հաստատումը, ապա հարկավոր է, ամբողջական գրանցման դոսյե կազմելու համար, սկսել ինքնուրույն մշակում:

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հետազոտությունների վերջնական նպատակը՝ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ էական կլինիկական տարբերությունների բացառումն է: Ինչի հետեւանքով նման տարբերությունները հայտնաբերելու նպատակով՝ հետազոտության պլանով, անցկացմամբ, վերջնակետերով եւ (կամ) ընտրված նպատակային պոպուլյացիայով պետք է ապահովել բավականաչափ զգայունություն:

Որոշ դեպքերում, կարող են չպահանջվել հաստատող կլինիկական հետազոտություններ: Այդ պատճառով, համանման (համադրելի) արդյունավետությունն ու անվտանգությունը միանշանակ պետք է ստացվի կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների կենսաբանական ակտիվության (ակտիվության) եւ կլինիկական ՖԿ- եւ (կամ) ՖԴ-պրոֆիլների ֆիզիկաքիմիական հատկությունների կենսահամանմանությունից (կենսանմանությունից): Բացի այդ, անհրաժեշտ է, որպեսզի խառնուրդների պրոֆիլը եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի օժանդակ նյութերի հատկությունները մտահոգությունների տեղիք չտան:

Նման հեշտացված մոտեցումները հարկավոր է համաձայնեցնել անդամ պետությունների լիազորված մարմինների հետ:

Գլուխ 15.1. Կենսատեխնոլոգիական սպիտակուցները՝ որպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկներ: Որակի հարցերը

Սույն գլխում այն կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մասով, որոնք, որպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր պարունակում են կենսատեխնոլոգիայի օգտագործմամբ ստացված սպիտակուցներ, արտացոլվում են որակին վերաբերող հարցերը, Միության տարածքում ավելի վաղ գրանցված մեկ այլ դեղապատրաստուկի նման՝ կենսաբանական դեղապատրաստուկի որակի նկատմամբ ներկայացվող պահանջների սահմանումը:

Սույն գլխում նշված են արտադրական գործընթացի, որակի նմանության ապացուցման մասով համեմատական հետազոտությունների իրականացման նկատմամբ ներկայացվող պահանջները՝ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի (համեմատության պատրաստուկի) ընտրությունը, վերլուծական մեթոդները, ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, կենսաբանական ակտիվությունը, որակի ցուցանիշների համապատասխան պարամետրերը եւ մաքրությունը՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մասնագրի (սպեցիֆիկացիայի)համար:

1. Ներածություն

Ինչպես նշվում է սույն կանոնների 15-րդ գլխում, մշակողն ունի նոր կենսաբանական դեղապատրաստուկ մշակելու իրավունք՝ այն հայտարարելով որպես Միության տարածքում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին՝ որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության մասով կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ: Նման կենսաբանական դեղապատրաստուկի (կենսահամանմանակի) մշակումը մասամբ հիմնված է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մասով ստացված գիտական տվյալների վրա, այն պայմանով, որ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասին՝ կենսահամանմանակի (կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի՝ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների մասով համանմանությունը հաստատված է:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների արտադրությունը եւ որակի վերահսկողությունն իրականացվում են մշակման սեփական պլանով՝ առաջադեմ մոտեցումների կիրառմամբ եւ հաշվի առնելով ժամանակակից տվյալները: Դեղապատրաստուկի մշակումն անհրաժեշտ է իրականացնել Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան:

Համադրելիության նպատակներով՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի համեմատությունը համընդհանուր ընդունված ստանդարտի հետ, օրինակ՝ դեղագրքային հոդվածի հետ, համարվում է ոչ բավարար: Անհրաժեշտ է հաստատել Միության տարածքում գրանցված եւ կազմակերպության կողմից՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ մշակելու համար ընտրված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի միանմանությունը (նմանությունը): Այդ պատճառով, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի պրոֆիլի՝ որակի, արդյունավետության եւ անվտանգության մասով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին համապատասխանության հաստատման նպատակով, անհրաժեշտ է անցկացնել զգալի ծավալով համեմատական հետազոտություններ:

Ենթադրվում է, որ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակումն իրականացնող արտադրողը մուտք չունի ամբողջական տեղեկատվությանը, որի միջոցով հնարավոր կլիներ խորը համեմատություն անցկացնել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ՝ հատկապես արտադրության ընթացքի մասով: Այնուհանդերձ, տրամադրվող վերլուծական տվյալներով պետք է հնարավոր լինի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի միջեւ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական համանմանության մասին հստակ եզրակացության հանգել:

Որակի փուլում՝ կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հետազոտությունները (ճիշտ անցկացման դեպքում), այդ թվում՝ բավարար զգայուն վերլուծական մեթոդների օգնությամբ էական ցուցանիշների վերլուծությունը, կարող են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի գրանցման մասին հայտ ներկայացնելու հնարավորություն տալ: Այդ դեպքում, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակումն ավարտելու համար՝ հայտատուից պահանջվում է իրականացնել սույն կանոններով նախատեսվող՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական համադրելիության համապատասխան ծրագիրը:

2. Կիրառման ոլորտը

Սույն գլխում դիտարկվում են որակին վերաբերող հարցեր՝ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգնությամբ ստացված սպիտակուցներ եւ դրանց ածանցյալներ պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների համադրելիությունը հաստատելիս՝ գրանցումը հիմնավորելու նպատակով: Սակայն, քանի որ կենսահամանմանության (կենսանմանության) մոտեցումը կիրառելի է ցանկացած կենսաբանական դեղապատրաստուկի համար, սույն գլխում ներկայացված սկզբունքները կարող են առանձին կարգով կիրառելի լինել այլ կենսաբանական պատրաստուկների համար:

Սույն կանոնների 9.1 գլխում նկարագրված որոշակի դեղապատրաստուկի (մշակման ժամանակ կամ գրանցումից հետո փոփոխությունների առկայության դեպքում) արտադրության գործընթացի փոփոխությունների դեպքում համադրելիության հետազոտությունները սույն Գլխում չեն դիտարկվում:

3. Իրավական հիմք

Անհրաժեշտ է ներկայացնել որակի մասով ամբողջական դոսյե (գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլ)՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ բժշկական կիրառության դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններին համապատասխան, որը հարկավոր է լրացնել կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հաստատմամբ՝ սույն Գլխին համապատասխան: Հարկավոր է, որպեսզի հայտատուները հաշվի առնեն, որ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համադրելիության հետազոտությունները՝ որակի մասով ստանդարտ պահանջների համար, համարվում են լրացուցիչ տարր: Դրանց արդյունքների համար գրանցման դոսյեի 3.2.Р բաժնում պահանջվում է առանձին նկարագրություն:

4. Նման կենսաբանական դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացը

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակումը եւ դրա փաստաթղթավորումը պետք է ընդգրկի 2 տարբեր ասպեկտներ՝

i) պատրաստուկի նպատակային պրոֆիլի որակի ցուցանիշները եւ մոլեկուլյար բնութագրերը պետք է համադրելի լինեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ,

ii) կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացի իրականացումն ու մշտականությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի որակի նպատակային պրոֆիլը (այսուհետ՝ ԴՈՆՊ) պետք է հիմնված լինի ընտրված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի վերաբերյալ տվյալների, այդ թվում՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մանրամասն սահմանումից ստացված՝ համընդհանուր ընդունված տեղեկությունների եւ տվյալների վրա: ԴՈՆՊ-ը պետք է ընդգրկի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման եւ դրա արտադրության գործընթացի հիմքը: Այդպիսի ԴՈՆՊ-ը հարկավոր է դիտարկել որպես մշակման գործիք, որի առանձին նպատակային ծավալները, օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մասին նոր տեղեկություններ ստանալուն զուգահեռ, կարող են փոփոխվել մշակման ընթացքում: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի արտադրությունն ու դրա որակի հսկողությունն իրականացվում են մշակման սեփական պլանի համաձայն՝ հաշվի առնելով արտադրական գործընթացների եւ պատրաստուկի հատկությունների համար առաջացող հետեւանքների մասին ժամանակակից տեղեկությունները: Ինչպես ցանկացած կենսաբանական դեղապատրաստուկի դեպքում, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը բնութագրվում է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի մոլեկուլյար կազմությամբ, որը ձեւավորվում է դրա արտադրության գործընթացի արդյունքում՝ իր հետ բերելով իր մոլեկուլյար տարբերակները, իզոֆորմները եւ այլ հարակից նյութեր, ինչպես նաեւ արտադրական խառնուրդներ: Որպես հետեւանք՝ ԴՈՆՊ-ին հասնելու նպատակով, անհրաժեշտ է պատշաճորեն նախագծել արտադրության գործընթացը: Անհրաժեշտ է հանգամանորեն ընտրել էքսպրեսիվ համակարգ՝ հաշվի առնելով էքսպրեսիվ համակարգերի միջեւ տարբերությունները, որոնք կարող են հանգեցնել անցանկալի հետեւանքների, ինչպես օրինակ, գլիկոզիլացման ատիպիկ պրոֆիլը, խառնուրդների պարունակության մեջ բարձր փոփոխականությունը, եւ (կամ) համեմատած օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ՝ խառնուրդների պրոֆիլը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի կազմի ընտրության դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել ժամանակակից տեխնոլոգիաները, օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կազմի հետ նույնականությունը պարտադիր չի համարվում: Ընտրված կազմից անկախ՝ անհրաժեշտ է հաստատել առաջարկվող կազմի հիմնավորվածությունը՝ դրա կայունության, համադրելիության (օժանդակ նյութերի, լուծիչների եւ առաջնային փաթեթավորման նյութերի հետ փոխհարաբերակցությունը), պահպանության, ակտիվության եւ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի քանակական պարունակության տեսանկյունից: Եթե կազմը եւ (կամ) «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգը տարբերվում են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի դեպքում (այդ թվում՝ դեղապատրաստուկի հետ առնչվող ցանկացած նյութ), կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության վրա դրանց հնարավոր ազդեցությունն անհրաժեշտ է պատշաճորեն հիմնավորել:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի կայունությունը որոշվում է սույն կանոնների 8-րդ գլխին համապատասխան: Կայունության եւ համատեղելիության հետ կապված ցանկացած հաստատում անհրաժեշտ է հիմնավորել սեփական փորձարարական տվյալներով, դրանք չեն կարող արտարկվել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մասին տվյալների հիման վրա:

Քանի որ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկն ունի իր սեփական կենսական ցիկլը, մշակման ընթացքում (ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի) արտադրության մեջ փոփոխություններ կատարելու դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության գնահատում՝ սույն կանոնների 9.1 գլխին համապատասխան: Գրանցման դոսյեի փորձաքննության հեշտացման նպատակով՝ մշակման ընթացքում առաջացած՝ գործընթացի փոփոխությանն առնչվող համադրելիության բոլոր հետազոտություններն անհրաժեշտ է հստակ սահմանել եւ ներկայացնել համադրելիության հետազոտություններից առանձին՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ կենսահամանմանության հաստատման համար: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ժամանակ՝ արտադրության գործընթացում կարող են փոփոխություններ կատարվել, սակայն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին՝ կենսահամանմանության հաստատման համար՝ որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության վերաբերյալ անհրաժեշտ տվյալներ ստանալիս, խստորեն խորհուրդ է տրվում օգտագործել արտադրության արդյունաբերական գործընթացի շրջանակներում արտադրված դեղապատրաստուկ, որն արտահայտում է շրջանառության մեջ բաց թողնված սերիաների որակի պրոֆիլը:

5. Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ համադրելիության հետազոտություն: Որակի հարցերը

5.1. Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկ

Անհրաժեշտ է հստակ սահմանել այն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը, որը որակի փուլում՝ կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում օգտագործվել է համադրելիության հետազոտություններում (օրինակ՝ առեւտրային անվանումը, դեղաձեւը, կազմը, դեղաչափը, դեղապատրաստուկի ծագումը, սերիաների համարները, խմբաքանակի համարը, սերիաների արտադրության ամսաթիվը, նշանակությունը): Որակի ներկայացուցչական պրոֆիլի ձեւավորման եւ համադրելիության վերաբերյալ հավաստի տվյալների ստացման նպատակով՝ անհրաժեշտ է օգտագործել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մի քանի սերիաներ: Մի քանի դեղաչափերի կամ դեղաձեւերի առկայության դեպքում անհրաժեշտ է պատշաճորեն հիմնավորել դրանց ընտրությունը: Որակի նպատակային պրոֆիլը որոշելիս՝ անհրաժեշտ է հաշվի առնել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի տարբեր սերիաների «տարիքը» (պիտանիության ժամկետի հետ կապված):

Կենսահամանմանության հաստատման համար՝ որպես օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկ, չեն կարող օգտագործվել համընդհանուր ընդունված ստանդարտ նմուշները (օրինակ՝ դեղագրքային): Սակայն, ինչպես նշված է սույն կանոնների 5.3 բաժնում, համընդհանուր ընդունված ստանդարտ նմուշների կիրառումը կարեւոր դեր է խաղում մեթոդների որակավորման եւ ստանդարտացման հարցում:

5.2. Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի որակի պրոֆիլի՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին բարձր համանմանությունը հաստատելու նպատակով՝ պահանջվում է անցկացնել համադրելիության լայնածավալ հետազոտություններ: Դրանք պետք է ներառեն առաջարկված կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համակողմանի վերլուծություն՝ օգտագործելով զգայուն ուղղանկյուն (օրթոգոնալ) մեթոդները՝ ոչ միայն նմանությունների, այլ նաեւ որակի ցուցանիշների միջեւ հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերման համար: Հակառակը չհիմնավորելու դեպքում այդ վերլուծության մեջ պետք է ներառվեն զուգահեռ համեմատական հետազոտություններ: Անհրաժեշտ է որակի ցուցանիշների միջեւ բացահայտված ցանկացած տարբերություն անվտանգության եւ արդյունավետության վրա դրանց հնարավոր ազդեցության տեսանկյունից պատշաճորեն հիմնավորել:

Եթե որակի մասով էական տարբերությունների առկայությունը հաստատվում է (որոնց դեպքում անհնար է հիմնավորել կլինիկական նշանակության ազդեցության բացակայությունը), օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մասով համանմանության մասին մշակողի հայտը կարող է կասկածի տեղիք տալ: Այդպիսի դեպքերում նպատակահարմար է պատրաստուկի գրանցման մասին հարցը դիտարկել ամբողջական գրանցման դոսյեի հիման վրա: Որպես այլընտրանք՝ այդ տարբերությունները նվազեցնելու կամ կանխելու նպատակով՝ հայտատուն իրավունք ունի որոշում կայացնելու արտադրության գործընթացի վերանայման մասին:

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հետազոտությունների նպատակը պատրաստի դեղաձեւի մակարդակում կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ հայտատուի կողմից ընտրված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի բարձր աստիճանի համանմանության հաստատումն է: Չի պահանջվում, որպեսզի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի որակի բոլոր ցուցանիշներն ամբողջապես համընկնեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների հետ: Սակայն, եթե որակական եւ (կամ) քանակական տարբերություններ են հայտնաբերվել, ապա դրանք պետք է հիմնավորել, եւ անհրաժեշտության դեպքում հաստատել պատրաստուկի կլինիկական բնութագրերի վրա դրանց ազդեցության բացակայությունը: Ինչպես նշված է սույն կանոնների 15-րդ եւ 15.2-րդ գլուխներում, դա կարող է պահանջել լրացուցիչ նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական տվյալների ներկայացում: Առանձնակի ուշադրություն պետք է հատկացնել որակի այն ցուցանիշներին, որոնք կարող են ազդեցություն ունենալ իմունոգենության կամ ակտիվության վրա, կամ որոնք չեն հայտնաբերվել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկում:

Հայտատուն պետք է հաստատի, որ կենսանման դեղապատրաստուկում պարունակվող նպատակային արտադրանքը (այդ թվում՝ հարակից միացությունները) համանման է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի արտադրանքին: Ի հակադրություն դրան՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների արտադրական խառնուրդները կարող են տարբերվել, սակայն անհրաժեշտ է այդ տարբերությունները նվազեցնել: Առավել նախընտրելի է հիմնվել խառնուրդների հեռացմանն ուղղված մաքրման գործընթացների, քան դրանց որակավորման նպատակով՝ փորձարկումների նախակլինիկական ծրագրերի իրականացման վրա: Այն տարբերությունները, որոնք անվտանգության տեսանկյունից կարող են առավելություններ ունենալ (օրինակ՝ խառնուրդների առավել քիչ պարունակություն), անհրաժեշտ է բացատրել, բայցեւայնպես կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատման համար չեն կարող խոչընդոտ հանդիսանալ:

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ հնարավորինս հարկավոր է սահմանել որակի ցուցանիշների քանակական ընդգրկույթներ: Գերադասելի է, որպեսզի այդ ընդգրկույթները հիմնված լինեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների որոշ փորձարարական ընդգրկույթների վրա եւ եթե հակառակը հիմնավորված չէ, դրանք չպետք է ավելի լայն լինեն, քան դրա ներկայացուցչական սերիաների փոփոխականությունը: Ընտրված ընդգրկույթներն անհրաժեշտ է հիմնավորել՝ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի փորձարկված խմբաքանակները, ուսումնասիրված որակի ցուցանիշները, փորձարկման պահին սերիաների «տարիքը» եւ օգտագործված վերլուծական մեթոդիկաները: Որակի ցուցանիշների ընդգրկույթների որոշման նպատակով՝ հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է նկարագրային վիճակագրության մեթոդների օգտագործումը: Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ համադրելիության հետազոտություններում օգտագործվող թույլատրելի ընդգրկույթները հարկավոր է ուսումնասիրել սույն գլխի 6-րդ բաժնին համապատասխան՝ բացթողման մասով մասնագրերում նշված ընդգրկույթներից առանձին:

Քանի որ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացը ընթանում է իր սեփական կենսական ցիկլով, հնարավոր է որակի մի քանի ցուցանիշների տարբերության առաջացում: Այդպիսի դեպքեր կարող են պատահել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ժամանակ, եւ ԴՈՆՊ-ն չի արտացոլի շուկայում գտնվող օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը: Թույլատրվում է որակի պրոֆիլի բացահայտված տեղաշարժից հետո եւ առաջ սահմանված ընդգրկույթներն օգտագործել որակի փուլում՝ կենսահամանմանության (կենսանմանության) շրջանակներում՝ համադրելիության հետազոտությունների հիմնավորման համար, քանի որ յուրաքանչյուր ընդգրկույթ արտացոլում է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հատկությունները: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշի համար սահմանված՝ ընդգրկույթի մեջ կամ դրանից դուրս գտնվող որակի ցուցանիշների նշանակությունը անհրաժեշտ է պատշաճորեն հիմնավորել՝ անվտանգության եւ արդյունավետության վրա դրանց հնարավոր ազդեցության տեսանկյունից: Հարկավոր է նաեւ նշել, որ գրանցումից հետո կենսահամանմանության կրկնակի հաստատման մասին կարգավորիչ պահանջը բացակայում է:

5.3. Վերլուծական հարցեր

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի՝ որակի մասով համադրելիության հավաստի կերպով հաստատման նպատակով՝ անհրաժեշտ է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի բնութագրերի սահմանման մասով անցկացնել զուգահեռ հետազոտություններ՝ հաշվի առնելով ժամանակակից նվաճումները:

Հայտատուի պարտավորությունն է հաստատել կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիութան հետազոտությունների նպատակով ընտրված մեթոդների ունակությունները, բացահայտել որակի գնահատականի վրա ազդող աննշան տարբերությունները (օրինակ՝ նշանակալի տարբերակները բարձր զգայունությամբ բացահայտելու ունակությունը): Բնութագրերը սահմանելու նպատակով անցկացվող հետազոտություններում օգտագործվող մեթոդները (մեթոդիկաները) որակի վերաբերյալ տվյալների լրակազմի անբաժանելի մասն են կազմում եւ պահանջում են պատշաճ որակավորում (ընդունելիության հաստատում)՝ համադրելիության ուսումնասիրության նպատակով: Ընդունման դեպքում մեթոդների որակավորման եւ ստանդարտիզացման նպատակով՝ անհրաժեշտ է օգտագործել ստանդարտ նմուշներ եւ նյութեր (օրինակ՝ դեղագրքային, ԱՀԿ):

Որոշ վերլուծական մեթոդիկաների օգնությամբ՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ուղղակի կամ զուգահեռ վերլուծությունը կարող է անհնարին կամ պակաս տեղեկատվական լինել (օրինակ՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի ցածր կոնցենտրացիայի հետեւանքը եւ (կամ) խանգարող օժանդակ նյութերի առկայությունը (այնպիսին, ինչպիսին ալբումինն է), որոնք խեղաթյուրում կամ չեն թողնում ստանալ համապատասխան արդյունքներ): Այդ դեպքում հետազոտվող նմուշը՝ համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ, կարող է պատրաստվել պատրաստի դեղաձեւից (օրինակ՝ էքստրակցիայի, կոնցենտրացիայի եւ (կամ) այլնի): Նման իրավիճակներում անհրաժեշտ է նկարագրել փորձանմուշի պատրաստման մեթոդիկաները, անհրաժեշտ է պատշաճորեն փաստաթղթավորել փորձանմուշների վրա դրանց ազդեցությունը եւ դրանք վերլուծության ենթարկել (օրինակ՝ պատրաստի դեղաձեւն ստանալուց առաջ եւ հետո՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի համեմատության միջոցով՝ պատրաստի դեղաձեւից հետագա դուրս բերմամբ):

5.3.1. Ֆիզիկաքիմիական հատկությունները:

Ֆիզիկաքիմիական հատկությունների համեմատությունը ներառում է ոչ միայն համապատասխան պարամետրերի գնահատումը, այլ նաեւ հարակից միացությունների եւ հարակից խառնուրդների կառուցվածքի սահմանումը: Ֆիզիկաքիմիական բնութագրերի սահմանման ծրագրում անհրաժեշտ է նախատեսել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի կազմի, ֆիզիկական հատկությունների, առաջնային կառուցվածքի եւ ավելի բարձր կարգի կառուցվածքների սահմանումը՝ համապատասխան մեթոդների կիրառությամբ: Անհրաժեշտ է հաստատել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ամինաթթվային նպատակային հաջորդականությունը, որը չպետք է տարբերվի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հաջորդականությունից: Համապատասխան դեպքերում անհրաժեշտ է համադրել N- եւ C-ծայրային ամինաթթվային հաջորդականությունը, ազատ SH-խմբերը եւ դիսուլֆիդային կամրջակները: Բոլոր ձեւափոխումները (մոդիֆիկացիաները) եւ (կամ) կրճատումներն անհրաժեշտ է գնահատել քանակական տեսանկյունից եւ նկարագրել ներհատուկ (սեփական) կամ համաձայնեցված փոփոխականության էքսպրեսիվ համակարգի միջոցով: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ հայտնաբերված ցանկացած տարբերություն անհրաժեշտ է հիմնավորել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միկրոհետերոգենության պրոֆիլի տեսանկյունից (օրինակ՝ C-ծայրային լիզինի փոփոխականությունը):

Անհրաժեշտ է պատշաճորեն բնութագրել պոստտրանսլյացիոն ձեւափոխումների առկայությունն ու աստիճանը (օրինակ՝ գլիկոզիլացման, օքսիդացման, դեզամիդացման, կրճատման): Անհրաժեշտ է մանրակրկիտորեն համեմատել ածխաջրային կառուցվածքները (դրանց առկայության դեպքում), այդ թվում՝ ընդհանուր գլիկոգենային պրոֆիլը, գլիկոզիլացման սայթ-յուրահատուկ պրոֆիլները, այդ թվում՝ գլիկոզիլացման հատվածների զբաղվածությունը: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկում բացակայող գլիկոզիլացման կառուցվածքների կամ տարբերակների առկայությունը կարող է առարկությունների տեղիք տալ եւ պահանջում է պատշաճ հիմնավորում՝ առանձնահատուկ ուշադրություն հատկացնելով մարդուն ոչ բնորոշ կառուցվածքներին (հաջորդականության կամ շաքարանյութի՝ մարդուն ոչ բնորոշ կովալենտ կապեր):

5.3.2. Կենսաբանական ակտիվությունը:

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում անցկացվող համադրելիության հետազոտություններում անհրաժեշտ է նախատեսել կենսահամանմանակի (կենսանման պատրաստուկի) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կենսաբանական հատկությունների համեմատական գնահատում՝ որպես բնութագրերի համակողմանի պրոֆիլի սահմանման գործում՝ անբաժանելի փուլ: Կենսաբանական ակտիվությունը պատրաստուկի՝ որոշակի կենսաբանական ազդեցություն հաղորդելու յուրահատուկ ունակությունը կամ հատկությունն է: Կենսաբանական ակտիվությունը որոշելու նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել տարբեր փոխլրացնող սկզբունքների վրա հիմնված՝ քանակական որոշման համապատասխան կենսաբանական մեթոդներ: Պատրաստուկի կենսաբանական հատկություններից կախված՝ թույլատրվում է քանակական որոշման տարբեր եղանակների օգտագործումը՝ (օրինակ՝ լիգանդի կամ ընկալիչի հետ կապման քանակական սահմանումը, ֆերմենտային մեթոդները, բջիջների հիման վրա մեթոդները եւ ֆունկցիոնալ մեթոդները)՝ հաշվի առնելով դրանց սահմանափակումները: Առանձին քանակական կենսաբանական մեթոդների վալիդացիոն բնութագրերով պայմանավորված սահմանափակումների հաղթահարման նպատակով՝ խորհուրդ է տրվում հավատարիմ մնալ օրթոգոնալ (փոխլրացնող) մոտեցումներին: Ընդունման դեպքում անհրաժեշտ է կապի գնահատման եւ ընկալիչների ակտիվացման համար օգտագործել առանձին մեթոդներ: Համապատասխան դեպքերում թույլատրվում է հղումներ կատարել դոսյեի նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական բաժիններում: Անհրաժեշտ է հաստատել, որ քանակական կենսաբանական մեթոդները զգայուն են, սպեցիֆիկ եւ ունեն բավականաչափ դիսկրիմինացիոն (տարբերակիչ) ունակություն: Համապատասխան կենսաբանական մեթոդի արդյունքները հնարավորինս հարկավոր է ներկայացնել միջազգային կամ ազգային ստանդարտ նմուշների (առկայության դեպքում) հետ ստանդարտացված (չափված) ակտիվության միավորներով: Ընդունման դեպքում այդ մեթոդները պետք է բավարարեն Միության Դեղագրքի քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդների պահանջները:

5.3.3. Իմունոքիմիական հատկությունները:

Ինչպես նշված է սույն կանոնների 15.3-րդ գլխում, մոնոկլոնային հակամարմինների իմունոլոգիական ֆունկցիաները եւ դրանցից առաջացած նյութերը (օրինակ՝ IgG Fc-ֆրագմենտի հիման վրա հիբրիդային սպիտակուցներ) անհրաժեշտ է համակողմանիորեն համեմատել: Դա սովորաբար ներառում է դրանց թիրախի հետ արտադրանքի աֆինության (նպատակային արտադրանքի, հարակից միացությունների եւ հարակից խառնուրդների) համեմատությունը: Բացի այդ, եթե հակառակը հիմնավորված չէ, անհրաժեշտ է համեմատել համապատասխան ընկալիչների հետ Fc-ֆրագմենտների աֆինությունը (օրինակ՝ Fc, C1q, նեոնատալ Fc-ընկալիչ): Fab- եւ Fc-կապակցված էֆեկտորային ֆունցկիաների խթանման ունակության համեմատության նպատակով՝ անհրաժեշտ է օգտագործել համապատասխան մեթոդներ:

5.3.4. Մաքրությունը եւ խառնուրդները:

Օգտագործելով վերլուծական մեթոդների համակցությունը՝ անհրաժեշտ է անցկացնել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների մաքրության ու խառնուրդների պրոֆիլների որակական եւ քանակական համեմատություն: Հարակից միացությունների եւ խառնուրդների նույնականացման ու համեմատության նպատակով՝ անհրաժեշտ է օգտագործել համապատասխան օրթոգոնալ եւ ժամանակակից մեթոդներ: Այդպիսի համեմատության դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի դեգրադացման առանձնահատուկ եղանակները (օրինակ՝ օքսիդացում, դեզամիդացում, ագրեգացում) եւ սպիտակուցների հնարավոր պոստտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաները: Անհրաժեշտ է նշել փորձարկումների անցկացման պահին օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի «տարիքը» եւ պիտանիության ժամկետը: Համապատասխան դեպքերում անհրաժեշտ է վերլուծության ենթարկել որակի պրոֆիլի վրա դրա հնարավոր ազդեցությունը: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի դեգրադացման եղանակների համանմանության հավաստի հաստատման նպատակով՝ հարկավոր է համեմատել որոշակի ժամանակային կետերում փորձարկված՝ որակի նշանակալի ցուցանիշները եւ դրանց՝ որոշակի պայմաններում պահպանումը (օրինակ՝ արագացված կամ սթրեսային):

Արտադրական խառնուրդները (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցներ, ընդունող բջջի ԴՆԹ, ռեագենտներ, խառնուրդներ, որոնք պայմանավորված են հետեւյալով՝ մշակման եւ այլնի միջոցով կուլտիվացումից հետո) գործընթացից գործընթաց տարբերվում են: Այդ կապակցությամբ, կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հետազոտություններում նշված պարամետրերի որակական համեմատությունը կարող է ոչ էական լինել: Այնուհանդերձ, հետ եւելով գործող առաջարկություններին եւ դեղագրքային պահանջներին՝ հարկավոր է օգտագործել ժամանակակից վերլուծական մեթոդներ, իսկ այդ բացահայտված խառնուրդներով (օրինակ՝ իմունոլոգիա) պայմանավորված հնարավոր ռիսկերն անհրաժեշտ է պատշաճորեն փաստաթղթավորել եւ հիմնավորել:

5.3.5. Քանակական պարունակությունը:

Հարկավոր է քանակական պարունակությունը որոշել համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ, եւ դրանք արտահայտել այն միավորներով, ինչպիսիք դրանք օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկում են: Անհրաժեշտ է հաստատել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների քանակական պարունակության համադրելիությունը:

6. Մասնագրերը

Ցանկացած կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկի նման՝ եւ՛ դեղագործական նյութի եւ՛ դեղապատրաստուկի մասնագրերում (սպեցիֆիկացիաներում) (կամ հսկողության ստրատեգիաներում) ներառված փորձարկումների ընտրությունը կախված է դրա բնութագրերից եւ պետք է իրականացվի սույն կանոնների 6-րդ գլխին համապատասխան: Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն հիմունքները, որոնցով առաջնորդվելով՝ ընտրվել է ընթացիկ փորձարկումների համար ընդունելիության չափանիշների առաջարկվող ընդգրկույթը:

Պատրաստուկի համար նշված պիտանիության ժամկետը պետք է հիմնավորվի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի վերաբերյալ ամբողջական տվյալներով: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ կայունության համեմատական հետազոտություններ՝ իրական ժամանակահատվածում եւ իրական պայմաններում չեն պահանջվում:

Գլուխ 15.2. Կենսատեխնոլոգիական սպիտակուցները՝ որպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկներ: Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններին վերաբերող հարցեր

Սույն գլխում դիտարկվում են ռեկոմբինանտ սպիտակուցները՝ որպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս պարունակող նման կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների գրանցման դոսյեների մշակման եւ գնահատման նախակլինիկական ու կլինիկական ընդհանուր սկզբունքներ:

Գլխում շարադրված են այն պահանջները, որոնք ներկայացվում են որպես կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ հայտագրված դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում ստացված տվյալներին:

Նախակլինիկական հետազոտությունների բաժնում ֆարմակո-տոքսիկոլոգիական գնահատման մասին տեղեկատվությունն է բերված, իսկ կլինիկական հետազոտությունների բաժնում շարադրված են ֆարմակոկինետիկայի, ֆարմակոդինամիկայի եւ արդյունավետության հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները: Կլինիկական անվտանգության եւ դեղազգոնության բաժնում դիտարկվում են կլինիկական անվտանգության հետ կապված հետազոտությունները, այդ թվում՝ իմունոլոգիան, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման պլանը: Խորհուրդ է տրվում նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս հավատարիմ մնալ քայլ առ քայլ մոտեցմանը:

1. Ներածություն

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը կենսաբանական դեղապատրաստուկ է, որն իր մեջ պարունակում է գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի (ազդող նյութ) տարբերակը, որի համար նախատեսված է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ միանմանություն (նմանություն): Համադրելիության համակողմանի հետազոտությունների օգնությամբ՝ անհրաժեշտ է հաստատել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկից՝ որակի, կենսաբանական ակտիվության, անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների մասով՝ կլինիկական նշանակության տարբերությունների բացակայությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեն պետք է պարունակի որակի վերաբերյալ ամբողջական դոսյե՝ համապատասխան ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական in vitro փորձարկումներից, նախակլինիկական եւ կլինիկակական հետազոտություններից ստացված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ համադրելիությունը հաստատող տվյալների հետ միասին:

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հաստատման համար՝ որակի հետ կապված էական հարցերը դիտարկվում են սույն կանոնների 15.1 գլխում:

Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի պատրաստման բնույթն ու բարդությունն ազդում են կենսահամանմանության հաստատման համար՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների ծավալի վրա: Ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումների արդյունքում հայտնաբերված տարբերություններով՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների պլանավորման համար ուղղություն է սահմանվում: Հաշվի առնման ենթակա այլ ֆակտորների թվին են դասվում օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կիրառման վերաբերյալ բոլոր գրանցված ցուցումների մասով գործունեության մեխանիզմը (օրինակ՝ ներգրավված ընկալիչ), որպես կիրառման ցուցումներ հաստատված (օրինակ՝ կիրառման տարբեր ցուցումների միջեւ ընդհանուր մեխանիզմները)՝ հիվանդությունների պաթոգենետիկ մեխանիզմները, ինչպես նաեւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի իմունոգենությունը:

Հայտատուն պետք է վերլուծության ենթարկի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ուսումնասիրության արդյունքները՝ in vitro փորձարկումների եւ կենդանական մոդելների, ինչպես նաեւ դեղաչափի (էքսպոզիցիայի) եւ ֆարմակոդինամիկայի միջեւ կոռելյացիայի պրոգնոստիկ արժեքի տեսանկյունից: Բացի այդ, հայտատուն պետք է ուսումնասիրի ֆարմակոդինամիկայի եւ կլինիկական պատասխանի միջեւ կոռելյացիան: Համապատասխան կենսամարկերների առկայությունը կարող է կրճատել նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակումը: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի անվտանգության պրոֆիլը կլինիկական անվտանգության հետազոտություններում ուշադրության հիմնական առարկան է՝ ինչպես նախագրանցումային, այնպես էլ հետգրանցումային փուլերում:

Եթե կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հետազոտությունները վկայում են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ համեմատման օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ էական տարբերությունների առկայության մասին՝ կասկածի տակ դնելով կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատումը, ապա այդպիսի դեղապատրաստուկը չի կարող գրանցվել որպես կենսահամանման (կենսանման), եւ հարկավոր է սկսել ինքնուրույն մշակում՝ սույն կանոնների 15-րդ գլխին համապատասխան՝ ամբողջական գրանցման դոսյե կազմելու համար:

2. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխում դիտարկվում են նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակման ու կենսատեխնոլոգիական սպիտակուցները՝ որպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների գնահատման ընդհանուր սկզբունքներ: Այնուհանդերձ, սույն գլխում շարադրված սկզբունքները կարող են առանձին կարգով կիրառելի լինել այլ կենսաբանական դեղապատրաստուկների համար: Որոշակի պատրաստուկի արտադրության գործընթացի փոփոխությունների (մշակման ընթացքում եւ գրանցումից հետո կատարված փոփոխություններ) դեպքում համադրելիության հետազոտությունները սույն գլխում չեն դիտարկվում:

3. Այլ գլուխների հետ կապը

Սույն կանոնների 15.3-15.11 գլուխներում ընդգրկված է որոշ ոլորտներում կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակումը հեշտացնող դաս-սպեցիֆիկ ցուցումներ:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Կենսահամանմանության հիմնավորման նպատակով՝ կլինիկական հետազոտություններից առաջ անհրաժեշտ է անցկացնել համապատասխան նախակլինիկական հետազոտություններ: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համանմանությունը գնահատելիս խորհուրդ է տրվում հավատարիմ մնալ քայլ առ քայլ մոտեցմանը: Սկզբում հարկավոր է անցկացնել վերլուծական հետազոտություններ (սույն կանոնների 15.2 գլուխ) եւ ֆարմակո-տոքսիկոլոգիական in vitro հետազոտություններ՝ այնուհետեւ կենդանիների վրա անցկացվող հետազոտություների անհրաժեշտ ծավալի մասին որոշում ընդունելու համար, եթե առկա է այդպիսի հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտություն:

Կարեւոր է նշել, որ նախակլինիկական հետազոտությունների պատշաճ ծրագիր կազմելու համար պահանջվում է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի բնութագրերի մասով հստակ պատկերացում կազմել: Բնութագրերի (կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների) սահմանման հետ կապված ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումների արդյունքներն անհրաժեշտ է վերլուծել արդյունավետության եւ անվտանգության վրա ազդեցության տեսանկյունից:

Առաջարկվում է հետեւյալ մոտեցումը, որն առանձին կարգով հարկավոր է կիրառել դիտարկվող պատրաստուկի համար: Գրանցման դոսյեի նախակլինիկական ընդհանուր նկարագրության մեջ անհրաժեշտ է համակողմանիորեն հիմնավորել ընդունված մոտեցումը (գրանցման դոսյեի 2.4 մոդուլ):

4.1. Քայլ 1. In vitro հետազոտություններ

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ կենսաբանական ակտիվության ցանկացած հնարավոր տարբերության գնահատման նպատակով՝ անհրաժեշտ է ներկայացնել in vitro համեմատական հետազոտությունների արդյունքները, որոնցից որոշ արդյունքներ կարող են հասանելի լինել որակի փորձարկումների արդյունքներով:

Այդպիսի հետազոտությունները պետք է ներառեն հետեւյալը՝

թիրախի հետ կապման փորձարկումը (օրինակ՝ ընկալիչների, հակածինների, ֆերմենտների), որը հայտնի է ֆարմակո-տոքսիկոլոգիական ազդեցություններում եւ (կամ) օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկայում ներգրավվածությամբ.

ազդանշանի փոխանցման եւ ֆունկցիոնալ ակտիվության կամ բջիջների կենսունակության փորձարկումները, որոնք հայտնի են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ֆարմակո-տոքսիկոլոգիական ազդեցությունների համար իրենց կարեւորությամբ:

Հետազոտությունները պետք է լինեն համեմատական, այլ ոչ բացառապես ուղղված per se պատասխանի գնահատմանը: Միանշանակ արդյունքներ ստանալու համար մեթոդները պետք է գիտականորեն հիմնավորված եւ իրենց նշանակությամբ կիրառելի լինեն:

Հետազոտությունները պետք է զգայուն ու սպեցիֆիկ լինեն եւ ունենան բավականաչափ դիսկրիմինացիոն ունակություն, որպեսզի հնարավոր լինի հաստատել, որ որակի ցուցանիշներում եր եւան եկած տարբերությունները կլինիկապես ոչ էական են: Հետազոտություններում անհրաժեշտ է համեմատել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների «կոնցենտրացիա-ակտիվություն (կապում)» կախվածությունը դեղաբանական թիրախի հետ՝ ընդգրկելով այն կոնցենտրացիայի ընդգրկույթը, որում հնարավոր տարբերությունները կարող են հայտնաբերվել ավելի մեծ զգայունությամբ: Հետազոտությունները հարկավոր է անցկացնել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի՝ բավարար քանակությամբ այն սերիաների վերաբերյալ, որոնք արտահայտում են կլինիկական կիրառման համար նախատեսված պատրաստուկի հատկությունները: Սերիաների անհրաժեշտ քանակության վրա ազդում է փորձարկման փոփոխականությունը եւ միջսերիական փոփոխականությունը: Փորձարկվող սերիաների քանակությունը պետք է բավարար լինի, որպեսզի եւ՛ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի, եւ՛ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կոնկրետ պարամետրի փոփոխականության եւ երկու դեղապատրաստուկի համանմանության մասին լիարժեք եզրակացություն կազմվի:

Բոլոր այդ փորձարկումները պետք է ընդգրկեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի եւ պատրաստուկների համապատասխան դասի համար՝ իրենց կլինիկական նշանակությամբ հայտնի դեղաբանական եւ տոքսիկոլոգիական ասպեկտների ամբողջ սպեկտրը:

Հայտատուն պետք է վերլուծության ենթարկի արդիական գիտական գիտելիքներին համապատասխան՝ կլինիկական իրավիճակի համար՝ in vitro փորձարկումներում օգտագործված ներկայացուցչականության աստիճանը (պրոգնոստիկ արժեքը):

Քանի որ in vitro փորձարկումները կարող են ավելի սպեցիֆիկ եւ զգայուն լինել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ տարբերությունների հայտնաբերման հարցում, քան կենդանիների հետազոտություններում, կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում անցկացվող համադրելիության նախակլինիկական հետազոտություններում դրանք պետք է դիտարկել որպես առաջնահերթ (հիմնարար) փորձարկումներ:

4.2. Քայլ 2. In vivo հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտության սահմանումը

Կենսատեխնոլոգիական մեթոդների միջոցով ստացված սպիտակուցները կարող են in vivo ազդեցությունների պատճառ դառնալ, որոնք in vitro հետազոտություններում չի կարելի ամբողջապես բնութագրել: Հետեւաբար, բացակայող տեղեկություններ ներկայացնելու նպատակով՝ in vivo հետազոտություններում կարող է պահանջվել նախակլինիկական գնահատում՝ համապատասխան in vivo մոդելի առկայության դեպքում (կենդանիների տեսակի եւ հետազոտությունների պլանի տեսանկյունից):

Նախակլինիկական in vivo հետազոտությունների անհրաժեշտության գնահատման ժամանակ հաշվի առնվող գործոնները թվարկված են ստոր եւ, բայց դրանցով չեն սահմանափակվում՝

որակի՝ հնարավոր էական ցուցանիշների առկայությունը, որոնք օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկում չեն հայտնաբերվել (օրինակ՝ նոր հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիաներ).

դիտարկվող կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների որակի ցուցանիշների միջեւ հնարավոր էական քանակական տարբերությունների առկայությունը.

կազմի մեջ էական փոփոխությունները, օրինակ՝ կենսատեխնոլոգիական սպիտակուցների հետ հազվադեպ օգտագործվող օժանդակ նյութերի առկայությունը:

Չնայած վերը նշված գործոնների համար առանձին վերցրած in vivo հետազոտությունների անցկացումը պարտադիր չէ, անհրաժեշտ է այդ գործոնները որպես մեկ ամբողջություն վերլուծության ենթարկել՝ կասկածների աստիճանը եւ in vivo փորձարկումների անցկացման անհրաժեշտությունը գնահատելու համար:

Եթե ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական բնութագրերի կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հետազոտությունները եւ նախակլինիկական in vitro հետազոտությունները (տե՛ս, քայլ 1) համարվում են բավարար, իսկ 2-րդ քայլում անմիջապես կլինիկական հետազոտություններին անցնելու համար խոչընդոտող հարցեր չեն առաջանում, ապա կենդանիների in vivo հետազոտություններ, որպես կանոն, չի պահանջվում:

Եթե ՖԿ-ի (կամ) կենսաբաշխման վրա ազդող պատրաստուկին ներհատուկ գործոնները, օրինակ՝ որակի կամ in vitro մակարդակում արտահայտված գլիկոզիլացումն անհնար է բավարար աստիճանով բնութագրել, ապա կարող են պահանջվել in vivo հետազոտություններ: Հայտատուն պետք է մանրակրկիտ վերլուծության ենթարկի՝ արդյոք հարկավոր է կենդանիների կամ, որպես կլինիկական մշակման առանձին փուլ, օրինակ՝ առողջ կամավորների վրա նման հետազոտություններ անցկացնել:

In vivo լրացուցիչ տվյալներ ստանալու անհրաժեշտության դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել կենդանիների համապատասխան տեսակների կամ այլ համապատասխան մոդելների (օրինակ՝ տրանսգենային կենդանիների, հյուսվածքապատվաստային մոդելների) հասանելիությունը:

Եթե համապատասխան in vivo կենդանական մոդելը բացակայում է, ապա հայտատուն իրավունք ունի հետազոտություններ սկսել մարդկանց վրա՝ հաշվի առնելով յուրաքանչյուր հնարավոր ռիսկի նվազեցման սկզբունքները:

4.3. Քայլ 3. In vivo հետազոտություններ

Եթե հայտատուն in vivo հետազոտությունն անհրաժեշտ է համարում, ապա հետազոտության (ՖԿ, եւ (կամ) ՖԴ, եւ (կամ) անվտանգության) նպատակը կախված է պահանջվող լրացուցիչ տեղեկություններից: Կենդանիների վրա հետազոտությունները հարկավոր է պլանավորել այնպես, որ առավելագույնս ամբողջական տեղեկություններ ստանան: Ցանկացած in vivo հետազոտություն պլանավորելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել 3R սկզբունքը (փոխարինում, բարելավում, կրճատում) (replacement, refinement, reduction): Օգտագործվող վերջնակետերից կախված՝ հետազոտության վերջում կարող է կենդանիներին սպանելու անհրաժեշտություն չլինել: Անհրաժեշտ է հիմնավորել հետազոտության շարունակականությունը (այդ թվում՝ դիտարկման ժամանակահատվածը)՝ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ՖԿ-հատկությունները եւ դրա կլինիկական կիրառումը:

Եթե մոդելը թույլ է տալիս եւ այլ հիմնավորման բացակայության դեպքում, կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ՖԿ-ն եւ ՖԴ-ն ենթակա են քանակական համեմատության՝ ներառյալ կատարման դեպքում, «դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածության, այդ թվում՝ մարդու հետ կապված ենթադրյալ էքսպոզիցիայի գնահատման:

Անվտանգության հետազոտությունների մասով՝ պետք է հավատարիմ մնալ ճկուն մոտեցմանը, հատկապես, եթե կենդանիների միակ համապատասխան տեսակները ոչ մարդանման պրիմատներն են: Տոքսիկոլոգիական ստանդարտ հետազոտությունների անցկացումը ոչ մարդանման պրիմատների հետ բազմակի ներմուծման դեպքում, որպես կանոն, խորհուրդ չի տրվում: Բավարար հիմնավորման դեպքում կարելի է անցկացնել տոքսիկոլոգիական հետազոտություն՝ փոփոխված բովանդակային պլանով բազմակի ներմուծման (օրինակ՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատարաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միայն մեկ դեղաչափ եւ (կամ) միայն մեկ սեռ օգտագործելով եւ (կամ) բացառելով վերականգնման խումբը) կամ անվտանգության պարամետրերի՝ կենդանության ժամանակ գնահատման դեպքում (ինչպիսիք կլինիկական նշանները, մարմնի զանգվածը եւ կենսական ֆունկցիաներն են): Եթե բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկոլոգիական հետազոտություններում ուսումնասիրվում է միայն մեկ դեղաչափ, ապա այն պետք է մոտ լինի դոզավորման ընդգրկույթի վերին սահմանին, եւ այն հարկավոր է հիմնավորել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի՝ սպասվելիք տոքսիկության տեսանկյունից:

Կենդանիների ոչ համապատասխան տեսակների վրա (օրինակ՝ խառնուրդներով պայմանավորված՝ բացառապես ոչ սպեցիֆիկ տոքսիկության գնահատման նպատակով) տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների անցկացում խորհուրդ չի տրվում: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկներ արտադրողների կողմից օգտագործվող գործընթացների տարբերությունների հետեւանքով՝ արտադրական խառնուրդներում (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցներում) կարող են ի հայտ գալ որակական տարբերություններ: Այդպիսի խառնուրդների պարունակությունը պետք է նվազագույն լինի, ինչը եւ այս առնչությամբ ցանկացած ռիսկի նվազեցման լավագույն ռազմավարությունն է:

Հարակից տարբերակներում քանակական կամ որակական տարբերությունները (օրինակ՝ գլիկոզիլացման բնութագրում, լիցքերով տարբերվող տարբերակներում) կարող են ազդել կենսատեխնոլոգիական սպիտակուցի կենսաբանական ֆունկցիաների վրա, դրանք պետք է գնահատել համապատասխան in vitro հետազոտություններով: Այդ տարբերություններն ու խառնուրդները կարող են ազդել իմունոգեն հնարավորության եւ գերզգայունության զարգացման հնարավորության վրա: Կենդանիների վրա հետազոտությունների օգնությամբ՝ բարդ է այդ արդյունքները կանխատեսել եւ կլինիկական հետազոտություններում պահանջվում է դրանց հետագա գնահատում:

Կենդանիների իմունոգենության գնահատմամբ, ընդհանուր առմամբ, չի կանխատեսվում մարդու իմունոգենությունը, բայց այն կարող է անհրաժեշտ լինել կենդանիների վրա in vivo հետազոտությունների մեկնաբանության համար (սույն կանոնների 5.4-րդ գլխին համապատասխան): Հետեւաբար, անհրաժեշտ է իրականացնել արյան նմուշների հավաքում եւ դրանք պահել ֆարմակոկինետիկ (տոքսիկոկինետիկ) տվյալների հետագա վերլուծության համար, եթե հետագայում դրա անհրաժեշտությունը լինի:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական փորձարկումների դեպքում դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկության եւ քաղցկեղածնության հետազոտություններ չեն պահանջվում:

Տեղային տանելիության վերաբերյալ հետազոտություններ, որպես կանոն, չեն պահանջվում: Սակայն, եթե պատրաստուկը պարունակում է օժանդակ նյութեր, որոնց համար ներմուծման դիտարկվող եղանակով օգտագործման փորձը բացակայում է կամ փոքր է, ապա կարող է պահանջվել տեղային տանելիության գնահատում: Եթե այլ in vivo հետազոտություններ են անցկացվում, ապա տեղային տանելիության գնահատումը կարելի է առանձին հետազոտություններ անցկացնելու փոխարեն ներառել դրանց բովանդակային պլանում:

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի արտադրության տեխնոլոգիան մշակման գործընթացում կենթարկվի օպտիմալացման: Սակայն, կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության վերլուծության համար անհրաժեշտ կլինիկական տվյալները խորհուրդ է տրվում ստանալ՝ արտադրության առեւտրային գործընթացի օգնությամբ ստացված եւ, հետեւաբար, շրջանառության մեջ մտցվող սերիաների որակի պրոֆիլն արտացոլող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի օգտագործմամբ: Տվյալ պահանջից ցանկացած շեղում հարկավոր է հիմնավորել եւ անհրաժեշտ լրացուցիչ կապող տվյալների օգնությամբ հաստատել (սույն կանոնների 9.1-րդ գլխին համապատասխան)

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության կլինիկական վերլուծությունը, որպես կանոն, քայլ առ քայլ գործընթաց է, որը հարկավոր է սկսել ՖԿ-հետազոտություններով եւ, կատարման դեպքում, ՖԴ-հետազոտություններով՝ հետագայում արդյունավետության եւ անվտանգության կամ որոշակի դեպքերում՝ կենսահամանմանության (կենսանմանության) շրջանակներում՝ կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության համադրելիությունը ցույց տալու համար՝ ՖԿ-հետազոտությունները (ՖԴ-հետազոտությունները) հաստատող հետազոտությունների անցկացմամբ:

5.1. Ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ՖԿ-պրոֆիլների՝ հիմնական ՖԿ-պարամետրերի տեսանկյունից համանմանության հաստատմանն ուղղված համեմատական ՖԿ-հետազոտությունները կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ծրագրի անբաժանելի մասն են կազմում:

ՖԿ-հետազոտությունների բովանդակային պլանը կախված է տարբեր գործոններից, այդ թվում՝ Հանձնաժողովի կողմից եւ Միության իրավունքի մասը կազմող այլ իրավական ակտերով հաստատվող՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների կանոններում նկարագրված կլինիկական համատեքստը, անվտանգությունը, օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ՖԿ-բնութագրերը (թիրախ-միջնորդավորված բաշխումը, մետաբոլիզմը եւ էլիմինացիան, ՖԿ-ի գծայնությունը եւ ոչ գծայնությունը, ժամանակավոր կախվածությունը, կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը եւ այլն): Կենսավերլուծական մեթոդիկաները պետք է համապատասխանեն իրենց նպատակային նշանակությանը եւ պետք է վալիդացվեն՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների կանոններին համապատասխան:

Հետազոտությունն սկսելուց առաջ անհրաժեշտ է կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում առաջադրել եւ հիմնավորել հիմնական ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի համադրելիության սահմանները: Կենսաբանական դեղապատրաստուկների համեմատական ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները պլանավորելու համար հիմնավորված ելակետի հատուկ չափանիշների բացակայության դեպքում կարող են կիրառվել կենսահամարժեքության ստանդարտ հետազոտություններում օգտագործվող չափանիշները, որոնք ի սկզբանե մշակվել են ներքին ընդունման այն դեղապատրաստուկների համար, որոնց ազդող նյութերն ստացվել են քիմիական եղանակով: Սակայն, ի տարբերություն ոչ մեծ մոլեկուլների՝ կենսաբանական դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների մեկնաբանությունը պակաս միանշանակ է: Առաջին դեպքում մոլեկուլները համարվում են նույնական, երբ կենսաբանական դեղապատրաստուկների համար ՖԿ-ն օգտագործվում է օրգանիզմի հետ օրիգինալ (ռեֆերենտ) եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների փոխհարաբերակցության տարբերությունները հայտնաբերելու նպատակով: Դա նշանակում է, որ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ հարաբերակցության վերաբերող ՆՀ-ների 90 տոկոսով անցումը նախապես սահմանված եւ հիմնավորված ընդունելության ընդգրկույթի սահմաններում ինքնին կարող է ոչ բավարար լինել: Համանմանության մեկնաբանության ժամանակ հարկավոր է նաեւ հաշվի առնել վստահելի միջակայքի տեղադրությունն ու լայնությունը: Օրինակ, պահանջվում է բացատրել եւ հիմնավորել համապատասխան ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի 90 տոկոսանոց ՆՀ-ների էական ստատիստիկ տարբերությունների ընդունելիության ընդգրկույթը՝ որպես չխոչընդոտող կենսահամանմանության: Մեկ այլ կողմից, եթե 90 տոկոսանոց ՆՀ-ն անցնում է նախապես սահմանված սահմանները, ապա հայտատուն պետք է բացատրի նման տարբերությունները եւ սահմանի դրանց պատճառը: Թույլատրվում է առանձին կարգով սպիտակուցի պարունակության մասով ուղղում կատարել, եթե դա նախապես նախատեսված եւ պատշաճ կերպով հիմնավորված է՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների փորձարկումների արդյունքների ներառմամբ:

Չնայած նրան, որ թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսը (մաքրման գործակիցը) կենսահամանմանության հետազոտություններում մեծ կարեւորություն է ներկայացնում, դրա ուսումնասիրությունը թիրախի էքսպրեսիայի արտահայտված փոփոխության, այդ թվում՝ ժամանակի ընթացքում փոփոխության դեպքում, կարող է պարզվել, որ չի կատարվել: Քանի որ սպասվում է, որ in vitro հետազոտությունները ցույց կտան կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ դրա թիրախի (այդ թվում՝ նեոնատալ Fc-ընկալիչը՝ ՄՀ-ի համար) միջեւ համադրելի փոխհարաբերակցությունը, նպատակային պոպուլյացիայի դեպքում առանցքային ՖԿ-հետազոտությունների բացակայությունը թույլատրելի է, եթե լրացուցիչ ՖԿ-տվյալները հավաքվել են արդյունավետության, անվտանգության հետազոտություների եւ (կամ) ՖԴ-հետազոտությունների ժամանակ, քանի որ այն թույլ կտա առավել խորն ուսումնասիրել փոփոխական ֆարմակոկինետիկայի կլինիկական ազդեցությունը եւ ժամանակի ընթացքում ՖԿ-ի հնարավոր փոփոխությունները: Դրան հնարավոր է հասնել՝ որոշելով պացիենտների ենթախմբի ՖԿ-պրոֆիլները կամ պոպուլյացիոն ֆարմակոկինետիկայի օգնությամբ:

Նախընտրելի է միանգամյա ներմուծմամբ խաչաձեւ հեազոտության անցկացում՝ ՖԿ-պրոֆիլի ուշ էլիմինացիայի, այդ թվում՝ ուշ էլիմինացիայի ֆազի ամբողջական նկարագրությամբ: Կիսադուրսբերման երկար ժամանակահատված պահանջող եւ (կամ) իմունոգենության բարձր ռիսկ ունեցող նյութերի համար կարող է պահանջվել զուգահեռ հետազոտություններ: Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության ՖԿ-հետազոտություններում օգտագործվող՝ առողջ կամավորներին միանգամյա ներմուծմամբ դեղաչափերը կարող են լինել ավելի ցածր, քան առաջարկվող թերապեւտիկ դեղաչափերը: Առողջ կամավորների ՖԿ-հետազոտություններ միշտ չեն, որ կատարվում են: Այդ դեպքում, եթե միանգամյա ներմուծմամբ հետազոտությունը չի կատարվել, ՖԿ-ի ուսումնասիրությունն անհրաժեշտ է կատարել պացիենտների հետ՝ որպես բազմակի ներմուծմամբ հետազոտության փուլ: Անհրաժեշտ է ընտրել զգայուն մոդել (պոպուլյացիա), եթե այդպիսին առկա է, որն ունի քիչ թվով արտահայտված միջանհատական կամ ժամանակից կախված փոփոխականություն առաջացնող գործոններ:

Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը ներմուծվում է ներերակային եւ ենթամաշկային եղանակով, ապա ենթամաշկային եղանակով ներմուծումը, որպես կանոն, բավարար է, քանի որ այն ընդգրկում է ինչպես աբսորբացիա, այնպես էլ էլիմինացիա: Այդ եղանակով թույլատրվում է չանցկացնել ներերակային ներմուծման գնահատում, եթե կենսահամանմանության (կենսանմանության) շրջանակներում համադրելիությունը՝ ինչպես աբսորբացիայի, այնպես էլ էլիմինացիայի համար ենթամաշկային եղանակով ներմուծման դեպքում հաստատվել է: Ներերակային ներմուծման դեպքում ՖԿ-հետազոտությունների անցկացումից հրաժարումն անհրաժեշտ է հիմնավորել նրանով, որ մոլեկուլի աբսորբցիայի հաստատուն մեծությունն ավելի փոքր է, քան էլիմինացիայի հաստատուն մեծությունը (փոխակերպված կինետիկա):

Միանգամյա ներմուծմամբ Ֆկ-հետազոտության հիմնական պարամետրերն են AUC(0-∞) ներերակային ներմուծման եւAUC(0-∞) եւ, որպես կանոն, Cmax՝ ներմաշկային ներմուծման դեպքում:Անհրաժեշտ է նաեւ գնահատել այնպիսի երկրորդային պարամետրերը, ինչպիսիք են tmax, բաշխման ծավալը եւ կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը: Բազմակի ներմուծման դեպքում հետազոտության հիմնական պարամետրերն են AUC, որը հատվել է առաջին ներմուծման պահից մինչեւ երկրորդ ներմուծման պահը՝ (AUC0-t) եւ AUC՝ դոզավորման միջակայքի ընթացքում հավասարակշիռ վիճակում (AUCt,ss): Երկրորդական են համարվում Cmax եւ Сtrough պարամետրերը՝ հավասարակշիռ վիճակում:

Ցանկացած ՖԿ-հետազոտությունում ՖԿ-գնահատականի հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է որոշել պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինները՝ օգտագործելով նմուշների վերցման համապատասխան ժամանակային կետերը:

5.2. Ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները

Խորհուրդ է տրվում ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններին ավելացնել ֆարմակոդինամիկ մարկերների սահմանումը, եթե դա հնարավոր է: Ֆարմակոդինամիկ մարկերները պետք է վերցվեն՝ հիմնվելով դրանց կլինիկական նշանակության վրա:

Որոշ դեպքերում բավարար կարող է համարվել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կլինիկական համադրելիության հաստատումը՝ համեմատական ՖԿ-հետազոտությունների (ՖԴ-հետազոտությունների) օգնությամբ՝ հետեւյալ պայմանների կատարման դեպքում:

Ընտրված ՖԴ-մարկերը (կենսամարկերը) փոխնակ մարկերի կողմից ընդունված է եւ հարաբերակցվում է պացիենտի ելքի հետ այն մակարդակով, որ ՖԴ-մարկերների վրա համանման ազդեցության հաստատումն ապահովելու է համանման ազդեցություն կլինիկական ելքի վրա: Համապատասխան օրինակներ են նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը՝ գրանուլոցիտար գաղութախթանիչ գործոնի (Գ-ԳԽԳ) ազդեցության գնահատման, խրոնիկ հեպատիտ C-ի դեպքում վաղ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման, ալֆա-ինտերֆերոնների եւ էուգլիկեմիկ կլեմպ-թեստի ազդեցության գնահատման դեպքում երկու ինսուլինների համեմատության նպատակով: Երկու β-ինտերֆերոնների համեմատության համար կարելի է դիմել օջախների մագնիսառեզոնանսային շերտագրության՝ ցրված սկրելոզի դեպքում:

Որոշ ՖԴ-մարկերներ արդյունավետության փոխմիջոցներով հաստատված չեն, բայց կարեւոր են դեղագործական սուբստանցիայի դեղաբանական ազդեցության համար եւ ունեն դեղաչափ-էֆեկտ կամ կոնցենտրացիա-արդյունք հստակ կախվածություն: Կլինիկական արդյունավետության հետազոտությունից խուսափելու համար այդ դեպքում հնարավոր է, որ դեղաչափ-էքսպոզիցիա հետազոտությունը, երկու կամ ավելի դեղաչափերի մեկանգամյա կամ բազմակի ներմուծման դեպքում, պատասխանը բավարար լինի: Այդպիսի պլանը ապահովում է կենսահամանմանակի եւ համեմատման պատրաստուկի համեմատություն կոր դեղաչափ-էֆեկտ շեշտակի մասի սահմաններում (վերլուծական զգայունություն՝ Միության իրավունքի մասը կազմող ակտերին համապատասխան):

Բացառիկ դեպքերում, հաստատող կլինիկական հետազոտություն կարող է չպահանջվել՝ կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հուսալի հաստատման պայմանով, որն իրականացվում է ֆիզիկաքիմիական, կառուցվածքային եւ մարդու վրա կենսաբանական in vitro հետազոտությունների եւ ՖԿ-հետազոտությունների օգնությամբ, այն ՖԴ-մարկերների զուգակցությամբ, որոնք արտահայտում են դեղաբանական ազդեցությունն ու ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի կոնցենտրացիան:

Եթե կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության համադրելիության հաստատումը հիմնված է ոչ փոխնակ ՖԴ-մարկերների (կենսամարկերների) հետազոտություններին կցված ՖԿ-հետազոտությունների վրա, ապա խորհուրդ է տրվում նման մոտեցումը («մատնահետքերը») քննարկել լիազորված մարմինների հետ: Պլանը պետք է ներառի համարժեքության սահմանների մեծությունը՝ դրա կլինիկական հիմնավորման հետ միասին, ինչպես նաեւ անվտանգության համադրելի պրոֆիլի հաստատման միջոցները:

5.3. Արդյունավետության հետազոտությունները

Արդյունավետության փոխնակ մարկերների բացակայության դեպքում, որպես կանոն, զուգահեռաբար տարվող բավարար հզորություն ունեցող ռանդոմիզացված (ընտրանքային) համեմատական հետազոտության մեջ պահանջվում է, նախընտրելի է արդյունավետության վերջնակետերի օգտագործմամբ կրկնակի կույր մեթոդի կիրառությամբ, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համադրելի կլինիկական արդյունավետության հաստատում:

Հետազոտվող պոպուլյացիան պետք է արտահայտի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի գրանցված կիրառման ցուցումը եւ պետք է զգայուն լինի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ հնարավոր տարբերությունները հայտնաբերելու համար: Կլինիկական պրակտիկայի փոփոխության համար կարող է պահանջվել գրանցված կիրառման ցուցումից շեղում, օրինակ, կոմբինացված թերապիայի կազմում օգտագործվող զուգընթաց թերապիայի, պատրաստուկների նշանակման հերթականության կամ հիվանդության ծանրության մասով: Անհրաժեշտ է շեղումները հիմնավորել եւ քննարկել լիազորված մարմինների հետ:

5.3.1. Հետազոտությունների բովանդակային պլանը

Խորհուրդ է տրվում օգտագործել համարժեքության բովանդակային պլանը: Ոչ պակաս արդյունավետության բովանդակային պլանի օգտագործումն ընդունելի է, եթե այն հիմնավորված է խիստ գիտական տվյալներով, ինչպես նաեւ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի բնութագրերը, օրինակ՝ անվտանգության եւ տանելիության պրոֆիլը, դեղաչափի ընդգրկույթը, դեղաչափ-էֆեկտ կախվածությունը: Ոչ պակաս արդյունավետության վերաբերյալ հետազոտությունը թույլատրելի է, եթե, ելնելով գիտական եւ մեխանիկական հիմնավորումներից, կարելի է բացառել արդյունավետության՝ էական եւ կլինիկական նշանակության բարձրացման հնարավորությունը: Սակայն, ինչպես արդյունավետության հետազոտություններում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել վերլուծական զգայունությունը:

Խորհուրդ է տրվում ոչ պակաս արդյունավետության բովանդակային պլանը քննարկել լիազորված մարմինների հետ:

5.3.2. Արդյունավետության վերջնակետերը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների արդյունավետության հետազոտություններն ուղղված չեն per se արդյունավետության հաստատմանը, քանի որ այն արդեն ավելի վաղ հաստատվել է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար: Արդյունավետության հետազոտությունների նպատակն է կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կլինիական բնութագրերի համադրելիության հաստատումը:

Հիվանդությունների ձեռնարկներ են կազմվել՝ նորարական դեղապատրաստակների մշակման համար: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ժամանակ՝ կլինիկական վերջնակետերի եւ վերջնակետերի մասով վերլուծության ժամկետների ընտրությունը կարող է չհամընկնել նոր ազդող նյութերի վերաբերյալ առաջարկությունների հետ: Սույն կանոններով նախատեսվում է պատրաստուկների դասերին սպեցիֆիկ պահանջներ՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակումը որոշակի ոլորտներին ուղղելու համար: Սույն կանոններում համապատասխան պահանջների բացակայության դեպքում հարկավոր է համադրելիությունը հաստատել բավականաչափ զգայուն կլինիկական մոդելների եւ հետազոտության պայմանների օգնությամբ: Հայտատուն պետք է հիմնավորի, որ ընտրված մոդելը համապատասխան եւ զգայուն է արդյունավետության ու անվտանգության մասով հնարավոր տարբերությունները հայտնաբերելու համար: Այնուհանդերձ, վերջնակետերի հիվանդությունների՝ առաջարկվող ձեռնարկներից շեղումը պահանջում է գիտական հիմնավորում: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ արդյունավետության տարբերությունների բացահայտումը պահանջում է դրանց կլինիկական նշանակության վերլուծություն: Ընդհանուր առմամբ, կլինիկական տվյալների նպատակը նախորդ փուլերում բացահայտված ոչ մեծ տարբերությունների գնահատումն է եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կլինիկական բնութագրերի համանմանության հաստատումը: որակի ցուցանիշներում կլինիկական տվյալների օգտագործումը չի թույլատրվում Էական տարբերությունները հիմնավորելու նպատակով:

Նոր ազդող նյութերի համար՝ ըստ ձեռնարկների առաջարկվող «պինդ» կլինիկական վերջնակետերի եւ էական կլինիկական տարբերությունների հայտնաբերման համար առավել զգայուն՝ այլ կլինիկական եւ ֆարմակոդինամիկ վերջնակետերի միջեւ կորելացիան կարող է հաստատվել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի՝ ավելի վաղ անցկացված կլինիկական հետազոտությունների օգնությամբ: Այդ դեպքում պարտադիր չէ օգտագործել արդյունավետության այն նույն առաջնային վերջնակետերը, որոնք օգտագործվել են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի գրանցման համար: Խորհուրդ է տրվում ներառել մի քանի ընդհանուր վերջնակետեր (օրինակ՝ որպես երկրորդային վերջնակետեր)՝ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ անցկացված կլինիկական հետազոտությունների համեմատության հարցում աջակցելու նպատակով:

Անհրաժեշտ է նախապես որոշել համադրելիության սահմանները եւ հիմնավորել դրանք վիճակագրական եւ կլինիկական տեսանկյունից՝ օգտագործելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մասին տվյալներ՝ Միության իրավունքի մասը կազմող ակտերին համապատասխան: Համեմատական բովանդակային պլանով բոլոր կլինիկական հետազոտությունների նման՝ անհրաժեշտ է հաշվի առնել վերլուծական զգայունությունը՝ Միության իրավունքի մասը կազմող ակտերին համապատասխան:

4.4. Կլինիկական անվտանգություն

Կլինիկական անվտանգությունը կարեւոր է կլինիկական մշակման ամբողջ ծրագրի ընթացքում եւ որոշվում է սկզբնական ՖԿ-հետազոտությունների եւ (կամ) ՖԴ-հետազոտությունների ժամանակ, ինչպես նաեւ արդյունավետության առանցքային կլինիկական հետազոտություններում: Հարկավոր է (նորմայի մեջ) համեմատական անվտանգության մասին տվյալները հավաքել նախագրանցումային փուլում, դրանց քանակը կախված է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի առաջացրած խախտումների տեսակից եւ ծանրությունից: Անհրաժեշտ է նախագրանցումային փուլում հիմնավորել անվտանգության դիտարկման շարունակականությունը: Անհրաժեշտ է մանրակրկիտ գնահատել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ անցանկալի ռեակցիաների ծանրությունը, հաճախականությունը եւ տարատեսակությունը, հատկապես այն ռեակցիաների դեպքում, որոնք վերջինիս դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում նկարագրված են: Հայտատուն գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացնի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի համար սպասվող կոնկրետ ռիսկերի գնահատական: Այն, մասնավորապես, ներառում է անվտանգության առումով հնարավոր մտահոգությունների նկարագրություն, որոնք կարող են պայմանավորված լինել այդպիսի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկից տարբերվող արտադրության գործընթացով՝ հատկապես ինֆուզիոն ռեակցիաների եւ իմունոգենության ռիսկերը:

Թերապեւտիկ սպիտակուցների եւ մոնոկլոնային հակամարմինների իմունոգենության գնահատման սկզբունքները նկարագրված են սույն կանոնների 11-րդ եւ 12-րդ գլուխներում: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի իմունոգեն պոտենցիալն անհրաժեշտ է համեմատել նման օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ՝ հետ եւելով նշված գլուխներում շարադրված սկզբունքներին, եթե միայն այդ մոտեցումից շեղվելու անհրաժեշտության համար հիմնավորում չի ներկայացվել: Իմունոգենության մասին տվյալների տեսակն ու ծավալը կախված են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կիրառման փորձից եւ պատրաստուկի դասից:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի իմունոգենության փորձարկումը հարկավոր է անցկացնել կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ համադրելիության հետազոտությունների գործընթացում՝ օգտագործելով փորձարկումների ֆորմատը եւ նմուշներ վերցնելու սխեման, որոնք պետք է բավարարեն բոլոր գործող ստանդարտները: Վերլուծական փորձություններն անհրաժեշտ է անցկացնել ինչպես համեմատման պատրաստուկի, այնպես էլ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մոլեկուլի հետ զուգահեռաբար (կուրացմամբ)՝ յուրաքանչյուր պացիենտի կողմից ստացված պատրաստուկի իմունային պատասխանի չափման համար: Նախընտրելի է, որ վերլուծական փորձարկումների միջոցով հնարավոր լինի հակամարմիններ բացահայտել ինչպես կենսանման դեղապատրաստուկում, այնպես էլ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մոլեկուլում, կամ առնվազն ունենան կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի բոլոր հակամարմինները բացահայտելու կարողություն: Որպես կանոն, հարկավոր է չափել եւ ներկայացնել հակամարմինների առաջացման հաճախականությունը եւ հատկությունները (օրինակ՝ խաչաձեւ ռեակտիվություն, թիրախ-էպիտոլներ եւ չեզոքացուցիչ ակտիվություն) եւ հակամարմինների տիտրերը, ինչպես նաեւ գնահատել եւ մեկնաբանել կլինիկական արդյունավետության ու անվտանգության պարամետրերի վրա հնարավոր ազդեցության հետ դրանց փոխկապակցվածությունը:

Իմունոգենության հետազոտությունների շարունակականությունը հարկավոր է հիմնավորել առանձին կարգով՝ ելնելով արյան հոսքից պատրաստուկի դուրսբերման թերապիայի կուրսի շարունակականությունից, (մեթոդիկայի վրա հակածնի ազդեցությունից խուսափելու համար) եւ հումորալ իմունային պատասխանի ձեւավորման ժամկետներից (առնվազն չորս շաբաթ անց՝ իմունոդեպրեսանտի կիրառման դեպքում): Հետագա դիտարկման շարունակականությունը հարկավոր է հիմնավորել առաջացման ժամկետներով եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար նկարագրված՝ ոչ ցանկալի իմունային պատասխանի բնութագրերով, օրինակ՝ կլինիկական նշանակության իմունոգենության ցածր ռիսկով կամ ժամանակի ընթացքում իմունոգենության բարձրացման ոչ էական միտումով: Նախագրանցումային փուլում խրոնիկական կիրառման դեպքում, որպես կանոն, պահանջվում է ներկայացնել տարեկան դիտարկման տվյալները: Առավել կարճ ժամկետում դիտարկման տվյալները (օրինակ՝ 6 ամիս) կարող են հիմնավորվել՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի իմունոգենության պրոֆիլից ելնելով: Անհրաժեշտութան դեպքում նախագրանցումային փուլում հետագայում կարող են պահանջվել՝ մինչեւ մեկ տարի ժամանակահատվածի համար իմունոգենության մասին լրացուցիչ տվյալներ: Առանձին պատրաստուկների վերաբերյալ առաջարկությունները ներկայացված են 15.3-15.11-րդ գլուխներում:

Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ բարձր իմունոգենությունը կարող է բարդացնել ռիսկերի օգուտների հետ կապված վերլուծությունը եւ կարող է կասկածի տակ դնել կենսահամանմանությունը: Սակայն, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը կարող է ունենալ նաեւ ավելի ցածր իմունոգենություն, որն այն որպես կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ գրանցելու համար խոչընդոտ չի հանդիսանա: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկում ավելի քիչ չեզոքացնող հակամարմինների առաջացման դեպքում հետազոտվող ամբողջ պոպուլյացիայի արդյունավետության վերլուծությունը կարող է հանգեցնել սխալ եզրակացության, այն կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկից ավելի արդյունավետ է: Այդ առնչությամբ խորհուրդ է տրվում նախապես նախատեսել լրացուցիչ որոնողական ենթախումբ՝ նպատակ ունենալով արդյունավետության եւ անվտանգության վերլուծություն անցկացնել այն պացիենտների մասով, որոնց մոտ կլինիկական հետազոտության ժամանակ պատրաստուկի հակամարմիններ չեն առաջացել: Այդպիսի վերլուծությունը կարող է նպաստել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի արդյունավետության համանմանության սահմանման հարցում, եթե բացառենք իմունային պատասխանի ազդեցությունը:

6. Արդյունավետության եւ անվտանգության արտարկումը (էքստրապոլացիան) կիրառման մեկ ցուցումից մյուսը

Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը կարող է ունենալ մի քանի կիրառման ցուցումներ: Եթե կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում՝ դրանցից մեկի համար համադրելիությունը հաստատվել է, հնարավոր է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի այլ կիրառման ցուցումների վերաբերյալ կլինիկական տվյալների արտարկում (էքստրապոլացիա), բայց այն պահանջում է գիտական հիմնավորում: Եթե որոշակիությունը բացակայում է, այն մասով, որ կիրառման մեկ ցուցումի նկատմամբ հաստատված անվտանգությունը եւ արդյունավետությունը տեղին են մյուսի համար, պահանջվում են լրացուցիչ տվյալներ: Հարկավոր է արտարկումն (էքստրապոլացիան) անցկացնել բոլոր տվյալների ամբողջությամբ, առկայության դեպքում, որակի տվյալների եւ նախակլինիկական ու կլինիկական տվյալների մասով: Ենթադրվում է, որ անվտանգության եւ արդյունավետության արտարկումը (էքստրապոլացիան) հնարավոր է, երբ կենսահամանմանության (կենսանմանության) շրջանակներում համադրելիությունը հաստատվել է ըստ կլինիկական տվյալներին (արդյունավետության եւ անվտանգության եւ (կամ) ՖԿ-տվյալների (ՖԴ-տվյալների)) կցված՝ ֆիզիկաքիմիական եւ կառուցվածքային մանրամասն վերլուծությունների, ինչպես նաեւ ֆունկցիոնալ in vitro փորձարկումների օգնությամբ: Որոշ հանգամանքներում պահանջվում է լրացուցիչ տվյալներ, օրինակ՝

Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ազդող նյութը փոխհարաբերակցվում է այն մի քանի ընկալիչների հետ, որոնք կարող են տարբեր ազդեցություններ թողնել՝ ուսումնասիրված եւ ոչ ուսումնասիրված կիրառման ցուցումների դեպքում.

հենց ազդող նյութն ունի մի քանի ակտիվ կենտրոններ, որոնք կիրառման տարբեր ցուցումների դեպքում կարող են տարբեր ազդեցություններ թողնել.

ուսումնասիրված կիրառման ցուցումն արդյունավետության եւ անվտանգության տեսանկյունից համապատասխան չէ մյուսների համար, այսինքն՝ արդյունավետության եւ անվտանգության բոլոր էական ասպեկտներում տարբերությունների նկատմամբ զգայունություն չունի:

Իմունոգենությունը կարող է ի հայտ գալ բազում գործոններով, այդ թվում՝ ներմուծման եղանակը, դոզավորման ռեժիմը, պացիենտների պատճառով ի հայտ եկած գործոնները եւ հիվանդության հետեւանքով ի հայտ եկած գործոնները (օրինակ՝ զուգընթաց թերապիա, հիվանդությունների տարատեսակություն, իմունային ստատուս): Այդ եղանակով, տարբեր ցուցումների դեպքում իմունոգենությունը կարող է տարբերվել: Ուսումնասիրված ցուցման իմունոգենության կամ այլոց վրա ներմուծման եղանակի արտարկումը պահանջում է հիմնավորում:

7. Դեղազգոնությունը

Հազվադեպ հանդիպող ոչ ցանկալի ռեակցիաների հայտնաբերման համար՝ կլինիկական հետազոտությունները, որպես կանոն, բավարար չեն: Հետեւաբար, հետգրանցումային փուլում անհրաժեշտ է կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների կլինիկական անվտանգության մասով մշտական հիմունքներով խիստ դիտարկում անցկացնել՝ ներառելով օգուտների եւ ռիսկերի անընդհատ գնահատումը:

Հայտատուն գրանցման ընթացակարգերի շրջանակներում պետք է ներկայացնի դեղազգոնության համակարգի նկարագրությունը եւ ռիսկերի կառավարման պլանը՝ Միության իրավունքի մասը կազմող ակտերին, այդ թվում՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության համապատասխան պրակտիկայի կանոններին համապատասխան: Ռիսկերի կառավարման պլանում պետք է հաշվի առնվեն հայտնաբերված եւ հնարավոր ռիսկերը, որոնք ներհատուկ են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կիրառմանը՝ նկարագրելով հետգրանցումային դիտարկման ժամանակ դրանց հաշվառումը: Այդ առնչությամբ անհրաժեշտ է առանձին դիտարկել իմունոգենությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի դեղազգոնության պլանում անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով արտահայտել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կամ պատրաստուկների դասի նկատմամբ պահանջվող՝ անվտանգության մասով ցանկացած հատուկ դիտանցում: Հայտատուներին խորհուրդ է տրվում մասնակցել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մասով անցկացվող բոլոր ֆարմակոէպիդեմիոլոգիական հետազոտություններում: Սակայն, կարող է պահանջվել նոր հետազոտությունների անցկացում: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ ռիսկերի նվազեցման մասով գործողությունները հարկավոր է, ըստ էության, եւս ներառել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ռիսկերի կառավարման ծրագրում: Վերը նշվածից ցանկացած շեղման համար պահանջում է հիմնավորում (օրինակ՝ եթե ռիսկերի նվազեցումը պայմանավորված է, համեմատության պատրաստուկի հետ օգտագործվող արտադրատեսակով):

Կենսաբանական դեղապատրաստուկներով պայմանավորված՝ կասկածելի անցանկալի ռեակցիաների համար հատուկ կարեւորություն է ներկայացնում դիտարկվող պատրաստուկի հստակ նույնականացումը՝ դրա արտադրության տեսանկյունից: Դրանից ելնելով՝ կասկածելի անցանկալի ռեակցիայի մասին հաղորդագրության առարկա հանդիսացող կենսաբանական դեղապատրաստուկի հստակ նույնականացման մասով հարկավոր է ձեռք առնել բոլոր անհրաժեշտ միջոցները՝ հստակ նշելով դրա առեւտրային անվանումն ու սերիայի համարը:

Գլուխ 15.3. Մոնոկլոնալ հակամարմիններ պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկները: Նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններին վերաբերող հարցեր

1. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլուխը մշակվել է մոնոկլոնալ հակամարմինների մասով, այն լրացնում է սույն կանոնների 15.2 գլուխը եւ պարունակում է մոնոկլոնալ հակամարմիններ (ՄՀ) պարունակող երկու դեղապատրաստուկների համադրելիությունը հաստատելու համար պահանջներ՝ գրանցման դոսյեի կազմման նպատակով: Չնայած նրան, որ սույն գլուխը կազմվել է հատուկ մոնոկլոնալ հակամարմինների համար, դրանում քննարկվող սկզբունքները կիրառելի են հարակից նյութերի համար, օրինակ՝ Fc-ֆրագմենտի IgG (-ցեպտ մոլեկուլներ) հիմքի վրա՝ հիբրիդային սպիտակուցների համար:

Կլինիկական ազդեցությունների բարելավմանը կամ փոփոխմանն ուղղված՝ գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ՝ կառուցվածքային եւ (կամ) ֆունկցիոնալ առումով (օրինակ՝ բարձր ակտիվությամբ գլիկո-ինժեներային ՄՀ-ն) փոփոխված նոր սերնդի ՄՀ-ն, առկայության դեպքում, չի համարվում կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ եւ այդ պատճառով սույն գլխում չի դիտարկվում:

Սույն գլխում բերված են այն ՄՀ պարունակող դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների մասով ցուցումները, որոնք գրանցված ՄՀ կենսաբանական դեղապատրաստուկի նկատմամբ հայտագրված են որպես կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկներ: Նախակլինիկական հետազոտությունների բաժնում նկարագրված են ֆարմակո-տոքսիկոլոգիական պահանջները: Կլինիկական հետազոտությունների բաժնում ներկայացված են համեմատական ֆարմակոկինետիկայի, ֆարմակոդինամիկայի, արդյունավետության, անվտանգության, ինչպես նաեւ դեղազգոնության հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները:

Սույն գլխի հիմնական նպատակն է սահմանել ընդհանուր սկզբունքներ, որոնք հայտատուին թույլ կտան մշակել այնպիսի ծրագիր, որի հիման վրա կարելի է սահմանել օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի հետ կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի համադրելիությունը՝ ընդ որում, պահպանելով պատրաստուկի՝ ավելի վաղ ապացուցված անվտանգությունն ու արդյունավետությունը: Ծրագրի մշակման ընթացքում խորհուրդ է տրվում հավատարիմ մնալ քայլ առ քայլ մոտեցմանը՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների ծավալն ու բնույթը կախված են նախորդ փուլում ստացված արդյունքներից: Բոլոր հետազոտությունները պետք է ուղղված լինեն կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ հնարավոր տարբերությունների բացահայտմանը, ինչպես նաեւ այդպիսի տարբերությունների առաջացման դեպքում՝ դրանց կարեւորության սահմանմանը:

In vitro եւ in vivo հետազոտությունների ընտրության եւ ծավալի մասով անհատական մոտեցման նպատակով՝ նախակլինիկական մշակման ընթացքում խորհուրդ է տրվում ՄՀ-ի ուսումնասիրության հարցում հավատարիմ մնալ քայլ առ քայլ մոտեցմանը: Սկզբում, ֆունկցիոնալ տարբերություների եւ կապի հետ առնչվող տարբերությունների համար (ընկալիչի հետ) անհրաժեշտ է անցկացնել in vitro համեմատական հետազոտություններ: Երկրորդ փուլում հարկավոր է որոշել լրացուցիչ նախակլինիկական in vivo հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը: Անհրաժեշտության դեպքում in vivo հետազոտության անցկացման նպատակը կախված կլինի պահանջվող լրացուցիչ տեղեկություններից եւ համապատասխան կենդանական մոդելի առկայությունից: Խորհուրդ չի տրվում տոքսիկոլոգիական հետազոտություններ անցկացնել ոչ մարդակերպ պրիմատների վրա:

Կլինիկական մշակման ծրագրի ընթացքում ներգրավված պացիենտների թիվը, որպես կանոն, պետք է համապատասխանի (համաչափ լինի) նախորդ փուլերում ստացված ապացույցների մակարդակին, որոնք հաստատում են դեղապատրաստուկի համադրելիությունը (նմանությունը): Կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի մշակման նախնական փուլը, որպես կանոն, հետազոտության՝ բավական զգայուն եւ միատեսակ պոպուլյացիայի համեմատական ֆարմակոկինետիկ հետազոտություն է (առողջ կամավորներ կամ հիվանդներ): Ֆարմակոկինետիկ տվյալները կարող են օգնել օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի տարբեր ցուցանիշների միջեւ անվտանգության եւ արդյունավետության վերաբերյալ տվյալների էքստրապոլյացիայի մասին հարցի լուծման ժամանակ: Որոշ դեպքերում, անհատական կարգով սահմանման դեպքում, կարող է պահանջվել մի քանի ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների անցկացում՝ պացիենտների մոտ պատրաստուկների բազմակի ներմուծմամբ կամ կարող է պահանջվել կլինիկական հետազոտությունում ֆարմակոկինետիկ փուլի ներմուծում, որն ուղղված է համանման անվտանգության եւ արդյունավետության հաստատմանը: Հնարավորության դեպքում թույլատրվում է ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները համակցել ֆարմակոդինամիկ վերջնակետերի հետ: Համադրելի կլինիկական արդյունավետությունն անհրաժեշտ է հաստատել, որպես կանոն, համարժեքության՝ բավականին հզոր, ռանդոմիզացված (ընտրանքային), զուգահեռաբար անցկացվող համեմատական կլինիկական հետազոտության օգնությամբ՝ նախընտրելի է՝ կրկնակի կույր: Համադրելիության հաստատման նպատակով՝ կարող է պահանջվել առանձին հիվանդությունների վերաբերյալ կազմված ձեռնարկներից շեղում: Հիմնարար սկզբունքը օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ համանման կլինիկական արդյունավետության ու անվտանգության հաստատումն է, այլ ոչ թե per se պացիենտի համար այն օգուտների սահմանումը, որն ավելի վաղ ապացուցվել էր օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար: Պացիենտների միատեսակ խմբի դեպքում հարկավոր է օգտագործել հետազոտության առավել զգայուն մոդելներ եւ պայմաններ (ֆարմակոդինամիկ կամ կլինիկական): Եթե համանման արդյունավետության հաստատման համար առավել նպատակահարմար է համեմատական ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները, հայտատուները պետք է ընտրեն կլինիկական նշանակության մարկերներ, հիմնավորեն իրենց ընտրությունը, ինչպես նաեւ ներկայացնեն կլինիկական անվտանգության, հատկապես իմունոգենության մասով բավարար տվյալներ: Հիմնվելով ունեցած՝ համադրելիության հետազոտությունների ընդհանուր արդյունքների վրա եւ պատշաճ հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի կիրառման այլ ցուցումների վերաբերյալ՝ կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության տվյալների էքստրապոլյացիա, որոնք կլինիկական մշակման ընթացքում առանձին չեն ուսումնասիրվել: Հայտատուների կողմից առաջարկվող՝ հետգրանցումային դիտարկման հայեցակարգը կարող է գերազանցել դեղազգոնությանը ներկայացվող ստանդարտ պահանջները եւ ներառել անվտանգության հետգրանցումային հետազոտություններ:

ՄՀ-ն կենսատեխնոլոգիական եղանակով ստացվող դեղապատրաստուկների հիմնական դասն է: ՄՀ-ի տարբեր պատրաստուկներ ունեն մի քանի ընդհանուր հատկություններ, օրինակ, իրենց թիրախի նկատմամբ ցիտոտոքսիկությունը կամ ցիտոկին չեզոքացումը, բայց տարբերվում են այնպիսի հատկություններով, ինչպիսին ազդեցության մեխանիզմն է: ՄՀ-ներն ունեն բարդ կառուցվածք եւ, կախված իզոտիպից՝ մոլեկուլում կարող են պարունակել մի քանի ֆունկցիոնալ դոմեններ (հակածին կապող հատված, կոմպլեմենտի կապման հատված, Fc-ընկալիչների հետ փոխհարաբերակցվող կայուն հատված): Յուրաքանչյուր ՄՀ՝ հակածին կապման հատվածի, Fc-ցիտոտոքսիկության էֆեկտորային ֆունկցիայի եւ Fc-ընկալիչների հետ կապման տեսանկյունից ունի առանձնահատուկ պրոֆիլ: Վերջին տարիներին մշակվել է բարդ սպիտակուցների բնութագրերի մանրամասն սահմանման բազմաթիվ մեթոդներ՝ ինչպես ֆիզիկաքիմիական, այնպես էլ ֆունկցիոնալ մակարդակում, օրինակ՝ ակտիվության որակական որոշման մեթոդները. կուտակվել է որակի ցուցանիշների միջեւ ոչ էական ՄՀ արտադրական գործընթացի փոփոխություններով պայմանավորված տարբերությունների գնահատման փորձ: Սակայն գիտելիքների ժամանակակից մակարդակը թույլ չի տալիս մեկնաբանել կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համադրության ժամանակ բացահայտված՝ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական բնութագրերի միջեւ ոչ մեծ տարբերությունների կարեւորությունը:

2. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկներին բնորոշ սույն գլխում ընդգրկված են ՄՀ պարունակող երկու դեղամիջոցների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները

3. Այլ գլուխների հետ կապը

15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղամիջոցների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախակլինիկական մշակման ընթացքում կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համանմանության գնահատման ժամանակ կիրառվում է քայլ առ քայլ մոտեցում:

Նախակլինիկական հետազոտությունները պետք է անցկացվեն նախքան կլինիկական հետազոտություններն սկսելը: Նախ եւառաջ անհրաժեշտ է անցկացնել in vitro հետազոտություններ, իսկ այնուհետեւ որոշել պահանջվող in vivo հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունն ու ծավալը:

Գրանցման դոսյեի նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրի մեջ (մոդուլ 2.4) անհրաժեշտ է ընտրված մոտեցումն ամբողջությամբ հիմնավորել:

4.1. Քայլ 1. Հետազոտություններն in vitro պայմաններում

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ կենսաբանական ակտիվության տարբերությունը գնահատելու համար անհրաժեշտ է ներկայացնել in vitro պայմաններում համեմատական հետազոտությունների շարքի տվյալները, որոնցից որոշ տվյալներ կարող են արդեն հասանելի լինել որակի հետազոտությունների արդյունքներով:

Նախակլինիկական in vitro հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել՝ օգտագործելով բավարար քանակությամբ պատրաստուկի սերիաներ, որոնցում արտացոլվում են սերիաների հատկանիշները, որոնք կօգտագործվեն կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում: Այդպիսի հետազոտություններում պետք է ընդգրկվեն հետեւյալների սահմանումը՝

թիրախ հակածնի (թիրախ հակածինների) կապումը,

համապատասխան երեք Fcγ-ընկալիչների (FcγRI, FcγRII եւ FcγRIII) ներկայացուցչական իզոֆորմների, FcRn-ի եւ կոմպլեմենտի (C1q) հետ կապումը,

Fab-ասոցիացված ֆունկցիաները (օրինակ՝ լուծվող լիգանդի նեյտրալիզացում, ընկալիչի ակտիվացում կամ բլոկադա),

Fc-ասոցիացված ֆունկցիաները (օրինակ՝ հակամարմին-կախյալ բջջային ցիտոտոքսիկություն (ՀԿԲՑ), կոմպլեմենտ-կախյալ ցիտոտոքսիկություն (ԿԿՑ), կոմպլեմենտի ակտիվացում):

Նշված հետազոտությունները պետք է ունենան համեմատական բնույթ եւ լինեն բավարար չափով զգայուն՝ թույլ տալով պարզել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ «կոնցենտրացիա-ակտիվություն» կախվածության հարցում տարբերությունները, եւ չպետք է անցկացվեն բացառապես այդ հատկանիշները per se ուսումնասիրելու նպատակով: Հարկ է նշել, որ ոչ թաղանթային թիրախին ուղղված ՄՀ-ի համար ՀԿԲՑ-ի եւ ԿԿՑ-ի ուսումնասիրություն չի պահանջվում: Որակի առանցքային պարամետրերի աննշան փոփոխությունների հայտնաբերման համար հյուսվածքային խաչաձեւ ռեակտիվության հետազոտություններն անօգուտ է կիրառել, ուստի համադրելիության ուսումնասիրության համար խորհուրդ չի տրվում դրանք կիրառել:

Այդպիսի հետազոտություններն ընդհանուր առմամբ պետք է լայնորեն ընդգրկեն ՄՀ-ի ֆունկցիոնալ հատկանիշները՝ չնայած այն հանգամանքին, որ դրանցից որոշ հատկանիշներ կարող են էական դեր չունենալ թերապեւտիկ ազդեցության իրականացման համար: Քանի որ in vitro հետազոտությունները կարող են լինել ավելի սպեցիֆիկ եւ զգայուն, քան կենդանիների վրա կատարվող հետազոտությունները, ապա նախակլինիկական համադրելիության հաստատման հարցում հիմնական դերը կարող են ունենալ հենց իրենք:

Եթե վերը նկարագրված ռազմավարության օգնությամբ համադրելիության ուսումնասիրության արդյունքներով պարզվում է, որ կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ն եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ն չի կարելի ճանաչել որպես կենսահամանման (կենսանման), ապա հարկ է դիտարկել պատրաստուկի մշակման հնարավորությունը որպես ինքնուրույն:

4.2. Քայլ 2. In vivo պայմաններում հետազոտություններ անցկացնելու պահանջի սահմանումը

Համընդհանուր ընդունված է, որ որոշ ՄՀ-ի միջնորդությամբ կարող են ի հայտ գալ այնպիսի ազդեցություններ, որոնք in vitro հետազոտությունների օգնությամբ հնարավոր չէ ամբողջությամբ բացահայտել: Այդ կապակցությամբ կարող է պահանջվել անցկացնել in vivo հետազոտություններ՝ պայմանով, որը ըստ կենդանու տեսակի եւ ըստ բովանդակային պլանի առկա է համապատասխան in vivo մոդել: Լրացուցիչ նախակլինիկական in vivo հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը սահմանելիս անհրաժեշտ է դիտարկել մի շարք գործոններ (ցանկը սպառիչ չէ).

րակի կարեւոր ցուցանիշների առկայություն, որոնք դեղապատրաստուկի օրիգինալում (ռեֆերենտում) չեն հայտնաբերվել (օրինակ՝ նոր հետտրանսլյացիոն կառուցվածքային ձեւափոխում (մոդիֆիկացիա)).

որակի ցուցանիշների առկայություն, որոնք քանակապես էականորեն տարբերվում են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի այդ ցուցանիշներից.

ըստ բաղադրության զգալի տարբերություններ, օրինակ՝ ՄՀ պատրաստուկներում հազվադեպ օգտագործվող օժանդակ նյութերի առկայություն:

Չնայած այն հանգամանքին, որ նշված գործոններից յուրաքանչյուրի դեպքում թե եւ պարտադիր չէ, սակայն պահանջվում են in vivo փորձարկումներ, այնուամենայնիվ, in vivo փորձարկումների անցկացման հարցում զգոնության եւ անհրաժեշտության աստիճանը սահմանելու համար խորհուրդ է տրվում դրանք դիտարկել միաժամանակ:

Եթե 1-ին քայլի դեպքում անցկացված համադրելիության in vitro հետազոտությունների արդյունքները ճանաչվում են բավարար, իսկ 2-րդ քայլի դեպքում զգոնության գործոններ չեն նկատվում կամ զգոնության այդպիսի գործոնները չեն խոչընդոտում մարդու կողմից ուղղակի ընդունմանը, ապա թույլ է տրվում կենդանիների վրա in vivo հետազոտություն չանցկացնել:

Լրացուցիչ տեղեկությունների անհրաժեշտության դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել համապատասխան կենդանի մոդելների կամ համապատասխան այլ մոդելների (օրինակ՝ տրանսգենային կենդանիների կամ հյուսվածքապատվաստների) առկայությունը: Հաշվի առնելով ուսումնասիրության համար օգտագործվող ՄՀ-ի առանձնահատկությունը՝ մեծ մասամբ որպես կենդանի մոդելներ են հանդես գալիս ոչ մարդակերպ պրիմատները: Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է հաշվի առնել in vivo հետազոտության սահմանափակումները (օրինակ՝ զգայնությունն ու փոփոխականությունը):

Համապատասխան in vivo կենդանի մոդելի բացակայության դեպքում հայտատուն իրավունք ունի մարդու մոտ հետազոտություն սկսելու՝ հաշվի առնելով հավանական ռիսկերի նվազեցման սկզբունքները:

4.3. Քայլ 3. Հետազոտություններն in vivo պայմաններում

In vivo հետազոտության անցկացման անհրաժեշտության դեպքում, դրանց ուղղվածությունը սահմանվում է պահանջվող տեղեկություններով: «Անվտանգություն» հասկացությունը տվյալ դեպքում նշանակում է ոչ թե բազմակի ներմուծման դեպքում թունավորության ամբողջական հետազոտություն, այլ անվտանգության այնպիսի պարամետրերի կենսակա վերլուծություն, ինչպիսիք կլինիկական նշանները, մարմնի զանգվածը եւ կենսականորեն կարեւոր ֆունկցիաներն են: Կենդանիների վրա արվող հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որպեսզի հնարավոր լինի ստանալ մաքսիմալ չափով տեղեկատվություն: Կախված գնահատման ենթակա վերջնակետերից՝ ոչ միշտ է, որ անհրաժեշտություն է լինում հետազոտությունն ավարտել կենդանիների մահվամբ: In vivo հետազոտության պլանավորման ժամանակ անհրաժեշտ է առաջնորդվել 3R սկզբունքով (reduce-refine-replace, նվազեցնել-բարելավել-փոխարինել): Հաշվի առնելով ՄՀ-ի ֆարմակոկինետիկ հատկությունները եւ դրանց կլինիկական կիրառությունը՝ անհրաժեշտ է հիմնավորել հետազոտության շարունակականությունը (այդ թվում՝ դիտարկման ժամանակահատվածը):

Եթե մոդելը թույլ է տալիս, ապա անհրաժեշտ է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ֆարմակոկինետիկան եւ ֆարմակոդինամիկան քանակապես համեմատել, այդ թվում՝ կատարել «կոնցենտրացիա-ազդեցություն» անալիզ, որը ներառում է մարդու մոտ թերապեւտիկ դեղաչափերի քննությունը:

Որպես կանոն, խորհուրդ չի տրվում թունաբանական հետազոտություններ անցկացնել ոչ մարդակերպ պրիմատների վրա: Ինչպես նաեւ խորհուրդ չի տրվում անցկացնել թունաբանական հետազոտություններ կենդանիների ոչ համապատասխան տեսակների վրա (օրինակ՝ ուսումնասիրել բացառապես խառնուրդներով պայմանավորված ոչ սպեցիֆիկ տոքսիկությունը): Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների արտադրության գործընթացներում տարբերությունների պատճառով կարող են արտադրական խառնուրդների պրոֆիլներում (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցներում) ի հայտ գալ որակական տարբերություններ: Անհրաժեշտ է ապահովել այդպիսի խառնուրդների նվազագույն պարունակությունը, որը դրանցով պայմանավորված ռիսկերի նվազեցման լավագույն ռազմավարություն է: Հարակից տարբերակներում (օրինակ՝ գլիկոզիլացման պրոֆիլներ, տարբերվող շարքով տարբերակներ) որակական կամ քանակական տարբերությունները կարող են ազդել ՄՀ-ի կենսաբանական ֆունկցիաների վրա, այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է դրանք ուսումնասիրել քանակական որոշման համապատասխան in vitro մեթոդի օգնությամբ: Այդպիսի տարբերությունները որակապես կարող են ազդեցություն ունենալ իմունածին պոտենցիալի կամ գերզգայունության զարգացման հնարավորության վրա: Համընդհանուր ընդունված է, որ նշված ազդեցություները դժվար է կենդանիների վրա անցկացվող հետազոտությունների միջոցով կանխատեսել, այդ իսկ պատճառով պահանջվում է դրանք կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում հետագայում նույնպես ուսումնասիրել: Կենդանիների վրա իմունագենության գնահատումը մարդու իմունոգենության համար ընդհանուր առմամբ ունի ցածր պրոգնոստիկ նշանակություն, սակայն նման տվյալներ կարող են պահանջվել կենդանիների վրա in vivo հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանման համար: Հետագա հետազոտությունների անցկացման նպատակով անհրաժեշտ է ընտրել եւ ապահովել արյան նմուշների պահպանում:

ՄՀ-ի կենսահամանմանության նախակլինիկական հաստատման ժամանակ ֆարմակոլոգիական անվտանգության եւ վերարտադրողական թունավորության հետազոտություն անցկացնել չի պահանջվում: Որպես կանոն, չի պահանջվում անցկացնել տեղային տանելիության վերաբերյալ հետազոտություններ: Եթե ներմուծվում են օժանդակ նյութեր, որոնց կլինիկական կիրառելիության առնչությամբ կա փորձի բացակայություն ընդունման հայտագրված եղանակի դեպքում, կամ նման փորձը խիստ սահմանափակ է, կարող է պահանջվել անցկացնել տեղային տանելիության վերաբերյալ հետազոտություններ: Տեղային տանելիության վերաբերյալ առանձին հետազոտություններ չանցկացնելու նպատակով, in vivo այլ հետազոտություներ անցկացնելու դեպքում տեղային տանելիության ուսումնասիրությունը կարող է կազմել դրանց մի մասը:

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների համեմատական կլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել բոլոր դեպքերում: Հետազոտությունների թիվն ու տեսակը կախված են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկից. դրանց վերաբերյալ պետք է տալ լուրջ գիտական հիմնավորում: Մշակման ծրագրում, որպես կանոն, խորհուրդ է տրվում պահպանել քայլ առ քայլ մոտեցումը. կլինիկական ծրագրի ծավալն ու բնույթը կախված են նախորդ փուլում ստացված արդյունքներից: Կլինիկական մշակման ծրագրի ընթացքում ներգրավված պացիենտների թիվը, որպես կանոն, պետք է համապատասխանի (լինի համաչափ) նախորդ փուլերում ստացված ապացույցների մակարդակին, որոնք հաստատում են դեղապատրաստուկի համադրելիությունը (նմանությունը):

5.1. Քայլ 1. Ֆարմակոկինետիկ հատկությունների հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի մշակման առաջին փուլը, որպես կանոն, կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների համադրումն է: Հետազոտության բովանդակային պլանը կախված է մի շարք գործոններից, այդ թվում՝ հակամարմնի կլինիկական առանձնահատկություններից, անվտանգությունից, ֆարմակոկինետիկ բնութագրից (թիրախ-միջնորդավորված դիսպոզիցիա (կապում, բաշխում, մետաբոլիզմ եւ էլիմինացիա), գծային կամ ոչ գծային ֆարմակոկինետիկա, ժամանակավոր կախվածություն, կիսով չափով դուրսբերման ժամանակահատված եւ այլն), եւ պետք է հաշվի առնվի Միության եւ Միության իրավունքի մաս կազմող այլ ակտերի շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոններում շարադրված առաջարկությունները: Ավելին, կենսահամանման մեթոդիկաները պետք է համապատասխանեն իրենց նպատակային նշանակությանը եւ պահանջում են պատշաճ վալիդացում՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոններին:

5.1.1. Հետազոտության պլանը (ծրագիրը):

Ֆարմակոկինետիկ այն հետազոտությունների հիմնական նպատակը, որոնց արդյունքները ներկայացված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ֆարմակոկինետիկայի համադրելիությունն է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ֆարմակոկինետիկայի հետ բավականին զգայուն եւ միատարր պոպուլյացիայի մոտ: Համարվում է, որ այդ դեպքում նվազում է փոփոխականությունը եւ ըստ այդմ, ընտրանքի չափը, որն անհրաժեշտ է համարժեքության հաստատման համար, որը թույլ է տալիս թեթ եւացնել արդյունքների մեկնաբանությունը:

Առողջ կամավորների մոտ կարող է դիտարկվել առավել ցածր ֆարմակոկինետիկ փոփոխականություն, քանի որ, ի տարբերություն պացիենտների՝ իրենց մոտ թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսը փոքր դեր է խաղում: Այդ առնչությամբ (որքանով հնարավոր է) կենսահամանմանության վերաբերյալ կարեւոր տեղեկություններ ստանալու համար խորհուրդ է տրվում առողջ կամավորների մոտ անցկացնել պատրաստուկի միանգամայն ներմուծմամբ հետազոտություն: Ֆարմակոկինետիկ տեսանկյունից ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլի համակողմանի բնութագրման նպատակով՝ ուշ էլիմինացման ֆազը ներառյալ, նախընտրելի է անցկացնել միանգամյա ներմուծմամբ խաչաձեւ հետազոտություն: Հաշվի առնելով ՄՀ-ի կիսով չափ դուրսբերման երկարատեւ ժամանակահատվածը եւ իմունոգենության վրա հավանական ազդեցությունը՝ կարող է հարկ լինել անցկացնել զուգահեռ բովանդակային պլանով հետազոտություն:

Գործողության թունավոր մեխանիզմի դեպքում կամ կենսահամանմանության սահմանման համար ոչ բավարար տեղեկությունների դեպքում առողջ կամավորների մոտ հետազոտությունը կարող է լինել ոչ նպատակահարմար: Այդ դեպքում նախընտրելի է փորձարկում իրականացնել պացիենտների մոտ: Եթե պացիենտների մոտ միանգամյա ներմուծմամբ հետազոտությունն աննպատակահարմար է, ապա բազմակի ներմուծմամբ հետազոտություն են անցկացվում:

Կարող է անհրաժեշտություն առաջանալ պոպուլյացիայի մոտ անցկացնել ֆարմակոկինետիկ հետազոտություն, որը տարբերվում է այն պոպուլյացիայից, որի մոտ համանմանությունը հաստատվելու է ըստ կլինիկական արդյունավետության, քանի որ ֆարմակոկինետիկ բնութագրերի համեմատման համար առավել զգայուն պոպուլյացիան կարող է տարբերվել այն պոպուլյացիայից, որում առավել նպատակահարմար է հաստատել արդյունավետության եւ անվտանգության համանմանությունը: Այդ դեպքում կլինիկական արդյունավետության հետազոտության շրջանակներում խորհուրդ է տրվում սահմանել պոպուլյացիոն ֆարմակոկինետիկ պարամետրերը, քանի որ այդպիսի տվյալները կարող են լրացնել համադրելիության հաստատման տվյալների ամբողջական բազան:

Հիմնվելով հետազոտության զգայունության վերաբերյալ գիտական գրականության համակողմանի ուսումնասիրության եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համար հաստատված այլ կլինիկական ցուցանիշների վրա ֆարմակոկինետիկ արդյունքների տարածման հնարավորության վրա՝ անհրաժեշտ է ամբողջությամբ հիմնավորել ֆարմակոկինետիկ հետազոտության համար պոպուլյացիայի ընտրությունը:

Եթե առողջ կամավորների մոտ ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունն անցկացվում է կենսահամարժեքության լրացուցիչ հաստատման նպատակով, ապա պացիենտների մոտ կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում խորհուրդ է տրվում իրականացնել օժանդակ ֆարմակոկինետիկ տվյալների հավաքում, որոնք կարող են ֆարմակոկինետիկ հատկությունների համանմանության համար լուրջ հիմնավորում լինել:

Ֆարմակոկինետիկ անալիզի պլանի նախապատրաստման վրա կարող են ազդեցություն ունենալ հետեւյալ գործոնները:

Հիվանդության եւ պացիենտների բնութագրերը: Պացիենտների պոպուլյացիայի ընտրության վրա կարող են ազդել հետեւյալ գործոնները՝ հիվանդության տիպիկ դրսեւորման տարիքը եւ տարիքային միջակայքը (քանի որ ավելի երիտասարդ տարիքում ուղեկցող պաթոլոգիայի հավանականությունն ավելի ցածր է), նախորդ բուժման ծավալը, ուղեկցող թերապիան եւ հակածնի էքսպրեսիայի մակարդակը (որը կարող է կախված լինել հիվանդության փուլից): Ինչպես մոնոթերապիայում, այնպես էլ իմունոդեպրեսանտներով կամ քիմիոթերապիայով կոմբինացված թերապիայի կազմում կիրառվող ՄՀ-ի առնչությամբ՝ փոփոխականության աղբյուրների նվազեցման նպատակով նպատակահարմար է անցկացնել համեմատական մոնոթերապիայի պայմաններում ֆարմակոկինետիկ հետազոտություն: Մինչդեռ որոշ դեպքերում նպատակահարմար է պոպուլյացիայում ներգրավել պացիենտների, որոնք ստանում են առաջին գիծի թերապիա կամ ադյուվանտ թերապիա քաղցկեղի վաղ փուլերում ցածր ուռուցքային ծանրաբեռնվածության դեպքում: Նման դեպքերում ՄՀ-ն, որպես կանոն, ներմուծում են կոմբինացված թերապիայի կազմում:

Օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի ֆարմակոկինետիկ բնութագրերը: Հակաուռուցքային ՄՀ-ի ֆարմակոկինետիկան կարող է կրել ժամանակով պայմանավորված բնույթ, քանի որ բազմակի ներմուծումից հետո ուռուցքային ծանրաբեռնվածությունը կարող է փոխվել (օրինակ՝ բազմակի ընդունման դեպքում կիսով չափ դուրսբերման ժամանակահատվածն ավելացնելու հետեւանքով), որը պետք է հաշվի առնել հետազոտության պլանավորման ժամանակ:

Կլիրենսի երկու մեխանիզմների (թիրախից կախված կամ ոչ) առկայությունը կարող է ազդել անհրաժեշտ հետազոտությունների թվի վրա: Եթե թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսն աննշան է, ապա մեկ ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունը, որպես կանոն, բավարար է: Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ն էլիմինացվում է ինչպես թիրախ-միջնորդավորված, այնպես էլ չմիջնորդավորված մեխանիզմների օգնությամբ, ապա անհրաժեշտ է հաստատել ֆարմակոկինետիկայի համադրելիությունը, որի դեպքում կլիրենսի մեխանիզմներից յուրաքանչյուրը գերակշռում է. խորհուրդ է տրվում մեկ հետազոտություն անցկացնել առողջ կամավորների մոտ թիրախ-չմիջնորդավորված կլիրենսի առարկայի նկատմամբ, եւ մեկ օժանդակ հետազոտություն՝ պացիենտների մոտ, որը կարող է արդյունավետության հետազոտության մաս լինել եւ ուղղված լինել համադրելիության սահմանման՝ ըստ թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսի:

Ուռուցքային բջիջների վրա էքսպրեսվող եւ շերտազատվող (շեդդինգի ենթարկվող) ընկալիչներ ներառող ՄՀ-ի թիրախների առնչությամբ, համեմատվող խմբերի ելքային համադրելիության սահմանման նպատակով, խորհուրդ է տրվում չափել նետված ընկալիչների պարունակությունը՝ նախքան սկսելը, եւ, անհրաժեշտության դեպքում, հետազոտության անցկացման ընթացքում: Ստրատիֆիկացիան՝ ըստ ուռուցքային ծանրաբեռնվածության կամ ըստ նետված ընկալիչների, թույլ է տալիս համոզվել ելքային համադրելիության հարցում: Նպատակահարմար է անցկացնել հաջորդ համադրելիության փնտրողական վերլուծական անալիզ ֆարամակոկինետիկ համարժեքության վերաբերյալ եզրակացության կազմման համար նշանակալի ժամանակային կետերում:

Մի քանի ցուցանիշներով գրանցված ՄՀ-ի համար ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլի սահմանումն ըստ դրանցից յուրաքանչյուրի, որպես կանոն, չի պահանջվում: Մինչդեռ, եթե ՄՀ-ի պատրաստուկն օգտագործվում է բժշկության տարբեր ոլորտներում, ապա կարող է առաջանալ առանձին ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունների անհրաժեշտություն, քանի որ տարբեր ոլորտներում թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսը կարող է տարբերվել:

Դեղաչափերը: Պատրաստուկի ընդունման բոլոր թերապեւտիկ սխեմաները (կիրառման ցուցումներում նշված) փաստացիորեն ստուգել չի պահանջվում: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների հավանական տարբերությունը բացահայտելու համար անհրաժեշտ է ընտրել առավել զգայուն դեղաչափը: Եթե առկա է սահմանափակ տվյալներ այն մասին, թե որ դեղաչափն է համարվում առավել զգայուն, ապա խորհուրդ է տրվում հետազոտել առաջարկվող ամենացածր կամ նվազագույն թերապեւտիկ դեղաչափը, որի դեպքում ենթադրվում է, որ թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսը դեռ եւս չի հասել առավելագույնի, եւ բարձր կամ առավելագույն թերապեւտիկ դեղաչափը, որի դեպքում ենթադրվում է, որ գերակշռում է կլիրենսի ոչ սպեցիֆիկ մեխանիզմը: Պացիենտների մոտ նվազագույն թերապեւտիկ դեղաչափով միանգամյա ներմուծման հետազոտությունն առավել ընդունելի է համարվում թիրախ-միջնորդավոված կլիրենսի (առկայության դեպքում) տարբերությունների հետազոտման համար:

Ներմուծման եղանակները: Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը ներմուծվում է թե՛ ներերակային եւ թե՛ ենթամաշկային եղանակով, իսկ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը ենթադրվում է ներմուծել երկու եղանակներով էլ, ապա խորհուրդ է տրվում ներմուծման երկու եղանակներն էլ ուսումնասիրել: Մինչդեռ, քանի որ ներմուծման ենթամաշկային եղանակի վերլուծությունն իր մեջ ներառում է ինչպես աբսորբումը, այնպես էլ էլիմինացումը, ապա կարելի է հրաժարվել ներմուծման ներերակային տարբերակն ուսումնասիրելուց, եթե լրացուցիչ ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի օգտագործման ժամանակ, օրինակ՝ մասնակի AUC (3.1.2 բաժնին համապատասխան), ներմուծման ենթամաշկային եղանակի առնչությամբ ցուցված է համադրելիություն թե՛ ըստ աբսորբման եւ թե՛ ըստ էլիմինացման:

5.1.2. Փորձանմուշներ վերցնելու ժամանակը։ Մեկանգամյա ներմուծմամբ հետազոտություններում փորձանմուշներ վերցնելու ռեժիմը պետք է ընդգրկվի ամբողջ պրոֆիլը, այդ թվում՝ ուշ էլիմինացիայի ֆազը: 2 եւ ավելի անգամ ներմուծված դեղապատրաստուկների համար արժեքավոր են այն տեղեկությունները, որոնք ստացվել են ինչպես առաջին, այնպես էլ վերջին ներմուծումից հետո, քանի որ առաջին ներմուծումը նախընտրելի է համեմատական նպատակներով, իսկ վերջինը տեղեկատվություն է տրամադրում վերջնական էլիմինացիայի փուլի վերաբերյալ, որը հնարավոր չէ ստանալ առաջին ներմուծումից հետ:

Եթե կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ համանմանության հաստատման նպատակներով օգտագործվում է ֆարմակոկինետիկ հետազոտություն՝ պացիենտին պատրաստուկների բազմակի ներմուծմամբ, եւ եթե վերջին դեղաչափի ներմուծումից հետո էլիմինացիան բնորոշել չի հաջողվում, ապա փորձանմուշներ վերցնելու գործընթացը պետք է թույլ տա բնութագրել «կոնցենտրացիա-ժամանակ» պրոֆիլը ինչպես առաջին դեղաչափի, այնպես էլ հաջորդ դեղաչափերի ներմուծումից հետո (նախընտրելի է հավասարակշիռ վիճակում): «Կոնցենտրացիա-ժամանակ» ամբողջական պրոֆիլի բնութագրերի սահմանումը հավասարակշիռ վիճակում ավելի նպատակահարմար է օրիգինալ ՄՀ-ի ոչ գծային ֆարմակոկինետիկայի դեպքում (օրինակ՝ բջջային թիրախներով հակաուռուցքային շատ ՄՀ-ներ ցուցաբերում են դեղաչափից կախված եւ ժամանակից կախված ֆարմակոկինետիկա կամ դեգրադացման կամ էլիմինացիայի կինետիկայում իմունոգենությանն առնչվող փոփոխություններ):

5.1.3. Հետազոտվող ֆարմակոկինետիկ պարամետրերը: Մեկանգամյա ներմուծմամբ հետազոտության մեջ առաջնային պարամետրը պետք է լինի AUC0-∞-ն: Անհրաժեշտ է նաեւ ուսումնասիրել երկրորդնային պարամետրերը, ինչպիսիք են՝ Cmax-ը, tmax-ը, բաշխման ծավալը եւ կիսով չափով դուրսբերման ժամանակահատվածը: Ենթամաշկային ներմուծման ժամանակ լրացուցիչ առաջնային պարամետր է դառնում Cmax-ը: Բացի այդ, թե ներերակային եղանակի վերաբերյալ ինչ-որ տվյալներ բացակայում են, ապա համադրելիության ապահովման համար ինչպես աբսորբման, այնպես էլ էլիմինացիայի փուլում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել մասնակի AUC-ն:

Բազմակի ներմուծմամբ հետազոտության մեջ առաջնային պարամետրը պետք է լինի AUC-ն առաջին ներմուծումից հետո, մինչեւ երկրորդ ներմուծում, կրճատված մինչեւ երկրորդ ներմուծումը (AUC0-t), եւ AUC-ն դոզավորման միջակայքի ընթացքում հավասարակշիռ վիճակում (AUC): Երկրորդային պարամետրեր. Cmax եւ Cmin՝ հավասարակշիռ վիճակում:

Ֆարմակոկինետիկայի ուսումնասիրությանը զուգահեռ օգտագործելով առավել համապատասխան ժամանակային կետեր՝ անհրաժեշտ է որոշել հակամարմինը պատրաստուկի նկատմամբ:

Անհրաժեշտ է նախապես նշել եւ հիմնավորել համադրելիության սահմանները: Ըստ որոշ պարամետրերի՝ որոշ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ների միջանհատական բարձր փոփոխականության վերաբերյալ հայտնի է, որ համադրելիության սահմանների ընտրության ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել առնվազն այդ պարամետրերը: Առաջնային պարամետրերի համար 80-125 տոկոսի սահմաններից դուրս համարժեքության ստանդարտ սահմանի ցանկացած ընդարձակման համար պահանջվում է տալ մանրամասն հիմնավորում, այդ թվում՝ կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության վրա պոտենցիալ ազդեցության գնահատում: Երկրորդային պարամետրերի առնչությամբ բավարար է նշել հարաբերակցության կամ տարբերության համար վստահելի միջակայքեր եւ նկարագրական վիճակագրություններ, թույլատրելիության ընդգրկույթները չի պահանջվում որոշել: Անհրաժեշտ է վերլուծել ստացված տարբերությունների եւ դրանց համապատասխանող վստահելի միջակայքերի կլինիկական նշանակությունը:

5.1.4. Ֆարմակոկինետիկ անալիզի ժամկետները:

Կլինիկական արդյունավետության հետազոտություններին, որպես կանոն, պետք է նախորդի ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլների համանմանության հաստատումը: Սակայն որոշ դեպքերում, օրինակ՝ անգամ ըստ կիրառման մեկ ցուցումի ՄՀ-ի անխուսափելիորեն բարձր ֆարմակոկինետիկ փոփոխականության դեպքում, գործնական նկատառումներից ելնելով, նպատակահարմար է համեմատական ֆարմակոկինետիկ անալիզն անցկացնել համանման կլինիկական արդյունավետության հաստատմանն ուղղված կլինիկական հետազոտության շրջանակներում (քանի որ միայն այդպիսի հետազոտությունը կլինի բավականին խոշոր՝ ֆարմակոկինետիկ համարժեքության հաստատման համար): Կախված ՄՀ-ի տեսակից՝ արդյունավետության վերաբերյալ համեմատական կլինիկական հետազոտության անցկացումը, որը ներառում է ֆարմակոկինետիկայի ուսումնասիրում, առանց լրացուցիչ ձեւական համեմատական ֆարմակոկինետիկ հետազոտության, կարող է լինել դժվարին, հատկապես մարդու մոտ կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի կիրառման փորձի բացակայության եւ ստացված նախակլինիկական in vivo տվյալների պոտենցիալ սահմանափակության դեպքում: Նման հետազոտությունները թույլատրվում են անհատական կարգով որակի ցուցանիշների ստացված պրոֆիլի եւ նախակլինիկական պրոֆիլի հիման վրա:

5.2. Ֆարմակոդինամիկա

Որոշակի ՄՀ-ի եւ որոշ ցուցումների համար համադրելիության հետազոտության մեջ իրենց ներդրումը կարող են ունենալ ֆարմակոդինամիկ պարամետրերը: Կախված ՄՀ-ից եւ ֆարմակոդինամիկ վերջնակետերի հասանելիությունից՝ տեսականորեն հնարավոր են հետեւյալ սցենարները.

5.2.1. Ֆարմակոդինամիկ մարկերները՝ որպես համադրելիության օժանդակ հաստատում

Ըստ անհրաժեշտության՝ ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններում խորհուրդ է տրվում ներառել ֆարմակոդինամիկ վերջնակետեր: Դա թույլ է տալիս ամբողջական համադրելիության վերաբերյալ արժեքավոր տեղեկություններ ստանալ: Ֆարմակոդինամիկ մարկերներն առավել մեծ արժեք են ներկայացնում, եթե դրանք թույլ են տալիս հայտնաբերել ոչ էական տարբերություններ, եւ եթե հաջողվում է դրանք որոշել բարձր ճշգրտությամբ: Խորհուրդ է տրվում միաժամանակ օգտագործել մի քանի ֆարմակոդինամիկ մարկերներ (առկայության դեպքում): Ֆարմակոդինամիկ անալիզի դեպքում, որպես կանոն, զգացվում է հատուկ ֆարմակոդինամիկ վերջնակետերի անբավարարություն: Այդ իսկ պատճառով հիմնական շեշտն անհրաժեշտ է դնել նախակլինիկական ֆարմակոդինամիկ գնահատման, օրինակ՝ in vitro հետազոտությունների վրա:

5.2.2. Ֆարմակոդինամիկ մարկերները՝ որպես համադրելիության հենքային հաստատում:

Հայտատուները պետք է միշտ աշխատեն «դեղաչափ-կոնցենտրացիա-ազդեցություն» կամ «ժամանակ-ազդեցություն» կախվածության որոնման շուրջ, քանի որ այդպիսի մոտեցումը դրա հաջողության դեպքում ծառայում է որպես համադրելիության ադեկվատ հաստատում՝ պայմանով, որ ընտրված դեղաչափը գտնվում է «դեղաչափ-ազդեցություն» կորի գծային մասում:

Ֆարմակոդինամիկ մարկերները որպես կլինիկական համադրելիության հիմնական հաստատում ընդունելու համար պետք է պահպանել հետեւյալ պայմանները՝

ցուցադրված է «դեղաչափ-ազդեցություն» հստակ կախվածությունը,

առնվազն մեկ ֆարմակոդինամիկ մարկերը փոխնակ մարկեր է եւ կարող է բացատրել պացիենտի ելքն այն մակարդակով, որ ֆարմակոդինամիկ մարկերով համանման էֆեկտի հաստատումը կապահովի համանման ազդեցություն կլինիկական ելքի փոփոխականի վրա:

Եթե վերոնշյալը չի իրականացվում, ապա խորհուրդ է տրվում անցում կատարել 2-րդ քայլին (կլինիկական արդյունավետությանը):

Եթե համանմանության օգտին որպես հիմնական փաստարկ ենթադրվում է օգտագործել ֆարմակոդինամիկ մարկերներ, ապա այդ քայլը խորհուրդ է տրվում քննարկել լիազորված մարմինների հետ: Քննարկումը պետք է իր մեջ ներառի համարժեքության սահմանի առաջարկվող մեծությունը եւ կլինիկական առումով էական տարբերությունների բավարար լինելու տեսակետից դրա կլինիկական հիմնավորումը:

Մեկանգամյա կամ բազմակի ներմուծմամբ համեմատական հետազոտությունը «դեղաչափ-կոնցենտրացիա-ազդեցություն» կորի հանգեցնող հատվածում, ամենայն հավանականությամբ, թույլ չի տա տարբերություններ հայտնաբերել ակտիվության մեջ (առկայության դեպքում) որպես այդպիսին, իսկ «դեղաչափ-ազդեցություն» կորի գծային հատվածին համապատասխանող դեղաչափը կարող է հանգեցնել պացիենտներին խիստ ցածր դեղաչափերի նշանակմանը: Հայտնի է, որ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի առնչությամբ «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության վերաբերյալ տվյալները կարող են բացակայել, իսկ պացիենտներին ՄՀ-ի հարաբերականորեն ցածր դեղաչափերի ներմուծումը վատագույն դեպքում կարող է հանգեցնել սենսիբիլիացիայի ու հակամոնոկլոնալ հակամարմինների արտադրմանը եւ, դրա հետեւանքով, թերապիայի նկատմամբ դիմադրողականության: Սակայն որոշ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համար այդպիսի հետազոտությունները որոշակի կլինիկական պայմաններում թույլատրելի են:

5.3. Քայլ 2. Կլինիկական արդյունավետությունը

Եթե անհնար է անցկացնել կլինիկական համադրելիությունը վստահորեն հաստատող՝ դեղաչափերի համեմատման եւ բարձր զգայնությամբ ֆարմակոդինամիկ հետազոտություններ, ապա բավականին հզոր, ռանդոմիզացված (ընտրանքային), զուգահեռաբար համեմատական կլինիկական հետազոտության ընթացքում, նախընտրելի է կրկնակի կույր եւ համարժեքության հետազոտության ընթացքում, անհրաժեշտ է հաստատել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ համանման կլինիկական համարժեքությունը:

Կլինիկական վիճակների մեծամասնության համար, որոնց դեպքւոմ թույլատրվում է ՄՀ-ի կիրառումը, դրանց արդյունավետության հաստատման համար մշակվել են առանձին ձեռնարկներ: Սակայն, որոշ դեպքերում, համադրելիության հաստատման նպատակներով պահանջվում է շեղվել այդ ձեռնարկներց (վերջնական կետի ընտրությունը, վերջնական կետի անալիզի ժամկետները, ուղեկցող թերապիայի բնույթը կամ դեղաչափերը եւ նմ.): Նման շեղումներ կատարելու համար պահանջվում է գիտական հիմնավորում՝ կենսահամանմանության սահմանմանն ուղղված՝ առաջարկվող կլինիկական հայեցակարգի տեսակետից՝ օգտագործելով ֆարմակոդինամիկ մարկերներ, կլինիկական ելքեր կամ թե՛ մեկը եւ թե՛ մյուսը: Հիմնարար սկզբունքն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի առնչությամբ համանման արդյունավետության ու անվտանգության հաստատումն է, այլ ոչ թե պացիենտի համար օգուտները per se, որն ավելի վաղ սահմանվել էր օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար: Այդկերպ ճշգրտության բարձրացման եւ ստացված արդյունքների մեկնաբանության թեթ եւացման նպատակներով, ընդհանուր առմամբ, նպատակահարմար է ընտրել պացիենտների առավել զգայուն պոպուլյացիան եւ վերջնական կլինիկական կետը, որոնք ունակ են հայտնաբերելու տարբերությունները՝ կախված պատրաստուկից (այդպիսինների առկայության դեպքում) եւ միեւնույն ժամանակ նվազագույնին հասցնող գործոնները՝ կախված պացիենտից եւ հիվանդությունից: Օրինակ՝ հիվանդության ծանրության տարբեր աստիճանի կամ տարբեր տեսակների բուժում ստացող պացիենտների պատասխանները կարող են տարբերվել, այդ իսկ պատճառով համեմատելի խմբերի միջեւ տարբերությունները կարող են լինել դժվար մեկնաբանելի. այդկերպ կարող է պարզ չլինել, թե արդյոք հայտնաբերված տարբերությունները պայմանավորված են այնպիսի գործոններով, որոնք կախված են պացիենտից եւ հիվանդությունից, թե կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի միջեւ առկա տարբերություններով:

Համադրելիությունն անհրաժեշտ է հաստատել գիտականորեն հիմնավորված՝ բավականին զգայուն կլինիկական մոդելի վրա եւ հետազոտության նույնպիսի պայմաններում (անկախ գրացման կարգավիճակից), իսկ հայտատուն պարտավոր է հիմնավորել, որ մոդելն արդյունավետության եւ անվտանգության տեսակետից համարվում է ըստ հայտագրված ցուցման՝ համադրելիության հաստատման համար համապատասխանող եւ զգայուն: Համադրելիության հետազոտությունները չպետք է նվազեցնեն անվտանգության մակարդակը պացիենտների համար, իսկ պացիենտները պետք է բուժման ենթարկվեն միայն բժշկական ցուցումներով: Եթե էական տարբերությունների հայտնաբերման համար բավարար զգայուն կլինիկական կետերը բացակայում են, ապա հայտատուն պետք է ձեռնարկի լրացուցիչ միջոցներ, որոնք թույլ կտան ստանալ հետազոտության անցկացման արդյունքում ստացված կլինիկական տվյալների ամբողջական ծավալի բավարար զգայնություն: Օրինակ՝ համադրելիության հավաստի սահմանման նպատակով հետազոտությանը կարող է միացվել բազմակի ներմուծման հետազոտություն: Հայտատուն նաեւ իրավունք ունի ուսումնասիրելու ֆարմակոդինամիկ մարկերները՝ ի լրումն վերջնական կլինիկական կետերի:

Պացիենտների հատուկ խմբերի (օրինակ՝ երեխաների եւ ծերերի) մոտ, որպես կանոն, չի պահանջվում անցկացնել կլինիկական հետազոտություններ, քանի որ մշակման ծրագրի վերջնական նպատակը համադրելիության սահմանումն է, որի արդյունքում պացիենտների հիմնական պոպուլյացիայի ընտրությունը որոշվում է միատարրության եւ զգայնության պահանջներով:

Ներքին (intrinsic) տարբերությունների բացակայության դեպքում հետազոտություններում թույլ է տրվում ներառել պացիենտների, որոնք ոչ եվրոպական երկրներից են, սակայն դա կարող է բարձրացնել արդյունքների հետերոգենությունը: Համարժեքության սահմանի նախնական սահմանման համար կարող են տեղեկություններ պահանջվել որոշակի շրջանում (տեղանքում) օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի արդյունավետության եւ անվտանգության վերաբերյալ: Եթե հետազոտության մեջ ներառված են պացիենտներ աշխարհի տարբեր շրջաններից, ապա ընդհանուր ազդեցությանը չհակասելը հաստատելու նպատակով, որպես կանոն, անհրաժեշտ է անցկացնել ստրատիֆիկացում եւ ենթախմբերի անալիզ: Ախտորոշման եւ բուժման ռազմավարությունները պետք է լինեն համադրելի՝ արտաքին գործոնների ազդեցությունը կանխելու նպատակով:

5.3.1. Լրացուցիչ պայմանները հակաուռուցքային ՄՀ-ի համար: Կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համանման կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության սահմանումը կարող է հակաուռուցքային պատրաստուկների համար հատկապես բարդ լինել: Ըստ օնկոլոգիական ցուցման՝ արդյունավետության հաստատման համար առաջարկվող վերջնական կետը համարվում է կա՛մ կենսակայունությունը՝ առանց զարգանալու եւ առանց հիվանդության (ԿԱԶ/ԿԱՀ կամ PFS/DFS), կա՛մ ընդհանուր կենսակայունությունը (ԸԿ կամ OS): Այդպիսի կլինիկական կետերն անհրաժեշտ են նոր հակաուռուցքային պատրաստուկի օգուտի հաստատման համար, մինչդեռ ՄՀ-ի օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկին կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի համադրելիությունը սահմանելու համար դրանք կարող են լինել ոչ բավարար չափով համապատասխանող կամ զգայուն, քանի որ նրանց վրա կարող են ազդել տարբեր գործոններ, որոնք պայմանավորված չեն կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի միջեւ առկա տարբերություններով (օրինակ՝ ուռուցքային ծանրաբեռնվածություն, ֆունկցիոնալ ստատուս, նախորդող թերապիա, կլինիկական ընթացքի առանձնահատկություններ, հաջորդող թերապիա (ԸԿ-ի (OS) համար) եւ նմ.): Այդ պատճառվո նրանք կարող են պիտանի չլինել կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համանման արդյունավետության սահմանման համար:

Համադրելիության ուսումնասիրության նպատակը՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի առնչությամբ համանման արդյունավետության ու անվտանգության հաստատում, այլ ոչ թե պացիենտի համար օգուտները per se, որն ավելի վաղ սահմանվել էր օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար: Ճշգրտության բարձրացման նպատակներով, ընդհանուր առմամբ, նպատակահարմար է ընտրել պացիենտների առավել զգայուն պոպուլյացիան եւ վերջնական կլինիկական կետը, որոնք ունակ են հայտնաբերելու տարբերությունները՝ կախված պատրաստուկից (առկայության դեպքում) եւ միեւնույն ժամանակ նվազագույնին հասցնող գործոնները՝ կախված պացիենտից եւ հիվանդությունից: Թույլատրվում է կլինիկական հետազոտություն անցկացնել պացիենտների միատարր պոպուլյացիայում՝ որպես առաջնային ընտրելով ակտիվության չափով կլինիկական վերջնական կետը: Որպես օրինակ կարող է ծառայել թերապիայի ընդհանուր արդյունավետությունը (ԹԸԱ կամ ORR, պացիենտների մի մասը, որոնց մոտ նկատվել է լիարժեք կամ մասնակի պատասխան (ԼՊ եւ ՄՊ կամ CR եւ PR)): Որոշ դեպքերում նպատակահարմար է ԹԸԱ-ն (ORR) որոշել որոշակի ժամանակային կետում (օրինակ՝ ԹԸԱ-ն nր եւ է ամսում), ուռուցքի զանգվածի փոփոխության բաժինը՝ իր ելքային մակարդակից, կամ պաթոլոգիկ լիարժեք պատասխանը (պԼՊ կամ pCR)՝ որոշակի կլինիկական պայմաններում: Հայտատուները պացիենտների շրջանում պետք է կատարեն ստանդարտացված գնահատում եւ վերջնական կետերի հստակ որոշում՝ ժամանակի համապատասխան միջակայքերում: Հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է գրանցել ԿԱԶ-ն (PFS) եւ ԸԿ-ն (OS): Հաշվի առնելով կենսակայունության վրա ազդող մի շարք գործոններ, որոնք կապված չեն կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի հատկությունների հետ, համընդհանուր ընդունված է, որ կենսակայունության վերաբերյալ տվյալները պետք է զգուշությամբ մեկնաբանել: Մինչդեռ այն դեպքերում, երբ ԿԱԶ-ի (PFS) օգտագործումն առավել զգայուն է, քան ԹԸԱ-ն (ORR), որպես վերջնական կետ, նախընտրելի է հենց իրեն էլ օգտագործել՝ չնայած հետազոտության երկարացման հնարավորությանը:

Հետազոտությունների որոնումներում թույլատրվում է ուսումնասիրել նոր վերջնական կետեր (օրինակ՝ ժամանակը նախքան պատասխանը), որոնք կարող են կենսահամանմանության լրացուցիչ հաստատում լինել:

5.4. Կլինիկական անվտանգություն

Ամբողջ կլինիկական մշակման ընթացքում կարեւոր դեր է խաղում կլինիկական անվտանգությունը. այն ենթակա է ուսումնասիրման ինչպես սկզբնական ֆարմակոկինետիկ գնահատման եւ (կամ) ֆարմակոդինամիկ գնահատման ընթացքում, այնպես էլ որպես համադրելիության (նմանության) սահմանմանն ուղղված առանցքային կլինիկական հետազոտությունների մաս: Կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի միջեւ անցանկալի ռեակցիաների տեսակը, ծանրությունը եւ հաճախականությունը, հատկապես որոնք նկարագրված են վերջինի համար, անհրաժեշտ է ենթարկել մանրամասն համեմատության: Եթե անվտանգության պարամետրերի որոշման նկատմամբ միասնական մոտեցումներ չեն մշակվել (օրինակ՝ կարդիոտոքսիկության գնահատում), ապա խորհուրդ է տրվում օգտագործել այն նույն մոտեցումները, որոնք կիրառվել են օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի մշակման ծրագրում (տեղեկությունների առկայության դեպքում), կամ այն մոտեցումները, որոնք կիրառվում են հետգրանցումային դիտարկման ընթացքում: Որպես կլինիկական համադրելիության լրացուցիչ հաստատում, թույլատրվում է նաեւ իրականացնել դեղաբանորեն միջնորդավորված անցանկալի ռեակցիաների (օրինակ՝ կարդիոտոքսիկության), այսինքն՝ անվտանգությունը շոշափող ֆարմակոդինամիկ մարկերների համեմատություն: Դրանց անալիզն անցկացվում է ֆարմակոդինամիկ մարկերների արդյունավետության առնչությամբ նկարագրված սկզբունքներին համապատասխան:

Եթե կլինիկական արդյունավետության մասով համարժեքության հիմնական հաստատում ստանալու համար բավարար է անցկացնել համեմատական բարձր զգայունության ֆարմակոդինամիկ հետազոտություններ, ապա հայտատուները պետք է ներկայացնեն կլինիկական անվտանգության, այդ թվում՝ իմունոգենության օգտին բավարար փաստարկներ: Անվտանգության վերաբերյալ տվյալները՝ ի տարբերություն ակտիվ վերահսկողության, որպես կանոն, ստանում են նախագրանցումային փուլում: Դրանց վրա ազդեցություն են ունենում ՄՀ-ի հատկությունները եւ այն պացիենտների թիվը, որոնց ներմուծել են պատրաստուկը, ինչպես նաեւ թերապիայի շարունակականությունը: Նախագրանցումային փուլում անվտանգության դիտարկման տեւողությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել:

Անվտանգության վերաբերյալ տվյալների մի մասը, ինչպես նաեւ անվտանգության վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ կարող է պահանջվել հավաքել հետգրանցումային փուլում: Հազվագյուտ երեւույթների (օրինակ՝ զարգացող բազմաօջախային լեյկոէնցեֆալոպատիայի) բացահայտման հավանականությունը հետգրանցումային փուլում աննշան է: Այդ կապակցությամբ գրանցման պահին հայտատուն պետք է նկարագրի հետգրանցումային փուլում դեղազգոնության եւ ռիսկերի կառավարման վերաբերյալ իր գործունեությունը: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ ուղղակի համադրման փոխարեն, որպես կանոն, պահանջվում է վերջինիս նման՝ դեղազգոնության մասով գործունեություն, քանի որ համեմատական տվյալները, պայմանավարոված դրանց առաջացման հազվադեպ լինելու հանգամանքով, կլինեն դժվար մեկնաբանելի, որը կհանգեցնի հայտնաբերված տարբերությունների գնահատման անճշտության:

Հայտատուները պետք է ցույց տան, թե ինչպիսի եղանակով է իրականացվելու պացիենտների կրկնակի բուժումը: Դեղապատրաստուկի գրանցման մասին հայտը ներկայացնելու ժամանակ անհրաժեշտ է ներկայացնել պացիենտի կողմից դեղապատրաստուկի բազմակի ներմուծման անվտանգության սիստեմատիկ որոշման եղանակի մասին հայեցակարգ (օրինակ՝ ըստ օնկոլոգիական ցուցումների, երբ պացիենտները ենթարկվում են թերապիայի մի քանի ցիկլի): Համապատասխան դեպքերում խորհուրդ է տրվում երկարաձգել կլինիկական հետազոտությունը մինչեւ հետգրանցումային դիտարկային հետազոտությունը՝ բուժման ամբողջ ցիկլն ընդգրկելու նպատակով:

Հաշվի առնելով այնպիսի կլինիկական հետեւանքներ, ինչպիսիք են արդյունավետության, ինչպես նաեւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկով հետագա բուժման նկատմամբ հավանական դիմադրողականության նվազեցումը, անհրաժեշտ է անցկացնել իմունոգենության սիստեմատիկ համեմատական ուսումնասիրություն: Նպատակահարմար է (հնարավորության դեպքում) չներառել այնպիսի պացիենտների, որոնց ավելի վաղ ներմուծել են օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ, կամ նախապես նախատեսել ավելի վաղ բուժում ստացած պացիենտների ենթախմբի անալիզը (իմունոգենության զարգացման վրա նախորդող բուժման ազդեցությունը սահմանելու նպատակով), քանի որ նախորդող թերապիան կարող է պատճառ հանդիսացած լինել պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինների ձեւավորման համար, որոնք կարող են բարդացնել անվտանգության վերաբերյալ տվյալների մեկնաբանությունը եւ, այդ կերպ, նաեւ նվազեցնել տարբերությունների հայտնաբերման զգայունությունը: Կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի նկատմամբ ոչ ցանկալի իմունային պատասխանի համեմատական գնահատումը, որպես կանոն, իրականացնում են որպես համանման կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության սահմանմանն ուղղված կլինիկական հետազոտության մաս՝ օգտագործելով նույն վալիդացված մեթոդիկաները (տե՛ս սույն կանոնների 11-րդ եւ 12-րդ գլուխները): Թույլատրվում է օգտագործել հազվադեպ նմուշառում եւ պատրաստուկի, ինչպես նաեւ դրա հակածինների կոնցենտրացիայի որոշում նախատեսող պոպուլյացիոն ֆարմակոկինետիկայի մոտեցում: Սակայն որոշ ՄՀ-ների նկատմամբ հակամարմինն առավել լավ դրսեւորվում է առողջ կամավորների մոտ, որոնց մոտ մի քանի օրվա ընթացքում մեկանգամյա ներմուծումից հետո զարգանում է ուժեղ իմունային պատասխան: Ներմուծված դեղաչափը նույպես համարվում է կարեւոր գործոն, որն անհրաժեշտ է հաշվի առնել իմունոգենությունն ուսումնասիրելու ժամանակ. որոշ ՄՀ-ներ մեծ դեղաչափերով ներմուծելիս խոչընդոտում են հակամարմինների ձեւավորումը. այդ առնչությամբ ցածր դեղաչափերով անցկացված հետազոտությունները, բժշկության տեսանկյունից արդարացված լինելու դեպքում, իմունային պատասխանի համեմատման համար ավելի զգայուն են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ:

Անցանկալի իմունոգենության ուսումնասիրությունը հատկապես անհրաժեշտ է, եթե կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի արտադրության մեջ օգտագործվել է օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համեմատությամբ այլ էքսպրեսող կառուցվածք, ինչը կարող է, օրինակ, հանգեցնել որակի էական ցուցանիշների ձեւավորմանը, որոնք չեն հայտնաբերվել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մոտ (օրինակ՝ կառուցվածքային նոր հետտրանսլյացիոն ձեւափոխում (մոդիֆիկացիա)), եւ որոնք ունակ են հանգեցնելու բարձր իմունոգենության: Դա հատկապես անհրաժեշտ է, եթե այդպիսի կառուցվածքի օգտագործման փորձը մարդու մոտ սահմանափակ է: Խորհուրդ է տրվում այդպիսի մոտեցումները նախապես համաձայնեցնել լիազորված մարմինների հետ:

Օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի առնչությամբ բարձր իմունոգենությունն օգուտ եւ ռիսկ հարաբերության անալիզի ժամանակ կարող է դառնալ հիմնական խոչընդոտը, որը նաեւ կասկածի տակ է դնում կենսահամանմանությունը: Մինչդեռ հնարավոր է նաեւ կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի ցածր իմունոգենություն, որը չի խոչընդոտում կենսահամանմանությունը: Նման դեպքում պացիենտների ամբողջ պոպուլյացիայի արդյունավետության վերլուծության դեպքում հնարավոր է հանգել այն եզրակացության, որ կենսահամանմանակը (կենսանման պատրաստուկը) ավելի արդյունավետ է (քանի որ պացիենտների փոքրամասնության մոտ զարգացել է իմունային պատասխան, որի առնչությամբ նրանց մեծ մասի մոտ կարող է արտահայտվել կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի թերապեւտիկ ազդեցություն): Դրա առնչությամբ խորհուրդ է տրվում պացիենտների ենթախմբում նախատեսել արդյունավետության եւ անվտանգության լրացուցիչ որոնողական անալիզ, որոնց մոտ կլինիկական հետազոտության ընթացքում պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմիններ չեն ձեւավորել: Այդպիսի ենթախմբի անալիզը կնպաստի, որ կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի արդյունավետությունն առանց հաշվի առնելու իմունային պատասխանը, ընդհանուր առմամբ համանման լինի:

Հետգրանցումային փուլում կարող են պահանջվել երկարաժամկետ իմունոգենության եւ անվտանգության վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ, օրինակ՝ համանման կլինիկական արդյունավետության սահմանմանն ուղղված հետազոտության ոչ մեծ տեւողության դեպքերում: Ռիսկերի կառավարման պլանում հարկ է վերլուծել երկարատեւ իմունոգենության եւ անվտանգության վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ ստանալու անհրաժեշտությունը: Եթե պահանջվում են նման տվյալներ, ապա հայտատուները չպետք է սահմանափակվեն դեղազգոնության ստանդարտ միջոցներով, այլ պետք է անցկացնեն անվտանգության հետգրանցումային հետազոտություն: Անվտանգության վերաբերյալ առավել մանրամասն տվյալներ ստանալու նպատակով՝ ըստ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համար թույլատրված եւ կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի համար հայտագրված տարբեր ցուցումների՝ անվտանգության եւ իմունոգենության առնչությամբ, ցուցումներից կախված, կարող է պահանջվել իրագործել 5-րդ բաժնում նկարագրված հետգրանցումային հայեցակարգը:

6. Վկայությունների արտարկումը (էքստրապոլացիան)

Կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության տվյալների արտարկումը կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի կլինիկական մշակման ընթացքում առանձին չուսումնասիրվող օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի այլ ցուցումների վրա, համեմատական հետազոտությունների արդյունքներով ստացված՝ համադրելիության (նմանության) ամբողջական հաստատման հիման վրա եւ բավարար հիմնավորման դեպքում, հնարավոր է: Եթե համադրելիության հիմնական հաստատումը հիմնված է ֆարմակոդինամիկայի վրա, իսկ հայտագրված ցուցումներն իրագործվում են ազդեցության տարբեր մեխանիզմների հաշվին (կամ տվյալ հարցում առկա է անորոշակիություն), ապա հայտատուները պետք է ներկայացնեն կիրառման բոլոր հայտագրված ցուցումերի վրա արտարկումը հիմնավորող համապատասխան տվյալներ: Հայտատուները պետք է այդպիսի արտարկումը հիմնավորեն առկա գրականության համակողմանի վերլուծությամբ՝ ներառյալ հակածինների ներգրավված ընկալիչները եւ գործողության մեխանիզմները:

Օրինակ՝ եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ն կիրառվում է թե որպես իմունոխթանող, այնպես էլ հակաուռուցքային հակածին, ապա երկու (կամ ավելի) ցուցումների միջեւ արտարկման գիտական հիմնավորումն ավելի բարդ է: Այդպիսի արտարկման հիմքն է կազմում որակի եւ նախակլինիկական հետազոտությունների տվյալների մեծ բազան, այդ թվում՝ մոլեկուլի ֆունկցիոնալությունը սահմանող՝ ակտիվության քանակական որոշման մեթոդները եւ in vitro մեթոդները, ինչպես նաեւ ստոր եւ նկարագրված համապատասխան կլինիկական տվյալները: Անվտանգության տվյալների արտարկման հնարավորությունը, այդ թվում՝ իմունոգենությունը, նույնպես պահանջում է մանրամասն ուսումնասիրություն եւ կարող է պահանջել ներառել ավելի սպեցիֆիկ հետազոտություններ (տե՛ս 5-րդ եւ 7-րդ բաժինները): Գործողությունների մեխանիզմի առնչությամբ. իմունային բջիջների քանակի նվազեցումը, օրինակ, տարբեր վիճակներում կարող է իրականացվել տարբեր մեխանիզմների հաշվին: Օրինակ՝ ՀԿԲՑ-ն ավելի նշանակալի է որոշակի ցուցումների դեպքում, քան մյուսների: Գործողությունների մեխանիզմի մասին առավել խորը տվյալներ ներկայացնելու համար նպատակահարմար է անցկացնել գրականության որոնում՝ հայտնի գործոնների սահմանման նպատակով, օրինակ՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջոցով ազդանշանի փոխանցման պոտենցիալ ինհիբացման մասին, որը ՀԿԲՑ-ի (ԿԿՑ-ի) փորձարկումներում չի ուսումնասիրվել, հատկապես, ապոպտոզի ուղղակի ինդուկցման ժամանակ: Դա կարող է ընդլայնել մոլեկուլային մակարդակում համադրելիության հաստատման համար կիրառվելիք պոտենցիալ փաստարկների վերաբերյալ գիտելիքների շրջանակը:

7. Դեղազգոնությունը

Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան՝ գրանցման ընթացակարգի ընթացքում հայտատուն պետք է ներկայացնի ռիսկերի կառավարման պլանը եւ դեղազգոնության պլանը: Թույլատրվում է իրականացնել ռիսկերի նվազեցման ուղղությամբ այնպիսի գործունեություն, որը մշակվել է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար, ինչպես նաեւ այն ներառել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ռիսկերի կառավարման պլանում:

Վերը նկարագրված անվտանգության հարցերի խորացված վերլուծության նպատակներով գրանցման հայտ ներկայացնելու պահին հայտատուները պետք է ներկայացնեն հետգրանցումային փուլում անվտանգության հետագա ուսումնասիրության համապարփակ հայեցակարգն, այդ թվում՝ հետեւյալ ասպեկտները՝

հիմնավորումների բացակայության դեպքում՝ արդյունավետության եւ անվտանգության տվյալների, այդ թվում՝ երկարաժամկետ անվտանգության մասին տվյալների արտարկման հիման վրա գրանցված, օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համար թույլատրված ցուցումների անվտանգությունը.

օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի դեղաբանական հատկությունների հիման վրա նկարագրված եւ կանխատեսվող հազվագյուտ ու խիստ ծանր անցանկալի երեւույթներն ի հայտ գալը: Դեղազգոնության պլանը պետք է համապատասխանի հայտնաբերված ու պոտենցիալ ռիսկերին, եւ այն պետք է առկա լինի ՄՀ-ի համեմատության անվտանգության մասնագրում՝ ի լրումն, համապատասխանաբար, կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մասին համապատասխան տվյալների.

անվտանգության նոր ազդանշանների հայտնաբերում՝ այլ կենսաբանական դեղապատրաստուկների նման.

գործունեություն՝ իմունոգենության վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ ստանալու ուղղությամբ (անհրաժեշտության դեպքում):

Այդպիսի հայեցակարգի համար կարող է պահանջվել գերազանցել դեղազգոնության ստանդարտ գործունեությունը եւ իրականացնել դեղազգոնության ավելի ակտիվ գործունեություն, օրինակ՝ ռեեստրների կամ պացիենտների մեծ խմբերի տվյալների բազայի վարում, որոնցում տվյալների ներմուծումն իրականացվում է ստանդարտացված եղանակով՝ ապահովելով գրանցման (անալիզի) ճշտությունն ու մշտականությունը: Բացի այդ՝ խորհուրդ է տրվում մասնակցել արդեն իսկ առկա ռեեստրներում, ինչը պետք է կազմի ռիսկերի կառավարման պլանի մաս: Այդպիսի առաջարկությունների բավարար լինելը պետք է գնահատվի գրանցման պահին անվտանգության տվյալների, համադրելիության հետազոտությունների արդյունքների տվյալների ամբողջականության եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի անվտանգության պրոֆիլի լույսի ներքո: Անհրաժեշտ է հստակ գնահատել ռիսկերի նվազեցման լրացուցիչ գործունեության անհրաժեշտությունը՝ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին ներկայացվող պահանջները:

Անհրաժեշտ է հատուկ մանրակրկիտությամբ նույնականացնել կենսաբանական դեղապատրաստուկների նկատմամբ դրանց արտադրության առումով կասկածելի անցանկալի ռեակցիաները: Այդ առնչությամբ անհրաժեշտ է ձեռնարկել անցանկալի ռեակցիաների վերաբերյալ հաշվետվության առարկա հանդիսացող կենսաբանական դեղապատրաստուկի հստակ նույնականացման համար անհրաժեշտ բոլոր միջոցները՝ կոնկրետ նշելով դրա անվանումն ու սերիայի համարը:

Կախված ազգային մակարդակում կլինիկական պրակտիկայում կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների շրջանառության առանձնահատկություններից՝ հնարավոր է կատարել որոշակի ՄՀ պարունակող պատրաստուկից մեկ այլ պատրաստուկ անցում կամ որոշակի ՄՀ պարունակող պատրաստուկները փոխադարձաբար փոխարինել: Այդ առնչությամբ հայտատուներին խորհուրդ է տրվում ռիսկերի կառավարման պլանում հաշվի առնել այդ հանգամանքները:

### Գլուխ 15.4. Ռեկոմբինանտ էրիթրոպոետինի (հեմոպոետինի) կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Առաջաբան

Սույն գլխում շարադրված են գրանցման ժամանակ որպես արդեն շուկայում առկա կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ հայտագրված մարդկային ռեկոմբինանտ էրիթրոպոետին պարունակող դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները: Նախակլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ներկայացված են ֆարմակոտոքսիկ հատկությունների գնահատման առաջարկությունները: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ներկայացված են ֆարմակոկինետիկ եւ ֆարմակոդինամիկ հատկությունների գնահատման, անվտանգության եւ արդյունավետության, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման պլանի կազմման պահանջները: Բացի այդ՝ ներկայացված են նաեւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար հաստատված այլ ցուցումների վրա կլինիկական տվյալների արտարկման համար անհրաժեշտ չափանիշները:

Մարդու էրիթրոպոետինը համարվում է 165 ամինաթթուներից բաղկացած գլիկոպրոտեին, որն արտազատվում է երիկամներից եւ խթանում է էրիտրոցիների արտադրությունը: Պատրաստուկները, որոնք համարվում են էնդոգեն էրիթրոպոետինի համանմանակ, եւ որոնք արտադրվում են ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի հիման վրա՝ որպես էքսպրեսիայի համակարգ օգտագործելով կաթնասունների բջիջները, ստացել են էպոեթիններ անվանումը: Կլինիկական պրակտիկայում կիրառվող էպոեթիններն ունեն էնդոգեն էրիթրոպոետինին համապատասխանող ամինաթթուների հաջորդականությունը, սակայն կարող են միմյանցից տարբերվել՝ ըստ գլիկոզիլացման աստիճանի: Գլիկոզիլացված Էպոեթինների որակական եւ քանակական հատկանիշներից են կախված պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկ հատկությունները, ինչպես նաեւ դրա արդյունավետությունն ու անվտանգությունը, այդ թվում՝ նաեւ իմունոգենությունը: Սպիտակուցը բնութագրելու համար օգտագործում են ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներ:

Էպոեթիններ պարունակող պատրաստուկները կիրառվում են խրոնիկական երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ սիմպտոմատիկ սակավարյունությունների բուժման համար, այն սակավարյությունների բուժման համար, որոնք ուռուցքաբանական (օնկոլոգիական) հիվանդություններով հիվանդների մոտ զարգանում են քիմիոթերապիայի ազդեցությամբ՝ նախնական դոնորության ծրագրում մասնակցող պացիենտների մոտ աուտոլոգիկ արյան հավաքումն ավելացնելու համար: Էպոեթինների ազդեցության մեխանիզմը նույնն է հավանության արժանացած բոլոր ցուցումների դեպքում, սակայն թերապեւտիկ էֆեկտ ստանալու համար անհրաժեշտ դեղաչափերը կարող են էականորեն տարբերվել (առավել բարձր դեղաչափեր են կիրառվում ուռուցքաբանական (օնկոլոգիական) հիվանդությունների դեպքում): Էպոեթինների հիմքով պատրաստուկները ներմուծվում են ներերակային եւ ենթամաշկային եղանակներով:

Ռեկոմբինանտ էպոեթինների պատրաստուկներն ունեն լայն թերապեւտիկ ընդգրկում եւ, որպես կանոն, լավ փոխանցվում են էրիթրոպոեզի խթանման ենթակա հսկողության պայմաններում՝ ըստ հեմոգլոբինի մակարդակի ցուցանիշի եւ դրա բարձրացման արագության: Հեմոգլոբինի բարձրացման արագությունը փոփոխվում է եւ կախված է ոչ միայն բուժման դեղաչափից ու սխեմայից, այլ նաեւ այնպիսի գործոններից, ինչպիսիք երկաթի պարունակությունը, հեմոգլոբինի ելքային մակարդակը եւ էնդոգեն էրիթրոպոետինի մակարդակն են, ինչպես նաեւ ուղեկցող հիվանդությունների (օրինակ՝ բորբոքային) առկայությունը:

Չափից ավելի ֆարմակոդինամիկ պատասխանը կարող է հանգեցնել զարկերակային բարձր ճնշման զարգացմանը եւ թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների: Բացի այդ՝ երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ էպոեթինի ենթամաշկային ներմուծման ժամանակ գրանցվել են էպոեթինի նկատմամբ չեզոքացնող հակամարմինների արտադրմամբ պայմանավորված՝ իրական մասնակի (պարցիալ) կարմիրբջջային ապլազիայի զարգացման դեպքեր: Հաշվի առնելով, որ իրական մասնակի (պարցիալ) կարմիրբջջային ապլազիայի զարգացում հազվադեպ է դիտվում, եւ դրա զարգացման համար պահանջվում է երկարատեւ, մի քանի ամիս կամ տարի տեւողությամբ պատրաստուկի կիրառում, ապա նախագրանցումային հետազոտությունների ընթացքում դրա հայտնաբերման հավանականությունը խիստ ցածր է: Բացի այդ՝ պացիենտների որոշ խմբերի մոտ հատուկ կարեւորություն է ձեռք բերում էրիթրոպոետինի անգիոգեն եւ օնկոգեն ազդեցությունը:

Էրթրոպոետին պարունակող նոր դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեն, որը հայտագրվել է որպես անդամ պետությունների տարածքում ավելի վաղ գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկին նմանատիպ, պետք է պարունակի այնպիսի տվյալներ, որոնք վկայում են Միությունում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին համադրելի որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության մասին:

2. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկներին բնորոշ սույն գլխում ընդգրկված են էրիթրոպոետին պարունակող երկու դեղամիջոցների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Այլ գլուխների հետ կապը

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղամիջոցների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Հիմնական ցուցումները

4.1. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախակլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են նախքան կլինիկական հետազոտություններն սկսելը: Նախակլինիկական համեմատական հետազոտությունների հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ ֆարմակոտոքսիկ հատկությունների հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերումն է, այլ ոչ պատրաստուկի ազդեցության, որպես այդպիսին, պարզ նախակլինիկական ուսումնասիրումը: Ընդ որում՝ նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրի մեջ մոտեցման (անցկացման ծրագիրը եւ հետազոտությունների ծավալը) ընտրությունը պետք է լինի ամբողջությամբ հիմնավորված (մոդուլ 2.4. գրանցման դոսյեն):

Ֆարմակոդինամիկայի ուսումնասիրություն

In vitro հետազոտություններ

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նկատմամբ պատասխան ռեակցիայի հնարավոր տարբերությունները հայտնաբերելու համար պետք է անցկացվեն մի շարք համեմատական կենսաբանական in vitro հետազոտություններ (օրինակ՝ համապատասխան ընկալիչի հետ սպեցիֆիկ կերպով փոխազդելու կարողության ուսումնասիրում, բջիջիների համապատասխան գծերի պրոլիֆերացիան խթանելու կարողության գնահատում): Այդ տվյալներից շատերը կարող են հասանելի լինել համեմատվող պատրաստուկների որակի ցուցանիշների համեմատական ուսումնասիրության ընթացքում:

In vivo հետազոտություններ

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների էրիթրոգեն ակտիվության համեմատական ուսումնասիրությունն անցկացվում է փորձարարական կենդանիների վրա համապատասխան հետազոտությունների ընթացքում: Էրիթրոպոեզը խթանելու՝ պատրաստուկների կարողության մասին տվյալները կարող են ստացվել դեղապատրաստուկի բազմակի ներմուծման դեպքում խրոնիկական տոքսիկության ուսումնասիրության ընթացքում կամ հատուկ հետազոտության ժամանակ (օրինակ՝ ըստ նորմոցիտեմիկ կամ պոլիցիտեմիկ մկների վրա ռետիկուլոցիտոզի խթանման աստիճանի՝ սպեցիֆիկ ակտիվության ուսումնասիրության ժամանակ, Միության դեղագրքին համապատասխան, նման տվյալներ կարելի է ստանալ պատրաստուկի որակի ուսումնասիրության փուլում):

Տոքսիկության ուսումնասիրություն

Տոքսիկության ուսումնասիրությունը պետք է ներառի կենդանու համապատասխան տեսակի վրա (օրինակ՝ առնետների) խրոնիկական տոքսիկության առնվազն մեկ համեմատական հետազոտություն (պատրաստուկի մեկ դեղաչափի բազմակի ներմուծում): Հետազոտությունների տեւողությունը պետք է լինի 4 շաբաթից ոչ պակաս։ Տոքսիկության հետազոտություններն անցկացվում են՝ հաշվի առնելով թերապեւտիկ կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների անվտանգության ուսումնասիրության հարցերին նվիրված՝ սույն կանոնների 5.3 եւ 15.2 գլուխներում նշված պահանջները: Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի տոքսիկության հետազոտությունների շրջանակներում պատրաստուկի բազմակի ներմուծման ժամանակ պետք է կատարվի տոքսիկության համապատասխան գնահատում, ինչպես նաեւ ուսումնասիրվի եւ որոշվի դրա նկատմամբ հակամարմնի արտադրման հնարավորությունը (սույն կանոնների 11-րդ գլուխ):

Բացի այդ՝ պետք է ներկայացվեն պատրաստուկի տեղային տանելիության վերաբերյալ առնվազն կենդանու մեկ տեսակի վրա ստացված տվյալներ: Ընդ որում, խորհուրդ է տրվում տեղային տանելիությունը որոշել տոքսիկության վերաբերյալ վերոնշյալ ուսումնասիրության շրջանակներում պատրաստուկի բազմակի ընդունման ժամանակ: Անվտանգության կենսաբանական հետազոտությունները, ռեպրոդուկտիվ համակարգի վրա տոքսիկ ազդեցության հետազոտությունները, մուտագենության եւ քաղցկեղածնության հետազոտությունները չեն մտնում որպես դեղագործական բաղադրամաս՝ էրիթրոպեն պարունակող նմանատիպ կենսաբանական դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող պարտադիր ստանդարտ պահանջների կազմում:

4.2 Կլինիկական հետազոտությունները Ֆարմակինետիկայի ուսումնասիրություն

Ֆարմակոկինետիկ հատկությունների ուսումնասիրությունն անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների խաչաձեւ համեմատական հետազոտության ընթացքում մեկանգամյա ընդունմամբ՝ օգտագործելով ներմուծման տարբեր եղանակներ (որպես կանոն, ենթամաշկային եւ ներերակային): Խաչաձեւ հետազոտությունները նպատակահարմար է անցկացնել առողջ կամավորների մասնակցությամբ: Ֆարմակոկինետիկայի ուսումնասիրության եւ համեմատական անալիզ անցկացնելու համար անհրաժեշտ է ընտրել այն դեղաչափերը, որոնք կհամապատասխանեն «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության կորի առավել կտրուկ հատվածին: Պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների ուսումնասիրության մեջ ընդգրկված են AUC, Cmax եւ T½ կամ Cl/F պարամետրերը: Համարժեքության սահմանները պետք է որոշել նախապես եւ պատշաճ կերպով հիմնավորել: Հետազոտությունների ծրագրի մշակման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել ներերակային եւ ենթամաշկային եղանակով ներմուծման ժամանակ T½ պարամետրերում եւ պատրաստուկի դեղաչափից կլիրենսի կախվածության առումով առկա տարբերությունները:

Ֆարմակոդինամիկայի ուսումնասիրություն

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունները նախընտրելի է անցկացնել ֆարմակոկինետիկայի համեմատական ուսումնասիրության ընթացքում: Անհրաժեշտ է ընտրել այն դեղաչափը, որը պետք է գտնվի «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության կորի սկզբնական գծային հատվածում: Որպես ֆարմակոդինամիկ մարկեր, պատրաստուկի մեկանգամյա ներմուծմամբ հետազոտություններում էպոեթինի ակտիվության գնահատման ժամանակ առավել մեծ նշանակություն ունի ռետիկուլոցիտների քանակի որոշումը: Ընդ որում, ռետիկուլոցիտների քանակը չի համարվում փոխնակ մարկեր էպոեթինի արդյունավետության գնահատման ժամանակ, եւ այդ պատճառով պատրաստուկի արդյունավետության կլինիկական ուսումնասիրության ժամանակ չի կարող օգտագործվել որպես վերջնակետ:

Արդյունավետության ուսումնասիրություն

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների կլինիկական արդյունավետության նմանությունը (միանմանությունը) պետք է ներկայացվի պացիենտների զուգահեռ խմբերի վրա պատահականության սկզբունքով անցկացված բավարար վիճակագրական հզորությամբ համեմատական կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ: Հաշվի առնելով, որ պատրաստուկի ներերակային եւ ենթամաշկային ներմուծման ժամանակ դեղաչափերը եւ ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշները տարբերվում են, անհրաժեշտ է անցկացնել արդյունավետության ուսումնասիրություն եւ հաստատել պատրաստուկների համադրելիությունը ներմուծման երկու եղանակների դեպքում: Դա կարող է կատարվել առանձին կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ ներմուծման յուրաքանչյուր եղանակի համար կամ մեկ կլինիկական հետազոտություն անցկացնելու միջոցով ներմուծման մեկ եղանակի համար՝ ներմուծման մյուս եղանակի համար համապատասխան տվյալների նույնական արտարկմամբ:

Սիստեմատիկ սխալի բացառման համար հաստատող հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել կրկնակի կույր կլինիկական հետազոտությունների տեսքով: Եթե տվյալ հետազոտությունների անցկացումը հնարավոր չէ, ապա պացիենտներին ըստ համեմատման խմբերի բաժանելիս անհրաժեշտ է նախատեսել որոշումներ կայացնելու գործընթացում ընդգրկված բուժանձնակազմից բուժման սխեմաների վերաբերյալ տվյալների քողարկումը (օրինակ՝ դեղապատրաստուկի դեղաչափի ընտրության ժամանակ):

Էպոեթինների արդյունավետության գնահատման համար անհրաժեշտ է ընտրել պացիենտների առավել զգայուն պոպուլյացիան (մասնավորապես, այդպիսին է համարվում էնդոգեն էրիթրոպոետինի դեֆիցիտով հիվանդների պոպուլյացիան՝ ի տարբերություն այն հիվանդների, որոնք դրա դեֆիցիտը չունեն): Բացի այդ՝ էպոեթինի թերապեւտիկ ազդեցության նկատմամբ պացիենտների զգայունությունը կախված է էրիթրոպոետինի նկատմամբ ոսկրածուծի զգայունությունից: Երիկամային անբավարարությամբ պայմանավորված՝ սիմպտոմատիկ սակավարյունություն ունեցող հիվանդները համարվում են առավել օպտիմալ պոպուլյացիա՝ էրիթրոպոետինների արդյունավետության ուսումնասիրության համար՝ պայմանով, որ իրենց մոտ լուրջ բարդություններ (օրինակ՝ ծանր խրոնիկական հիվանդությունների, արյունահոսությունների կամ ալյումինի աղերով ինտոքսիկացիայի), որոնք կարող են ազդել պատրաստուկի արդյունավետության վրա, չկան, քանի որ պացիենտների տվյալ կատեգորիան համարվում է թերապիային առավել դժվար պատասխանող: Ընդ որում, այլ պատճառների արդյունքում անհրաժեշտ է բացառել սակավարյունության զարգացումը: Հեմոգլոբինի նորմալ մակարդակին հասնելու եւ այն պահպանելու համար ներմուծվող էպոեթինի դեղաչափերը տարբերվում են դիալիզում գտնվող հիվանդներին եւ նախադիալիզային հիվանդներին նշանակելիս: Նշված խմբերի հիվանդներին այդ պատճառով խորհուրդ չի տրվում խառնել մեկ կլինիկական հետազոտության շրջանակներում:

Պատրաստուկների նմանությունը ներկայացնելու համար կարող են օգտագործվել հետազոտություների անցկացման բովանդակային պլանի՝ ստոր եւ ներկայացված տարբերակները. Հայտատուն իրավունք ունի ընտրելու հետազոտությունների բովանդակային պլանի առաջարկված տարբերակներից ցանկացածը կամ ձեւափոխել այն՝ ընտրված մոտեցման վերաբերյալ նշանակալի գիտական հիմնավորում ներկայացնելու պայմանով:

Պատրաստուկի ներմուծման երկու եղանակների արդյունավետությունը ցուցադրելը

Պատրաստուկի ներմուծման երկու եղանակների արդյունավետությունը կարող է ցուցադրվել երկու առանձին հետազոտություններ անցկացնելու ժամանակ: Կենսահամանման (կենսանման) էրիթրոպոետինի վերաբերյալ տվյալներ ստանալու տեսանկյունից առավել տեղեկատվական է համարվում համակցված հետազոտությունը, որն իր մեջ ընդգրկում է «շտկման ֆազում» պատրաստուկի ներմուծման ենթամաշկային եղանակի ուսումնասիրությունը (օրինակ՝ նախադիալիզային հիվանդների խմբի վրա) եւ «պահպանողական ֆազում» ներերակային ներմուծման ժամանակ կատարվող հետազոտությունը (օրինակ՝ դիալիզի վրա գտնվող հիվանդների խմբի վրա):

«Շտկման ֆազում» անցկացվում է սակավարյունության շտկման ժամանակ պատասխանի դինամիկայի գնահատում եւ որոշվում է պատրաստուկի դոզավորման սխեման, ինչպես նաեւ տվյալ ֆազում գնահատվում է անվտանգության պրոֆիլը՝ կապված պատրաստուկի ֆարմակոդինամիկայի հետ: Հետազոտությունն անցկացվում է այն հիվանդների շրջանում, որոնք նախկինում երբեք չեն ստացել էպոեթինների պատրաստուկներ կամ տվյալ պատրաստուկները չեն ստացել բավական տեւական ժամանակի ընթացքում (առնվազն մոտավորապես 3 ամիս), եւ որոնց մոտ չի կատարվել արյան փոխներարկում: Այն դեպքերում, երբ հիվանդներն ստացել են պրոլոնգացված ազդեցությամբ էրիթրոպոետինների պատրաստուկներ (օրինակ՝ պեգիլացված էպոեթին), ապա դրանց վերջին կիրառումից հետո պետք է անցած լինի ավելի երկարատեւ ժամանակահատված:

«Պահպանման ֆազում» անցկացվող հետազոտությունն ավելի զգայուն է՝ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների կենսաբանական ակտիվության դրսեւորման մակարդակում տարբերությունները հայտնաբերելու համար, չնայած «շտկման ֆազում» անցկացվող հետազոտությունները նույնպես բավականին տեղեկատվական (տարբերակող) բնույթ ունեն: «Պահպանողական ֆազում» պատրաստուկների կիրառման արդյունավետության հետազոտության ռազմավարություն մշակելիս անհրաժեշտ է նվազագույնի հասցնել պացիենտների հետազոտվող խմբի ելքային հետերոգենությունը, ինչպես նաեւ ապահովել այն հանգամանքը, որ հաշվի առնվի նախորդող բուժման թերապեւտիկ ազդեցության դրսեւորման հնարավորությունը: Այն պացիենտների համար, որոնց նախատեսվում է ներառել «պահպանողական ֆազում» անցկացվող պատրաստուկների օգտագործման հետազոտության մեջ, պետք է ճիշտ որոշվի այն դեղաչափը, որը սահմանվել է համեմատության պատրաստուկի (էրիթրոպոետինի դեղաչափ, որն ապահովում է հեմոգլոբինի կայուն մակարդակ ամբողջ ընդգրկույթում՝ էրիթրոպոետինի կայուն դեղաչափի եւ հեմոտրանսֆուզիաների բացակայության դեպքում ներմուծման կայուն ռեժիմի պայմաններում) առնչությամբ տեւական ժամանակի ընթացքում (սովորաբար 3 ամսից ոչ պակաս): Դրանից հետո հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր պացիենտները պետք է պատահականության սկզբունքով բաժանվեն ըստ խմբերի, որոնք կստանան կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկ՝ պահպանելով նախքան պատահականության սկզբունքով բաժանելը սահմանված դեղաչափը, սխեման եւ էրիթրոպոետինի կիրառման եղանակը:

Որպես օրինակ՝ օբյեկտիվ լիարժեք հիմնավորում ներկայացնելիս հնարավոր է «պահպանողական ֆազում» անցկացնել պատրաստուկների ընդունման ներերակային եւ ենթամաշկային ներմուծման արդյունավետության տարբեր հետազոտություններ:

Երկու հետազոտությունների անցկացման ընթացքում էլ անհրաժեշտ է մանրակրկիտ կերպով ընտրել հեմոգլոբինի կոնցենտրացիայի նպատակային մակարդակին «շտկման ֆազում» հասնելու կամ «պահպանողական ֆազում» պահպանելու համար անհրաժեշտ էրիթրոպոետինի դեղաչափերը: Էրիթրոպոետինի դեղաչափի ընտրության ալգորիթմը պետք է համապատասխանի Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ կլինիկական գործունեության կանոններին, եւ այն երկու խմբերում էլ անցկացվում է միանման կերպով:

«Շտկման ֆազում» հետազոտությունների նախընտրելի առաջնային վերջնակետերն են համարվում «բուժման նկատմամբ դրական պատասխան տվող պացիենտների մասը» (այն պացիենտների մասը տոկոսներով, որոնց մոտ հեմոգլոբինի քանակը բարձրացել է մինչեւ սահմանված մակարդակը) կամ «հեմոգլոբինի մակարդակի փոփոխությունը»: «Պահպանողական ֆազում» հետազոտություններ անցկացնելիս առաջնային վերջնակետերն են «բուժման նկատմամբ պատասխանի պահպանմամբ պացիենտների մասը» (այն պացիենտների մասը (տոկոսներով), որոնց մոտ հեմոգլոբինի քանակի պահպանումը ֆիքսված է առավել վաղ սահմանված նպատակային մակարդակի վրա) կամ «հեմոգլոբինի մակարդակի փոփոխությունը»: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ էպոեթինի այն դեղաչափի ընտրությունը, որն անհրաժեշտ է հեմոգլոբինի մակարդակը մինչեւ սահմանված մակարդակ բարձրացնելու համար, իջեցնում է առաջնային վերջնակետերի զգայունությունը, որոնք որոշվում են ըստ հեմոգլոբինի պարունակության դինամիկայի, համեմատվող խմբերի միջեւ արդյունավետության ցուցանիշներով տարբերությունները հայտնաբերելու համար: Այդ իսկ պատճառով էպոեթինի դեղաչափը պետք է ներառվի համակցված առաջնային վերջնակետի կազմում հետազոտությունների երկու տեսակներում էլ:

Առաջնային վերջնակետերի գնահատման արդյունքները պատրաստուկի արդյունավետության ուսումնասիրության ժամանակ պետք է հավաքվեն հետազոտության անցկացման որոշակի ժամանակահատվածի ընթացքում: Ինչպես «շտկման ֆազի», այնպես էլ «պահպանողական ֆազի» հետազոտությունների 5-րդից մինչեւ 6-րդ ամիսն ընկած չորսշաբաթյա ժամանակահատվածը համարվում է օպտիմալ ինչպես ելքային մակարդակում բուժման հետ կապված փոխանցման ազդեցությունների առաջացումը կանխելու, այնպես էլ երկու վերջնակետերի միջեւ հնարավոր տարբերությունների լիարժեք գնահատման համար հեմոգլոբինի կայուն մակարդակների եւ էրիթրոպոետինի միանման դոզավորումների առկայության դեպքում: Եթե առաջնային վերջնակետի գնահատումն անցկացվում է ավելի կարճ ժամանակահատվածում, ապա անհրաժեշտ է հիմնավորել, որ հետազոտության տվյալ ժամանակահատվածը թույլ կտա հայտնաբերել համեմատվող պատրաստուկների արդյունավետության պոտենցիալ տարբերությունները:

Երկու ուղեկցող վերջնակետերի համարժեքության սահմանները պետք է որոշվել եւ պատշաճ կերպով հիմնավորել նախապես, քանի որ դրանք համարվում են հիմնական՝ հետազոտությունների համար վիճակագրական նշանակություն ապահովելով: Եթե որպես առաջնային վերջնակետ օգտագործվում է ելքայինի համեմատությամբ հեմոգլոբինի մակարդակի փոփոխությունը, ապա համարժեքության առաջարկվող շեմը կազմում է ±0,5 գ/դլ: Արյան փոխներարկման անհրաժեշտությունն անհրաժեշտ է ներառել որպես կարեւոր երկրորդային վերջնակետ:

Պատրաստուկի ներմուծման երկու եղանակների արդյունավետության նմանությունն ապացուցելու վերաբերյալ երկրորդ մոտեցումն իր մեջ ընդգրկում է պատրաստուկի ներմուծման մեկ եղանակի դեպքում արդյունավետության ուսումնասիրության համեմատական գնահատումը պացիենտների վրա համեմատական կլինիկական հետազոտության օգնությամբ եւ էրիթրոպենի նկատմամբ զգայուն խմբի (օրինակ՝ առողջ կամավորներին) պացիենտներին պատրաստուկի մեկանգամյա եւ բազմակի ներմուծման դեպքում կապող հետազոտության ֆարմակոկինետիկ (ֆարմակոդինամիկ) համադրելի տվյալներ ներկայացնելը, այնուհետեւ այդ տվյալների արտարկումը ներմուծման երկրորդ եղանակի վրա: Պատրաստուկի բազմակի ներմուծման դեպքում ֆարմակոկինետիկայի (ֆարմակոդինամիկայի) գնահատումն անցկացվում է թերապեւտիկ ընդգրկույթի լայնության սահմաններում էպոեթինի ֆիքսված դեղաչափի օգտագործմամբ: Որպես ֆարմակոդինամիկայի առաջնային վերջնակետ՝ անհրաժեշտ է օգտագործել հեմոգլոբինի մակարդակի փոփոխության ցուցանիշները, իսկ հետազոտության տեւողությունը պետք է կազմի 4 շաբաթից ոչ պակաս:

Ներմուծման ենթամաշկային եղանակի համար պարտադիր է համարվում իմունոգենության համեմատական գնահատումը, եւ տվյալ մոտեցման դեպքում առավել նախընտրելի է պատրաստուկի ենթամաշկային ներմուծման դեպքում անցկացնել կլինիկական հետազոտություն եւ ներկայացնել ֆարմակոկինետիկայի (ֆարմակոդինամիկայի) կապող հետազոտության տվյալները պատրաստուկի ներերակային ներմուծման համար:

Այն դեպքում, երբ պացիենտներին ընդգրկում են այնպիսի խմբերում, որտեղ նրանք պատրաստուկները ենթամաշկային եղանակով ստանում են 12 ամսվա ընթացքում, ապա դրանք կարող են օգտագործվել իմունոգենության համեմատական ուսումնասիրության համար 12 ամիսների ընթացքում: Դրանից հետո այն պացիենտներին, որոնք ստացել են օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկ, նշանակում են բուժում կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկով. դիտարկումը շարունակվում է եւս 6 ամիս, ինչը թույլ է տալիս ընդլայնել տվյալների բազան ըստ հետազոտվող կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի անվտանգության եւ իմունոգենության գնահատման: Եթե հնարավոր չէ հետազոտությունն անցկացնել ըստ տվյալ բովանդակային պլանի, ապա հետազոտության ծրագրի մշակման ժամանակ պոպուլացիայի եւ հետազոտության վերջնակետերի ընտրությունն անհրաժեշտ է կատարել՝ հաշվի առնելով նշված առաջարկությունները:

Պատրաստուկի ներմուծման մեկ եղանակի արդյունավետության ուսումնասիրությունը

Եթե ենթադրվում է, որ պատրաստուկը գրանցվելու է ներմուծման միայն մեկ եղանակի համար, ապա անհրաժեշտ է ֆարմակոկինետիկայի (ֆարմակոդինամիկայի) հետազոտությունն անցկացնել ներմուծման տվյալ եղանակի համար ընտրված ֆազերից մեկում («շտկման ֆազում» կա, «պահպանողական ֆազում») օգտագործվող պատրաստուկի մեկանգամյա ներմուծմամբ: Հետազոտության ծրագրի մշակման, պոպուլյացիայի եւ առաջնային վերջնակետերի ընտրության ժամանակ անհրաժեշտ է առաջնորդվել սույն կանոնների համապատասխան առաջարկություններով:

Ներմուծման եղանակներից մեկի համար տվյալների բացակայությունը պետք է հստակ նշվի դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում տվյալ կենսահամանման (կենսանման) էրիթրոպոետինի համար:

4.3. Անվտանգության հետազոտությունը

Սովորաբար, հետազոտության նախագրանցումային փուլում արդյունավետության ուսումնասիրության ժամանակ ստացված՝ անվտանգության վերաբերյալ տվյալները բավարար են նախամարքեթինգային անվտանգության տվյալների պատշաճ բազա ստեղծելու համար: Հիմնական անցանկանլի երեւույթը, որն առանձահատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում, էպոեթինների կիրառման ժամանակ զարկերակային բարձր ճնշման եւ թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների զարգացումն (խորացումն) է:

Իմունոգենության հետազոտություններն անցկացվում են սույն կանոնների 11-րդ գլխին համապատասխան, որի համաձայն՝ պատրաստուկի գրանցման համար անհրաժեշտ է ներկայացնել ոչ պակաս, քան 12 ամսվա ընթացքում պատրաստուկի իմունոգենության գնահատման մասով հետազոտություններում ստացված արդյունքները: Իմունոգենության գնահատման ստանդարտացված մեթոդների բացակայության դեպքում արդյունքների ճիշտ մեկնաբանման համար պահանջվում են օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի իմունոգենության ուսումնասիրության համեմատական տվյալները: Իմունոգենության համեմատական ուսումնասիրության ժամանակահատվածը պետք է ընդգրկի առնվազն 12 ամիս: Իմունոգենություն ավելի կարճ ժամկետներում ուսումնասիրելու դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել համոզիչ փաստարկներ՝ ցույց տալու համար, որ դա չի ազդի կենսահամանման (կենսանման) էպոեթինի իմունոգեն պոտենցիալի օբյեկտիվ գնահատման վրա:

Իմունոգենության ուսումնասիրության ժամանակ անհրաժեշտ է օգտագործել վալիդացված եւ բարձր զգայունությամբ ժամանակակից մեթոդներ՝ որոշելու համար այն հակամարմինները, որոնք պատրաստուկի ներմուծումից հետո ձեւավորվում են վաղ ժամանակահատվածներում (հակամարմիններ, որոնք բնութագրվում են ցածր աֆինությամբ, գլխավորապես՝ IgM) եւ այն հակամարմինները, որոնք որոշվում են ուշ ժամկետներում (որոնք ունեն բարձր աֆինություն): Բացի դրանից, անհրաժեշտ է իրականացնել հայտնաբերված հակամարմինների լրացուցիչ բնութագրում եւ առաջին հերթին գնահատել դրանց չեզոքացնող ակտիվությունը: Ընդ որում, խորհուրդ է տրվում պահպանել այն օրինակները, որոնք ստացվել են «շտկման ֆազի» եւ «պահպանողական ֆազի» ընթացքում պատրաստուկների կիրառման ժամանակ: Հաշվի առնելով, որ չեզոքացնող հակամարմինները եւ իրական մասնակի (պարցիալ) կարմիրբջջային ապլազիան էպոեթինով բուժման ժամանակ հազվադեպ են հանդիպում, կլինիկական հետազոտության փուլի նախագրանցումային ժամանակահատվածում դրանց հայտնաբերման հավանականությունը ցածր է: Սակայն, եթե ամեն դեպքում կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ կհայտնաբերվեն, ապա դա կվկայի այն մասին, որ պատրաստուկի կիրառման անվտանգության հետ կապված լուրջ խնդիրներ կան: Չնայած այն հանգամանքին, որ չչեզոքացնող կապող հակամարմինների նշանակությունը մինչեւ վերջ պարզ չէ, այնուամենայնիվ, դրանց բարձր քանակության եւ հետազոտվող պատրաստուկի ներմուծման նկատմամբ պատասխանի հայտնաբերման հաճախականության որոշումը թույլ չի տալիս դրական եզրակացություն կատարել պատրաստուկի անվտանգության վերաբերյալ եւ այն դիտարկել որպես կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկ:

Էպոեթինի պատրաստուկների իմունոգենությունը ներմուծման ենթամաշկային եղանակի դեպքում ավելի բարձր է, քան ներերակային: Երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ ամենաբարձրն է էպոեթինի նկատմամբ այն հակամարմինների արտադրման ռիսկը, որոնք կարող են խթանել իրական մասնակի (պարցիալ) կարմիրբջջային ապլազիայի զարգացումը: Այդ իսկ պատճառով իմունոգենության գնահատումը պետք է իր մեջ ներառի տվյալ պաթոլոգիայով եւ պատրաստուկի ենթամաշկային ներմուծմամբ պացիենտների բավարար քանակություն, եթե, իհարկե, պացիենտների տվյալ պոպուլացիայի համար ենթամաշկային ներմուծումը հակացուցված չէ:

4.4. Դեղազգոնության պլանը

Պատրաստուկի գրանցման ժամանակ գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում անհրաժեշտ է ներառել ռիսկերի կառավարման պլանը (դեղազգոնության պլան)՝ բժշկական կիրառության համար դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններին եւ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան: Ռիսկերի կառավարման պլանում (դեղազգոնության պլանում) պետք է արտացոլվեն հազվադեպ հանդիպող այնպիսի լուրջ կողմնակի ռեակցիաների զարգացման նկատմամբ հսկողության վերաբերյալ տեղեկություններ, ինչպիսիք են իմունոգենությամբ միջնորդավորված ռեակցիաները, իրական մասնակի (պարցիալ) կարմիրբջջային ապլազիան եւ պատրաստուկի ուռուցքային պոտենցիալի գնահատումը:

4.5. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումն այլ ցուցումների վրա

Հաշվի առնելով, որ էպոեթինի ազդեցության մեխանիզմը միատեսակ է կիրառության բոլոր հայտնի ցուցումների համար, եւ առկա է էպոեթինի համար միայն մեկ հայտնի ընկալիչ, ապա երիկամային ծագման սակավարյունության դեպքում հետազոտվող պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության ապացուցման համար հետազոտությունների անցկացնելիս ստացված արդյունքները կարող են արտարկվել ներմուծման միեւնույն եղանակի դեպքում որպես համեմատման պատրաստուկ օգտագործված օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում նշված կիրառության այլ ցուցումների վրա:

Գլուխ 15.5. Ռեկոմբինանտ գրանուլոցիտար գաղութախթանիչ գործոնի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Ներածություն

Սույն գլխում շարադրված են ցուցումներ, որոնք ուղղված են ցույց տալու որպես ազդող նյութ ռեկոմբինանտ գրանուլոցիտար գաղութախթանիչ գործոն (ռԳ-ԳԽԳ) պարունակող երկու դեղապատրաստուկների համադրելիությունը:

Նախակլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում հիմնավորվում է համապատասխան ֆարմակոդինամիկա եւ տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների անհրաժեշտությունը: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ներկայացված են ֆարմակոդինամիկայի եւ ֆարմակոկինետիկայի հետազոտությունների համապատասխան տեսակների վերաբերյալ առաջարկություններ, արդյունավետության եւ անվտանգության պարամետրերի սահմանումներ, որոնք անհրաժեշտ են ռԳ-ԳԽԳ հիման վրա երկու դեղապատրաստուկների նմանությունը ցույց տալու համար, ինչպես նաեւ տեղեկություններ ռիսկերի կառավարմանն ուղղված հատուկ միջոցառումների վերաբերյալ: Քննարկվում են նաեւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաաստուկի համար հավանության արժանացած այլ ցուցումների նկատմամբ կլինիկական տվյալների արտարկման չափանիշները:

Որպես ազդող նյութ ռԳ-ԳԽԳ պարունակող եւ որպես անդամ պետություններում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կենսահամանման (կենսանման)՝ գրանցման համար ներկայացվող կրկին մշակված դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում պետք է ներառված լինեն նշված պատրաստուկների նմանության (միանմանության) ապացույցները հիմնավորող նյութեր:

Մարդու էնդոգեն Գ-ԳԽԳ-ն թթու գլիկոպրոտեին է, որը բաղկացած է 174 ամինոթթուների մեկ պոլիպեպտիդային շղթայից. դրա մոլեկուլային զանգվածը կազմում է 19,6 կԴա: Գ-ԳԽԳ մոլեկուլը պարունակում է ցիստեինի սուլֆհիդրիլային ազատ խումբ (Cys17 վիճակում) եւ ներմոլեկուլային դիսուլֆիդային երկու կապ՝ Cys36-Cys42 и Cys64-Cys74 վիճակում: Մարդու էնդոգեն Գ-ԳԽԳ-ն չի պարունակում N-գլիկոզիլացման հատվածներ, եւ О-գլիկոզիդային միակ խումբը միացված է տրեոնինի մնացորդին (Thr133): Thr133-ի ածխաջրածնային մնացորդը կազմում է գլիկոպրոտեինի ընդհանուր մոլեկուլային զանգվածի գրեթե 4 տոկոսը:

Կլինիկական պրակտիկայում օգտագործվում են ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգնությամբ Escherichia coli (ֆիլգրաստիմ) բջիջների համակարգում կամ չինական համստերների ձվարանների բջիջների համակարգում (СНО) (լենոգրաստիմ) ստացված պատրաստուկներ: E. сoli բջիջների համակարգում ստացված ռեկոմբինանտ Գ-ԳԽԳ-ի մոլեկուլը տարբերվում է գլիկոզիլացման բացակայությամբ եւ կաթնասունների բջիջների համակարգում ստացված նատիվ Գ-ԳԽԳ-ից եւ ռեկոմբինանտ Գ-ԳԽԳից մոլեկուլի N-վերջավորության վրա հավելյալ մետիոնինի առկայությամբ: ՌմԳ-ԳԽԳ մոլեկուլը պարունակում է ցիստեինի մեկ ազատ մնացորդ եւ երկու դիսուլֆիդային կապ:

Մարդու Գ-ԳԽԳ սպեցիֆիկ ազդեցությունն իրականացվում է սպեցիֆիկ անդրթաղանթային ընկալիչի հետ կապվելու արդյունքում, որն էքսպրեսված է հեմոպոետիկ տարբեր բջիջների վրա՝ ներառյալ ցողունային բջիջները, բազմապոտենտ բջիջների նախնիները, միելոիդային բջիջների, նեյտրոֆիլների եւ մոնոցիտների նախնիները: Գոյություն ունեն Գ-ԳԽԳ ընկալիչի յոթ թաղանթա-ասոցիացված եւ մեկ լուծելի իզոֆորմ. բոլոր իզոֆորմների լիգանդ-կապող արտաբջջային դոմենները նույնական են: Գ-ԳԽԳ (ռեկոմբինանտ եւ էնդոգեն) էֆեկտները միջնորդավորված են աֆինության մեկ դասի ընկալիչի հետ փոխազդեցությամբ:

Շուկայում արդեն իսկ առկա E. Сoli բջիջների կուլտուրայում սինթեզվող ՌմԳ-ԳԽԳ-ի նկատմամբ հակամարմիններն արտադրվում են ոչ հաճախ, դրա համար պատրաստուկների կիրառման անվտանգության եւ արդյունավետության վրա էական ազդեցություն չեն թողնում: Դեղապատրաստուկները բաց են թողնվում ներերակային եւ ենթամաշկային ներարկման համար: Պացիենտների առանձնահատկություններով պայմանավորված՝ իմունային պատասխանի զարգացման ռիսկի հնարավոր գործոններ հայտնի չեն:

Սույն գլուխը ենթակա է կիրառման սույն կանոնների այլ գլուխների եւ Միության իրավունքի մաս կազմող այլ ակտերի հետ համատեղ:

2. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկներին բնորոշ սույն գլխում ընդգրկված են ՌմԳ-ԳԽԳ պարունակող երկու դեղամիջոցների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Այլ գլուխների հետ կապը

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղամիջոցների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Ցուցումների հիմնական տեքստը

4.1. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախքան կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելը պետք է անցկացվեն նախակլինիկական հետազոտություններ: Այդպիսի հետազոտությունները կրում են համեմատական բնույթ եւ ուղղված են հայտնաբերելու նմանատիպ դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաաստուկի կիրառման ֆարմակոտոքսիկ ազդեցությունների միջեւ առկա տարբերությունները, այլ ոչ թե ուսումնասիրելու բուժման արդյունքները՝ որպես այդպիսին: Հետազոտության եղանակի ընտրությունը պետք է ամբողջությամբ հիմնավորվի նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրում:

Ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները

In vitro հետազոտություններ

Ընկալիչային մակարդակում հետազոտվող եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի նմանության ապացույցը պետք է ցուցադրվի բջջային in vitroկենսաթեստի կամ ընկալիչի հետ կապելու անալիզի օգնությամբ: Այդ տվյալները կարող են նաեւ ստացվել ըստ ակտիվության չափման համար գրանցման դոսյեի 3-րդ մոդուլում կենսաբանական բնութագրերի գնահատման ժամանակ անցկացված կենսաթեստերի արդյունքների: Կարեւոր է, որ նմանության ապացույցը գնահատելու համար օգտագործվող մեթոդիկաներն օժտված լինեն այնպիսի զգայունությամբ, որը բավարար լինի տարբերությունները հայտնաբերելու համար, ինչպես նաեւ որպեսզի փորձերի ընթացքում օգտագործվի լուծիչների այնպիսի քանակությունը, որը բավարար է կոնցենտրացիայից պատասխանի կախվածության կորը կազմելու համար:

In vivo հետազոտություններ

Հետազոտվող պատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ֆարմակոդինամիկ ազդեցությունների համեմատությունն անհրաժեշտ է անել կրծողների վրա կատարվող փորձերի ժամանակ, ինչպես նեյտրոպենիայով, այնպես էլ առանց դրա:

Տոքսիկության հետազոտությունը

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կենդանիների տեսակներին համապատասխան պատրաստուկի կրկնակի ներմուծմամբ առնվազն տոքսիկության մեկ հետազոտության ընթացքում ստացված տվյալները (ընդ որում հարկավոր է հաշվի առնել սույն կանոնների 15.2 գլխում շարադրված փուլային մոտեցումը): Հետազոտության ուսումնասիրության տեւողությունը պետք է լինի 28 օրից ոչ պակաս: Բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության ուսումնասիրությամբ հետազոտությունը պետք է ներառի ֆարմակոդինամիկ ցուցանիշների որոշումը եւ տոքսիկոկինետիկ ցուցանիշների որոշումը: Հարկավոր է հատուկ ուշադրություն դարձնել պատրաստուկի վրա իմունային պատասխանի ուսումնասիրությանը: Անհրաժեշտ է նաեւ ներկայացնել առնվազն մեկ տեսակի կենդանիների վրա ստացված՝ տեղային տանելիության վերաբերյալ տվյալները: Պատրաստուկի բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության հետազոտության շրջանակներում ըստ հնարավորության անհրաժեշտ է անցկացնել տեղային տանելիության հետազոտություն: Ֆարմակոլոգիական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկության, մուտագենության եւ քաղցկեղածնության հետազոտությունները ռուտինային պահանջներ չեն, որոնք ներկայացվում են այն կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտությանը, որոնք, որպես ազդող նյութ, պարունակում են Գ-ԳԽԳ:

4.2. Կլինիկական հետազոտությունները

ֆարմակոկինետիկայի հետազոտությունը

Կլինիկական փուլում նմանության (միանմանության) ցուցադրումն անցկացվում է փուլերով եւ սկսվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների համեմատական գնահատմամբ: Համեմատվող պատրաստուկների մեկանգամյա ենթամաշկային եւ միջմկանային ներմուծման դեպքում ուսումնասիրությունն անցկացվում է առողջ կամավորների մոտ` խաչաձեւ հետազոտությամբ: Ֆարմակոկինետիկ հատկությունների համեմատական ուսումնասիրության դեպքում որպես հիմնական ցուցանիշ անհրաժեշտ է օգտագործել AUC, որպես լրացուցիչ ցուցանիշներ՝ Cmax եւ T½: Հետազոտությունների արդյունքների գնահատման համար կարող են օգտագործվել կենսահամարժեքության գնահատման ընդհանուր սկզբունքները:

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը

Գ-ԳԽԳ պատրաստուկների ֆարմակոդինամիկայի հիմնական մարկեր է նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը: Ֆարմակոդինամիկայի ուսումնասիրության ժամանակ պատրաստուկի դեղաչափը պետք է ընտրված լինի այնպես, որ այն համապատասխանի «դեղաչափ-էֆեկտ» կորի կտրուկ հատվածին. դրա համար կարող է պահանջվել պատրաստուկների մի քանի դեղաչափերի ուսումնասիրություն: Ֆարմակոդինամիկայի համեմատական գնահատման վերջնակետ է CD34 բջիջների քանակի դինամիկան: Գնահատվող ցուցանիշների շեղման թույլատրելի սահմանի ընդգրկույթը պետք է հիմնավորված լինի՝ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ֆարմակոդինամիկայի ուսումնասիրության տվյալները:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Պատրաստուկների նշանակման ցուցումներն են՝

- չարորակ հիվանդությունների եւ ոսկրածուծի հետագա փոխպատվաստմամբ միելօբլաստիվային թերապիայի համար կատարվող ցիտոտոքսիկ քիմիոթերապիայից հետո նեյտրոպենիայի տեւողության ժամկետի կրճատում.

- արյան ծայրամասային (պերիֆերիկ) բջիջների բջիջներ նախորդողների հավաքում.

- բնածին, ցիկլիկ կամ ինքնածին (իդիոպաfթիկ) նեյտրոպենիայի բուժում.

- նեյտրոպենիայի բուժում, որը զարգացել է ՄԻԱՎ վարակի ֆոնի վրա: Պատրաստուկի դոզավորման ռեժիմը կախված է հիվանդությունից:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանության ապացույցի համար առավել համապատասխան կլինիկական մոդել է ծանր նեյտրոպենիայի կանխարգելումը, որը զարգանում է ցիտոտոքսիկ քիմիոթերապիայից հետո, միասեռ հիվանդների խմբի մոտ (ըստ ուռուցքի տիպի, նախորդ քիմիոթերապիայի, պլանավորված քիմիոթերապիայի եւ հիվանդության ընթացաշրջանի): Հետազոտության մեջ պետք է ներառված լինեն այն հիվանդները, որոնց համար պլանավորվում է ծանր նեյտրոպենիա առաջացնող քիմիոթերապիա անցկացնել: Նախապես հայտնի հաճախականությամբ եւ ծանր նեյտրոպենիա տեւողությամբ քիմիոթերապիայի օգտագործման դեպքում բավարար է հետազոտության անցկացումը երկու համեմատվող խմբերում: Քիմիոթերապիայի այլ սխեմաների օգտագործման դեպքում կարող է պահանջվել հետազոտություն երեք խմբերում՝ ներառյալ ստուգիչ խումբը պլացեբոյի օգտագործմամբ:

Արդյունավետության հիմնական ցուցանիշը ծանր նեյտրոպենիայի տեւողությունն է նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակի 0,5×109/լ-ից ցածր մակարդակում, որի շեղումների թույլատրելի սահմանը պետք է լինի հիմնավորված: Արդյունավետության երկրորդային ցուցանիշ են ֆեբրիլային նեյտրոպենիայի ի հայտ գալու հաճախականությունը, ինֆեկցիոն գործընթացի զարգացումը եւ կլինիկական դրսեւորման կախվածությունը ռԳ-ԳԽԳ դեղաչափից: Հարկավոր է հիմնական շեշտը դնել քիմիոթերապիայի անցկացման առաջին ցիկլի վրա:

Քիմիոթերապիայի ժամանակ առաջացած նեյտրոպենիայի մոդելի վրա կլինիկական հետազոտություններում նմանության ապացույցը թույլ է տալիս տարածել արդյունավետության հետազոտության արդյունքները կիրառման մյուս ցուցումների վրա, որոնք նշված են օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար նախատեսված հրահանգում՝ պայմանով, որ դրանք ունեն ազդեցության նույնանման մեխանիզմ:

Միանմանությունը ցույց տալու համար բավարար հիմնավորման դեպքում կարող են օգտագործվել հետազոտման այլ այլընտրանքային մոդելներ՝ ներառյալ առողջ կամավորների վրա ֆարմակոդինամիկ հատկությունների ուսումնասիրությունը: Դրա համար անհրաժեշտ է մոդելի ընտրության, հետազոտության բովանդակային պլանի, հետազոտության տեւողության, դեղաչափերի ընտրության, արդյունավետության եւ ֆարմակոդինամիկայի ու համադրելիության սահմանների գիտական հիմնավորում:

Անվտանգության հետազոտությունը

Անհրաժեշտ է անվտանգության վերաբերյալ տվյալներն ստանալ այն պացիենտների խումբից, որոնց պատրաստուկը ներմուծվել է բազմաթիվ անգամ, նախընտրելի է համեմատական կլինիկական հետազոտության ընթացքում: Գումարային էքսպոզիցիան պետք է համապատասխանի մի քանի ցիկլ պարունակող սովորական քիմիոթերապեւտիկ բուժման էքսպոզիցիային: Հետագա դիտարկման ըդհանուր տեւողության ժամանակահատվածը պետք է կազմի 6 ամսից ոչ պակաս: Պացիենտների թիվը պետք է բավարար լինի անցանկալի երեւույթների (ներառյալ ոսկրերի ցավը) եւ լաբորատոր հետազոտությունների արդյունքների շեղումների գնահատման համար: Իմունոգենության վերաբերյալ տվյալները պետք է հավաքվեն սույն կանոնների 15.2 գլխում նկարագրված սկզբունքներին համապատասխան:

4.3. Դեղազգոնության պլանը

Կենսահամանման (կենսանման) Գ-ԳԽԳ պատրաստուկի գրանցման ժամանակ անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանը (դեղազգոնության պլանը)՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին եւ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել իմունոգենության ուսումնասիրությանը եւ հնարավոր հազվագյուտ, ծանր, անցանկալի երեւույթների հայտնաբերմանը՝ առաջին հերթին պատրաստուկը երկարատեւ ստացող հիվանդների եւ այն պացիենտների շրջանում, որոնց մոտ հեմոպոէզի նախորդող բջիջների մոբիլիզացիա անցկացնելու ժամանակ նկատվում է պատրաստուկի արդյունավետության նվազում:

Գլուխ 15.6. Ցածր մոլեկուլային զանգվածի հեպարինների հիմքով՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Նախաբան

Հեպարինը տարբեր երկշաքարային միավորներից բաղկացած գլիկոզամինոգլիկանային ածխաջրերի ընտանիքի բարձր սուլֆացված եւ հետերոգեն անդամ է: Առավել տարածված երկշաքարների շարքին են դասվում՝ α-L-իդուրոնային թթվի 2-O-սուլֆատը եւ 6-O-սուլֆատը, N-սուլֆատ α-D-գլյուկոզամինը եւ IdoA (2S)-GlcNS (6S)-ը: Էնդոգեն հեպարինն արտադրվում է պարարտ բջիջների (լաբրոցիտների) գրանուլներում եւ բոլոր կենսաբանական մոլեկուլների մեջ ունի բացասական լիցքի ամենաբարձր խտությունը: Հեպարինների պատրաստուկներ պատրաստելու համար հիմնականում օգտագործվում է հեպարին, որն ստացվում է խոզերի աղիքների լորձաթաղանթից:

Հեպարինը ճնշում է արյան մակարդման համակարգի մի քանի սերինային պրոտեազների գոյացումը անտիթրոմբինի ակտիվացման միջոցով: Հեպարինը անտիթրոմբինին միանալու մեջ հիմնական դեր է խաղում պենտաշաքարային հաջորդականությունը, որը պարունակում է 3-O-սուլֆատային գլյուկոզամինային մնացորդ: Անտիտրոբինին միանալուց հետո հեպարինն առաջացնում է իր մոլեկուլների կոնֆորմացիոն փոփոխություն, ինչը հանգեցնում է մակարդման ակտիվացված գործոնների արգելակման համար պատասխանատու շրջանի ակտիվացման: Բացի այդ, հեպարինը կատարում է կատալիզատորի դեր՝ կապելով (միացնելով) ինհիբիտորը եւ ակտիվացված սերինի պրոտեազները (օրինակ՝ IXа եւ XIа գործոնները): Հեպարինի այդ հատկությունը գլխավորապես կախված է հեպարինի մոլեկուլում միաշաքարների թվից:

18-ից պակաս միաշաքարներ պարունակող հեպարինի մոլեկուլները չեն կատալիզացնում թրոմբինի արգելակումը, սակայն ճնշում են Xa մակարդման գործոնի ներգործությունը: Այն բանից հետո, երբ սերինային պրոտեազները սկսում են ներգործել անտիթրոմբինի մոլեկուլների ակտիվ կենտրոնի Arg-Ser (արգինին-սերին) պեպտիդային սպեցիֆիկ կապի վրա, հեպարինն առնվազն հազար անգամով բարձրացնում է թրոմբինի եւ անտիթրոմբինի միջեւ ռեակցիայի արագությունը՝ գոյացնելով 1:1 կայուն կոմպլեքս: Հեպարինը փոխազդում է նաեւ պլազմայի եւ բջիջների այլ կառուցվածքների հետ, սակայն, համեմատած արյան մակարդման գործընթացի արգելակման հետ, դրանց կլինիկական նշանակությունը բավարար չի ուսումնասիրվել:

Հեպարինը ներմուծում են պարէնտերալ, քանի որ պերօրալ ընդունման դեպքում այն քայքայվում է: Այն կարելի է ներմուծել ներերակային, ներզարկերակային կամ ենթամաշկային եղանակներով. հեմատոմայի առաջացման ռիսկի պատճառով հարկավոր է խուսափել միջմկանային ներարկումներից:

Ցածրամոլեկուլային հեպարիններն ստանում են քիմիական կամ մակարդային դեպոլիմերացման գործընթացում ոչ չափազատված հեպարինից: Ցածրամոլեկուլային հեպարինների ստացման համար ելանյութ է կենսաբանական ծագման նյութը, իսկ դեղագործական սուբստանցիայի բնութագրերը որոշվում են արտադրական գործընթացով:

Ցածրամոլեկուլային հեպարինների բաղադրության բարդությունն առավելապես պայմանավորված է ելանյութի առանձնահատկություններով (խոզերի աղիքների լորձաթաղանթից կամ կենդանական այլ հյուսվածքներից առանձնացված ոչ չափազատված հեպարին), առանձնացման, չափազատման եւ արտադրման գործընթացներով:

Ցածրամոլեկուլային հեպարինների պատրաստուկների ֆիզիկաքիմիական բնութագրի համար գոյություն ունեն մի քանի ժամանակակից մեթոդներ: Այնուամենայնիվ, ներկայումս հայտնի չէ, թե հատկապես ինչպես են բազմաշաքարներում առկա բազմաթիվ տարբերություններն ազդում ցածրամոլեկուլային հեպարինների արդյունավետության եւ անվտանգության հետ կապված կլինիկական ազդեցությունների վրա:

Ցածրամոլեկուլային հեպարինի կոնկրետ պատրաստուկը ոչ չափազատված հեպարինից եւ այլ ցածրամոլեկուլային հեպարիններից տարբերվում է ֆարմակոկինետիկ եւ ֆարմակոդինամիկ հատկություններով: Դեպոլիմերացման գործընթացի արդյունքում ազդող նյութի մոլեկուլը հիմնականում պարունակում է 18-ից ոչ պակաս միաշաքարներից կազմված շղթաներ: Մոլեկուլի չափի այդպիսի նվազեցումն ուղեկցվում է թրոմբինի արգելակման ակտիվության նվազեցմամբ՝ համեմատած ստանդարտ հեպարինի եւ արյան մակարդման Xa գործոնի ինհիբիտորային ակտիվության բարձրացման հետ:

Արյան մեջ ցածրամոլեկուլային հեպարինը որոշելու բարդության պատճառով հնարավոր չէ գնահատել հեպարինի հիմքով պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունները: Սակայն ցածրամոլեկուլային հեպարինի ներծծումը եւ վերացումը կարելի է գնահատել այնպիսի ֆարմակոդինամիկ թեստերի օգտագործմամբ, ինչպիսին ակտիվության անտի-Xa եւ անտի-IIa գնահատումն է:

Գոյություն ունեն մի քանի գրանցված ցածրամոլեկուլային հեպարիններ, որոնք միմյանցից տարբերվում են ելակետային հումքով, արտադրման գործընթացով, ֆորմակոկինետիկ (ֆարմակոդինամիկ) հատկություններով եւ թերապեւտիկ ցուցումներով, որոնք ներառում են խորը երակների թրոմբոզի բուժումը եւ պրոֆիլակտիկան, ինչպես նաեւ սուր կորոնար սինդրոմի (անկայուն ստենոկարդիա, միոկարդի ինֆարկտ՝ ինչպես ST սեգմենտի բարձրացմամբ, այնպես էլ առանց դրա) կանխարգելումը:

Հեպարինների կիրառման ժամանակ առավել հաճախ հանդիպող անցանկալի ռեակցիաներ են համարվում արյունահոսությունները, իսկ առավել վտանգավոր անցանկալի ռեակցիա է համարվում հազվադեպ հանդիպող՝ հեպարինով ինդուկցված II տիպի թրոմբոցիտոպենիան: Տվյալ բարդությունը զարգանում է նոր հակածինների մոտ հակամարմինների գոյացման ազդեցությամբ, որոնք գոյանում են թրոմբոցիտային գործոն 4 (PF4) եւ հեպարին պարունակող կոմպլեքսի ձեւավորման ժամանակ: Հակամարմնի հակածնի հետ կապումը (թրոմբոցիտային գործոն 4 (PF4) եւ հեպարին) առաջացնում է թրոմբոցիտների ակտիվացում թրոմբոցիտների թրոմբոգենային միկրոագրեգատների հետագա գոյացմամբ: Թրոմբոցիտոպենայով հիվանդ պացիենտների մոտ զարկերակային եւ երակային թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների ռիսկը բարձր է (հեպարինով ինդուկցված թրոմբոցիտոպենիա եւ թրոմբոզ): Այդ անցանկալի ռեակցիաների զարգացման ռիսկն ավելի ցածր է՝ համեմատած ոչ չափազատված հեպարինի կիրառման հետ, սակայն ցածրամոլեկուլային հեպարինի պատրաստուկների նշանակման ժամանակ բոլոր պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է կանոնավորապես հսկել թրոմբոցիտների բաղադրությունը, իսկ այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ հայտնաբերվել է թրոմբոցիտոպենիա կամ թրոմբոէմբոլիկ բարդություն, անհրաժեշտ է որոշել PF4-հեպարին կոմպլեքսի նկատմամբ հակամարմինները:

Հարկ է նշել, որ ցածրամոլեկուլային հեպարինների հետերոգենությունը շատ մեծ է: Ընդ որում, ազդող նյութի կառուցվածքի ներգործությունը պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմի վրա մինչեւ վերջ ուսումնասիրված չէ, իսկ ակտիվության անտի-FXa եւ FIIa ֆարմակոդինամիկ մարկերները թույլ չեն տալիս լիովին բնութագրել (կանխատեսել) թերապեւտիկ արդյունավետությունը: Այդ պատճառով կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու ժամանակ, որպես կանոն, անհրաժեշտ է բնութագրել այն պահերը, որոնք լիարժեք չեն գնահատվել ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության գործընթացում:

Սույն գլուխը կիրառվում է ցածրամոլեկուլային հեպարինի երկու պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար պահանջները լրացնելու նպատակով: Անհրաժեշտ է սույն գլխի պահանջներն ուսումնասիրել Միության իրավունքի մաս կազմող այլ համապատասխան պահանջների եւ ակտերի հետ համատեղ:

2. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկին վերաբերող սույն գլխում ընդգրկված են ցածրամոլեկուլային հեպարին պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախքան կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելը պետք է անցկացվեն նախակլինիկական հետազոտություններ: Նախակլինիկական հետազոտությունները կրում են համեմատական բնույթ եւ ուղղված են հայտնաբերելու կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ցածրամոլեկուլային հեպարինի ֆարմակոտոքսիկ ազդեցությունների միջեւ առկա տարբերությունները, այլ ոչ թե ուսումնասիրելու պատրաստուկի նկատմամբ պատասխանը՝ որպես այդպիսին:Մոտեցման ընտրությունը պետք է ամբողջությամբ հիմնավորվի նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրի մեջ:

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը

In vitro հետազոտությունը

Նմանատիպ դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ցածրամոլեկուլային հեպարինի ակտիվության տարբերությունները համադրելու համար պետք է ներկայացվեն մի քանի համեմատական կենսաբանական անալիզների տվյալներ (ցածրամոլեկուլային հեպարինների ֆարմակոդինամիկ ներգործության վերաբերյալ ժամանակակից տվյալների հիման վրա՝ ներառյալ առնվազն անտի-Xa եւ անտի-IIa ակտիվության գնահատումը): Հնարավորության դեպքում ակտիվության չափման համար հարկավոր է օգտագործել ստանդարտացված մեթոդներ (օրինակ՝ Միության դեղագրքին համապատասխան): Այդպիսի տվյալները կարող են ստացվել նախապես պատրաստուկի որակի ուսումնասիրության գործընթացում:

In vivo հետազոտությունը

Եթե բարձր զգայունությամբ ժամանակակից մեթոդների օգտագործմամբ՝ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների բնութագրման ժամանակ սահմանված է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանության բարձր աստիճան, ապա չի պահանջվում in vivo հետազոտություններն անցկացնել որպես համադրելիության ուսումնասիրության մաս: Մնացած դեպքերում կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ցածրամոլեկուլային հեպարինների in vivo համեմատական քանակական ուսումնասիրությունը ներառում է՝ in vivo ֆարմակոդինամիկ մոդելի օգտագործում, որը մշակվել է՝ հաշվի առնելով ցածրամոլեկուլային հեպարինների կլինիկապես էական ֆարմակոդինամիկ էֆեկտների վերաբերյալ ամենաժամանակակից տվյալները, որում ներառված է առնվազն անտի-Xa եւ անտի-IIa ակտիվության գնահատումը, ինչպես նաեւ ինհիբիտորի ձերբազատման աստիճանի, հյուսվածքային գործոնի ճանապարհի գնահատումը, եւ (կամ) կենդանիների մոտ կա՛մ երակային, կա՛մ զարկերակային թրոմբոզի համապատասխան մոդելի օգտագործում՝ կլինիկական ցուցումներին համապատասխան:

Տոքսիկության հետազոտությունը

Որպես կանոն, մեկ դեղաչափին կրկնակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության ուսումնասիրություն չի պահանջվում:

Եթե պատրաստուկի բաղադրության մեջ ներառված է նոր կամ քիչ ուսումնասիրված օժանդակ նյութ, ապա անհրաժեշտ է տոքսիկության լրացուցիչ հետազոտությունների անցկացում:

Խարհուրդ չի տրվում անցկացնել ոչ սպեցիֆիկ տոքսիկության համեմատական հետազոտություններ միայն խառնուրդների բաղադրության մեջ սահմանված տարբերությունները գնահատելու համար: A priori արտադրանքի մշակման ժամանակ հաշվի է առնվում օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկին դրա նմանության բարձր աստիճանի կոնցեպցիան, ինչը պետք է հաստատվի հետազոտության ֆիզիկաքիմիական մեթոդներով: Այդ պատճառով խառնուրդներով (օրինակ՝ սպիտակուցներով) պայմանավորված ռիսկերի նվազեցման լավագույն ռազմավարությունը դրանք նվազագույնին հասցնելն է՝ դեղագրքային (մենագրության) հոդվածի պահանջներին համապատասխան:

Դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտությունները պարտադիր չեն կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ցածրամոլեկուլային հեպարինների համեմատական հետազոտության ժամանակ: Չի անցկացվում տեղային տանելիության հետազոտություն, եթե պատրաստուկի բաղադրության մեջ ներառված չեն օժանդակ նյութեր, որոնց համար չկա փաստաթղթով հաստատված օգտագործման բավարար փորձ դեղապատրաստուկի ներմուծման տվյալ եղանակի դեպքում կամ այն սահմանափակված է: Եթե իրականացվել են այլ in vivo հետազոտություններ, ապա որպես դրանց մաս, կարող է անցկացվել տեղային տանելիության գնահատում:

5. Կլինիկական հետազոտություններ Ֆարմակոկինետիկայի եւ ֆարմակոդինամիկայի հետազոտություն

Ցածրամոլեկուլային հեպարինների հետերոգենությունը թույլ չի տալիս անցկացնել ֆարմակոկինետիկ հատկությունների սովորական հետազոտություն: Այդ պատճառով ցածրամոլեկուլային հեպարինների ներծծման եւ վերացման գնահատումն անցկացվում է ֆարմակոդինամիկ հատկությունների ուսումնասիրության ժամանակ ըստ ցուցանիշների (ներառյալ անտի-Xa եւ անտի-IIa), որոնք կարող են օգտագործվել որպես պատրաստուկի կոնցենտրացիայի սուրոգատ մարկերներ: Ընդ որում, կարող են օգտագործվել նաեւ այլ ցուցանիշներ, ինչպիսիք հյուսվածքային գործոնի ճանապարհի ինհիբատորի ակտիվությունը եւ անտի-Xa ու անտի-IIa գործոնների ակտիվության հարաբերակցությունն են: Տվյալ ցուցանիշների գնահատումը թույլ կտա զգալի չափով բնութագրել պատրաստուկի բազմաշաքարային պրոֆիլը: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանության (միանմանության) ուսումնասիրությունն ըստ տվյալ ցուցանիշների (ՖԿ-պրոֆիլներ եւ ՖԴ-պրոֆիլներ) անցկացնում են առողջ կամավորների երկու խմբերում ռանդոմիզացված (ընտրանքային) խաչաձեւ հետազոտության ընթացքում՝ պատրաստուկների ենթամաշկային ներմուծման պայմաններում: Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկը, բացի ենթամաշկային եղանակով ներմուծելուց, գրանցված է նաեւ ներերակային կամ ներզարկերակային եղանակով ներմուծելու համար, ապա անհրաժեշտ է ներմուծման տվյալ եղանակների համար անցկացնել լրացուցիչ համեմատական հետազոտություն:

Ընտրված դեղաչափը պետք է համապատասխանի «դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածության կորի կտրուկ հատվածին: Համարժեքության սահմանները նաեւ պետք է սահմանվեն եւ ամբողջությամբ հիմնավորվեն նախօրոք:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Որպես կանոն, կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանությունը ցույց տալու համար անհրաժեշտ է կլինիկական արդյունավետության համեմատական ուսումնասիրություն: Արդյունավետության համեմատական հետազոտությունները կարող են չանցկացվել միայն այն դեպքում, երբ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ցածրամոլեկուլային հեպարինները կարող են հավաստիորեն համադրվել իրենց ֆիզիկաքիմիական բնութագրերով, կենսաբանական ակտիվությամբ (ազդեցության ուժի) եւ հետազոտության բարձր զգայունությամբ ու սպեցիֆիկ ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ սահմանված բնորոշ ֆարմակոդինամիկ պրոֆիլով: Հարկավոր է հաշվի առնել այն, որ դա հնարավոր է բացառիկ դեպքում՝ պայմանով, որ գրանցման դոսյեում ներկայացված լինեն անցկացված քիմիավերլուծական եւ կենսավերլուծական հաստատող հետազոտությունների զգալի քանակությամբ տվյալներ:

Թերապեւտիկ համատեղելիությունը պետք է հաստատված լինի բավարար վիճակագրական հզորությամբ, զուգահեռ խմբերում ռանդոմիզացված (ընտրանքային) կրկնակի կույր կլինիկական հետազոտությունում: Տեսականորեն դա կարելի է իրականացնել երակային կամ զարկերակային թրոմբոէմբոլիայի կանխարգելման համար կամ երակային թրոմբոէմբոլիայի բուժման ժամանակ պատրաստուկի կիրառման դեպքում: Ընդ որում, պետք է ընտրված լինի առավել զգայուն մոդել՝ նոր ցածրամոլեկուլային հեպարինի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ արդունավետության տարբերությունները հայտնաբերելու համար:

Երակային թրոմբոէմբոլիայի տարածման առավել բարձր ցուցանիշ նկատվում է վիրաբուժական հիվանդների մոտ, դեռ ավելին, հրապարակված հետազոտությունների ճնշող մեծամասնությունն անցկացվել է վիրաբուժական այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ բարձր է երակային թրոմբոէմբոլիայի զարգացման ռիսկը, ինչը հատկապես բնորոշ է պացիենտներին կոնքա-ազդրային կամ ծնկային հոդի ամբողջական էնդոպրոթեզավորումից հետո: Այսպիսով, հիվանդների տվյալ պոպուլյացիան ուսումնասիրվել է առավել լիարժեք եւ կուտակվել են մեծ քանակությամբ տվյալներ, որոնք վերաբերում են վիրահատության տվյալներին, հետազոտության տեւողությանը եւ արյունահոսությունների զարգացման ռիսկին:

Հաշվի առնելով դա՝ խորհուրդ է տրվում արդյունավետության համեմատական գնահատումն անցկացնել երակային թրոմբոէմբոլիայի կանխարգելման համար այն պացիենտների մոտ, որոնց կատարել են երակային թրոմբոէմբոլիկ զարգացման բարձր ռիսկ ունեցող վիրահատություններ: Նախընտրելի է հետազոտություններ անցկացնել այն հիվանդների մոտ, որոնք ենթարկվել են օրթոպեդիկ ծավալուն վիրահատական միջամտության, օրինակ՝ կոնքա-ազդրային հոդի: Կլինիկական հետազոտություններում խորհուրդ է տրվում ներառել բավարար թվով ազդրի վզիկի կոտրվածքով հիվանդների, քանի որ նրանք ունեն եւ՛ թրոմբոզի բարձր ռիսկ, եւ՛ վիրահատական արյունահոսության բարձր ռիսկ: Պատրաստուկի դեղաչափը պետք է համապատասխանի արյունաբեր երակային բարդացված թրոմբոէմբոլիայի կանխարգելման համար նախատեսված օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի կիրառման ցուցման մեջ նշված դեղաչափին:

Ընդ որում, կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերման համար համեմատվող հիվանդների խմբերը պետք է առավելագույն չափով լինեն միասեռ:

Որպես երակի թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխարգելման արդյունավետության համակցված վերջնակետ՝ կարելի է օգտագործել խորը երակների պրոքսիմալ թրոմբոզի, թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի եւ երակային թրոմբոէմբոլիայով պայմանավորված մահացու ելքի զարգացման հաճախականության ցուցանիշը: Երկու պատրաստուկների համեմատական գնահատման համար կարելի է օգտագործել ընդհանուր կետի ցուցանիշը, որը հաշվարկվում է որպես թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների (թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիա եւ երակային թրոմբոէմբոլիա, խորը երակների թրոմբոզով պայմանավորված մահացու ելքերի քանակը) ընդհանուր թիվ: Երակային թրոմբոէմբոլիայի առկայության մասին որոշումը պետք է կայացվի փորձագետների կենտրոնական անկախ հանձնաժողովի կողմից՝ «կույր» տվյալների վերլուծության հիման վրա:

Համեմատական հետազոտություններ անցկացնելու համար անհրաժեշտ է որոշել ցուցանիշների շեղումների՝ վիճակագրորեն եւ կլինիկապես հիմնավորված թույլատրելի սահմանները: Հետազոտությունն անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության նմանությունը (միանմանություն) ապացուցելու համար՝ վեր եւում նշված վերջնակետերից մեկի հիման վրա:

Վերջնակետի գնահատման համար անհրաժեշտ է օգտագործել ժամանակակից ախտորոշման մեթոդիկաներ: Եթե բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող խորը երակների պրոքսիմալ թրոմբոզի որոշման համար կարելի է օգտագործել ՈՒՁՀ, ապա խորը երակների հեռադիր (դիստալ) թրոմբոզը կարելի է հայտնաբերել միայն երկկողմանի վենոգրաֆիայով: Այդ պատճառով տվյալ մեթոդիկաների օգտագործումը պարտադիր է վերջնակետերը որոշելու համար:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար անհրաժեշտ է օգտագործել համապատասխան վերջնակետեր, ինչպիսիք խորը երակների թրոմբոզի, թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի եւ մահացու ելքերի դեպքերի թիվն են:

Առաջնային վերջնակետի գնահատումն անցկացվում է երակային թրոմբոէմբոլիան վկայող ախտանիշները հայտնվելու պահին կամ բուժման վերջում առանց ախտանշաբանության պացիենտների մոտ: Հիվանդների զննումը պետք է անցկացվի 60 օրվա ընթացքում, որպեսզի կարելի լինի հայտնաբերել հետագա թրոմբոտիկ բարդությունները:

Անվտանգության հետազոտությունը

Նույնիսկ եթե ֆիզիկաքիմիական հատկությունների, կենսաբանական ակտիվության (ազդեցության ուժի) եւ բնորոշ ֆարմակոդինամիկ պրոֆիլների առնչությամբ տվյալների համադրման հիման վրա նույնանման արդյունավետության վերաբերյալ հետ եւություն է արվել, ապա մինչեւ կենսահամանման (կենսանման) ցածրամոլեկուկային հեպարինի գրանցման համար դիմում ներկայացնելն անհրաժեշտ է մարդու մոտ դրա անվտանգության համեմատական գնահատում անցկացնել:

Կենսահամանման (կենսանման) ցածրամոլեկուլային հեպարինի գրանցման համար կարող են համեմատական անվտանգության վերաբերյալ լինել բավարար տվյալներ, որոնք նախագրանցումային ժամանակահատվածում ստացվել են արդյունավետության կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում: Հարկավոր է մանրամասն համեմատական գնահատական տալ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ տիպի, հաճախականության եւ ծանրության հետ կապված անցանկալի ռեակցիաներին: Ծավալուն եւ կլինիկապես կարեւոր ոչ ծավալուն արյունահոսությունները պետք է գրանցվեն եւ նկարագրվեն: Ընդ որում, անհրաժեշտ է օգտագործել արյունահոսությունների համապատասխան կլինիկական դասակարգումը: Արդյունավետության գնահատման նման հեմոռագիկ երեւույթների մասին որոշումը պետք է կայացվի անկախ փորձագետների կենտրոնական կոմիտեի կողմից՝ «կույր» տվյալների հիման վրա եւ նախապես սահմանված չափանիշների օգտագործմամբ: Առաջարկվում է հսկել լյարդի ֆուկցիան:

Անվտանգությունն ուսումնասիրելու ժամանակ կրկնակի վերլուծությունների բավարար թվով անհրաժեշտ է ցույց տալ, որ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի իմունոգենությունը չի գերազանցում օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի իմունոգենությանը: Ամբողջ հետազոտության ընթացքում թրոմբոցիտոպենիայով եւ (կամ) թրոմբոէմբոլիայով հիվանդ պացիենտների մոտ հեպարինով ինդուկցված իմունային թրոմբոցիտոպենիա (II տիպ) հայտնաբերելու համար անհրաժեշտ է որոշել թրոմբոցիտների քանակը նույնական ախտորոշիչ թեստերի օգտագործմամբ (ներառյալ PF4-հեպարին կոմպլեքսի նկատմամբ հակամարմինների որոշումը): Բոլոր պացիենտների մոտ հակամարմինների որոշումն իմաստ չունի, քանի որ հեպարինով ինդուկցված իմունային թրոմբոցիտոպենիայի (II տիպ) հաճախականությունը շատ ցածր է (որոշվում է <0,1% դեպքերում) եւ հազիվ թե հնարավոր լինի հայտնաբերել այն հետազոտության նախագրանցումային փուլում:

6. Դեղազգոնության պլանը

Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի գրանցման ժամանակ անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկերի կառավարմանն ուղղված պլան՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին եւ Միության իրավունքի մաս կազմող մյուս ակտերին համապատասխան: Պլանում պետք է արտացոլվեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի կիրառման՝ հայտնաբերված եւ պոտենցիալ ռիսկերը՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի կիրառման հրահանգին համապատասխան, ինչպես նաեւ կիրառման անվտանգության պարամետրերի հետագծելիությանն ուղղված միջոցառումները օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համապատասխան ցուցումների համար, որոնց վրա անցկացվել է հետազոտությունների արդյունքների արտարկում՝ ըստ այլ ցուցումների: Բացի այդ, անհրաժեշտ է ներկայացնել ցածրամոլեկուլային հեպարինների պատրաստուկների (օրինակ՝ հեպարինով ինդուկցված II տիպի թրոմբոցիտոպենիա, անաֆիլակտիկ եւ անաֆիլակտոիդ ռեակցիաներ) ընդունման ժամանակ լուրջ անցանկալի երեւույթների հետ կապված ռիսկերի կառավարման պլան:

7. Ցուցումների արտարկումը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկներով նման (միանման) արդյունավետությունն ու անվտանգությունը ցույց տալը երակային թրոմբոէմբոլիայի բարձր ռիսկով վիրաբուժական հիվանդների պոպուլյացիայում բավարար հիմնավորման դեպքում թույլ է տալիս հետազոտությունների ստացված արդյունքները տարածել օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար նշված այլ ցուցումների վրա:

Գլուխ 15.7. Ռեկոմբինանտ ինսուլին եւ ինսուլինի անալոգներ պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակումը

Սույն գլխով սահմանվում են այն դեղապատրաստուկներին ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները, որոնք պարունակում են ռեկոմբինանտ ինսուլին՝ ներառյալ մարդու ինսուլինը եւ մարդու ինսուլինի անալոգները (հավաքական կերպով անվանվում են ինսուլին), որոնք հայտարարված են որպես այլ գրանցված դեղապատրաստուկին (օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին) նույնանման:

Նախակլինիկական բաժնում ուսումնասիրվում են in vitro ֆարմակոդինամիկ հետազոտություններին եւ իրավիճակներին ներկայացվող պահանջները, որոնցով կարող են պահանջվել լրացուցիչ տոքսիկոլոգիական in vivo գնահատում: Կլինիկական բաժնում ուսումնասիրվում են ֆարմակոկինետիկ, ֆարմակոդինամիկ հետազոտություններին եւ անվտանգության հետազոտություններին, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման պլանին ներկայացվող պահանջները:

Կիրառման ոլորտում ներառվել են միջին տեւողությամբ եւ երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի պատրաստուկներ, ինչպես նաեւ ինսուլինի անալոգներ: In vivo նախակլինիկական հետազոտությունների առնչությամբ կիրառվում է ռիսկերի վրա հիմնված մոտեցում, արվում են ավելի մանրամասն առաջարկություններ հետազոտվող պոպուլյացիայի բովանդակային պլանի, ինսուլինի դեղաչափերի եւ ինսուլինային քլեմփ-հետազոտությունների վերջնակետերի վերաբերյալ: Բացի այդ, մանրամասն բնութագրված են անվտանգության հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները, ինչպես նաեւ ներառված են պարտադիր պայմաններ, որոնց կատարման դեպքում հնարավոր է չանցկացնել այդպիսի հետազոտություն:

1. Ներածություն

Որպես օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին նույնանման գրանցված՝ մարդու ռեկոմբինանտ ինսուլինի եւ դրա անալոգի գրանցման դոսյեն պետք է պարունակի այդպիսի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին գրանցված պատրաստուկի կենսահամանմանության հաստատում:

Մարդու ինսուլին՝ ոչ գլիկոզիլացված, հետերոդիմերի երկսուլֆիդային կապ պարունակող, կազմված 51 ամինաթթուներից: Ինսուլինի անալոգները մարդու ինսուլինից տարբերվում են ամինաթթուների փոխարինմամբ եւ այլ քիմիական մոդիֆիկացիաներով, ինչպիսին մոլեկուլի մեջ ճարպաթթվային շղթայի ներառումն է: Ինսուլինի պատրաստուկներն առավելապես տարբերվում են կինետիկ եւ (կամ) ֆարմոկոդինամիկ պրոֆիլներով: Որպես կանոն, առանձնացվում են պատրաստուկներ՝ գերկարճ (ազդեցությունը զարգանում է ավելի արագ, քան մարդու լուծվող ինսուլինի մոտ), կարճ (օրինակ՝ մարդու լուծվող ինսուլին), միջին տեւողությամբ (օրինակ՝ ինսուլին մարդու իզոֆան = ինսուլին ՀՉՊ) եւ երկարատեւ ազդեցությամբ (ազդեցության պրոֆիլներվ ինսուլիններ, որոնք էապես գերազանցում են այդպիսի ինսուլին ՀՉՊ-ն) եւ կիրառվում են մոնոթերապիայի ձեւով, էքստեմպորալ խառնուրդների կամ գերկարճ (կարճ) ազդեցությամբ ինսուլինի եւ միջին (երկարատեւ) (երկֆազ) ազդեցությամբ ինսուլինի համակցված պատրաստուկների բաղադրության մեջ՝ տարբեր հարաբերակցություններով:

Ռեկոմբինանտ ինսուլինի մոլեկուլների առաջնային, երկրորդային եւ երրորդային կառուցվածքների բնութագրերը ինչպես նաեւ ընկալիչով դրա աֆինությունը եւ in vitro ու in vivo կենսաբանական ակտիվությունը մանրամասն սահմանելու համար հասանելի են ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներ: Անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել հարակից միացություններին եւ հարակից խառնուկներին, ինչպես նաեւ արտադրական խառնուկներին, մասնավորապես՝ դեզամիդո-ձեւերին, գլիկոզիլացված ձեւերին եւ այն այլ ձեւերի, որոնք կարող են պայմանավորված լինել էքսպրեսիվ համակարգով կամ առաջ գալ վերափոխման փուլերում՝ C-պեպտիդը հեռացնելու եւ երրորդային կառուցվածքը վերականգնելու նպատակով:

Ներկայումս հասանելի ինսուլինները ներմուծվում են ենթամաշկային եւ միջմկանային եղանակով: Ինսուլինի ազդեցությունն առավելապես միջնորդավորված է ինսուլինի ընկալիչի խթանմամբ, սակայն ինսուլինը նաեւ ինսուլինանման աճի գործոն 1-ի (ԻԱԳ-1) ընկալիչի թույլ բնական լիգանդ է:

Ինսուլինի նկատմամբ հաճախ արտադրվում են առավելապես խաչաձեւ հակազդող հակամարմիններ: Դրանք, որպես կանոն, չեն ազդում արդյունավետության եւ անվտանգության վրա: Անհրաժեշտ է գնահատել պատրաստուկների եւ խառնուրդների նկատմամբ հակամարմինների արտադրման պոտենցիալը: Պացիենտներով պայմանավորված՝ իմունային պատասխանի զարգացման ռիսկի հնարավոր գործոններն անհայտ են:

2. Կիրառության ոլորտը

Սույն պատրաստուկասպեցիֆիկ գլխում ընդգրկված են մարդու ռեկոմբինանտ ինսուլին պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախքան կլինիկական հետազոտություններն սկսելն անհրաժեշտ է անցկացնել նախակլինիկական հետազոտություններ: Այդ հետազոտությունները պետք է ունենան համեմատական բնույթ եւ պլանավորված լինեն կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նկատմամբ պատասխան ռեակցիաների միջեւ էական տարբերությունները հայտնաբերելու համար անհրաժեշտ զգայունության հասնելու նպատակով, այլ ոչ թե գնահատեն պատասխանը որպես այդպիսին (per se):

Գրանցման դոսյեի նախակլինիկական ընդհանուր նկարագրության մեջ անհրաժեշտ է համակողմանիորեն հիմնավորել ընդունված մոտեցումը:

Ֆարմակոդինամիկ հետազոտությունները

In vitro հետազոտություններ

Կենսահամանման (կենսանման) եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների միջեւ հատկությունների ցանկացած տարբերություն գնահատելու նպատակներով անհրաժեշտ է անցկացնել համեմատական in vitro փորձարկումներ ընկալիչի հետ կապման վրա, ինչպես նաեւ փորձարկումներ հետագա կենսաբանական ակտիվության վրա: Այդ տվյալները մասամբ կարող են հասանելի լինել փորձարկումների արդյունքներով, որոնք անցկացվել են ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը գնահատելու ժամանակ ակտիվությունը որոշելու նպատակով: Անհրաժեշտ է հաստատել ցանկացած էական տարբերություն բացահայտելու համար համադրելիության ուսումնասիրության ժամանակ փորձարկումների զգայունությունը եւ այն, որ փորձարկումներն անցկացվել են բավականաչափ թվով կրկնություններով, բազմացումներով կամ կորի վրա ժամանակավոր կետերով` «կոնցենտրացիա-էֆեկտ» կամ «ժամանակ-էֆեկտ» կախվածության ճիշտ բնութագրման նպատակով: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկներն անհրաժեշտ է համեմատել զուգահեռաբար մեկ փորձում: Բոլոր փորձարկումները պետք է ներառեն մեթոդի վալիդությունը եւ պիտանիությունը հաստատող հսկողություններ:

Անհրաժեշտ է հաստատել մարդու ինսուլինի երկու ընկալիչների (ԻԸ-A եւ ԻԸ-B) համադրելիությունը, այդ թվում՝ միացման-անջատման կինետիկան: Այդ նպատակով հնարավոր է օգտագործել համապատասխանաբար արհեստականորեն էքսպրեսող ԻԸ-A կամ ԻԸ-B բջիջները: Էնդոգեն էքսպրեսող ԻԸ-A կամ ԻԸ-B բջիջներն օգտագործելու ժամանակ անհրաժեշտ է հաստատել այն, որ իսկապես գոյություն ունի միայն մեկ ընկալիչ: Հակառակ դեպքում կապակցման արդյունքները մեկնաբանելիս կարող են առաջանալ դժվարություններ: Կապակցման ուսումնաիրության այլ ժամանակակից մեթոդ օգտագործելու դեպքում անհրաժեշտ է հիմնավորել այդպիսի մեթոդի ընտրությունը:

Կենսաբանական ակտիվությունն անհրաժեշտ է համեմատել երկու մակարդակներում՝ 1) ընկալիչի աուտոֆոսֆորիլացում եւ 2) մետաբոլիկ ակտիվություն: Ընդհանուր առմամբ ԻԱԳ-1 ընկալիչի խթանմամբ միջնորդավորված միտոգեն ակտիվությունը կարող է կարեւոր լինել մարդու ինսուլինի եւ ինսուլինի անալոգների մեծ մասի համար: Սակայն, եթե կիրառելի է, թույլատրվում է ուսումնասիրել ԻԱԳ-1 ընկալիչի հետ համեմատական կապակցումը եւ ֆուկցիոնալ ակտիվությունը, որպեսզի ընդգրկվի այդ պոտենցիալ տոքսիկոլոգիական էֆեկտը: Ընկալիչների աուտոֆոսֆորիլացման առնչությամբ անհրաժեշտ է ապահովել, որ հայտնաբերման մեթոդի փորձարկման ժամանակ օգտագործվող դինամիկ ընդգրկույթը չլինի շատ նեղ, քանի որ դա ընկալիչի աուտոֆոսֆորիլացման աստիճանում կնվազեցնի էական տարբերությունների հայտնաբերման հնարավորությունը: Հասանելի են մետաբոլիկ ակտիվության ուսումնասիրության տարբեր մեթոդներ՝ ներառյալ գլիկոգենի, լիպոգենեզի, խթանված լիպոլիզի արգելակման, ինչպես նաեւ գլյուկոզայի փոխադրման առաջացումը որոշելու մեթոդները: Այդ գործընթացները կարելի է ուսումնասիրել տարբեր բջիջներում: Համադրելիությունը հաստատելու նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել մետաբոլիկ ակտիվության ուսումնասիրության առնվազն երեք տարբեր մեթոդներ: Տվյալները պետք է հստակ պատկերացում ինսուլինի ընկալիչի նկատմամբ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ագոնիստային հատկությունների հարաբերակցության վերաբերյալ: Մետաբոլիկ ակտիվության ուսումնասիրության մեթոդի ընտրությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել նշված չափանիշներին համապատասխան:

In vivo հետազոտություններ

Ֆարմակոդինամիկ էֆեկտների in vivo համեմատական հետազոտությունները հավանաբար կլինեն տարբերություններ հայտնաբերելու համար, կլինեն ոչ բավարար զգայուն, in vitro փորձարկումներում չհայտնաբերված, հետեւաբար չի պահանջվում դրանք ներառել համադրելիության ուսումնասիրության ծրագրի մեջ:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Դեղաչափերի բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության առանձին հետազոտություններ անցկացնել անհրաժեշտ չէ։ Որոշ դեպքերում, օրինակ՝ նոր օժանդակ նյութեր օգտագործելու ժամանակ, հավատարիմ մնալով ռիսկերի վրա հիմնված մոտեցմանը, հարկավոր է որոշել լրացուցիչ տոքսիկոլոգիական հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը` սույն կանոնների 15.2 գլխին համապատասխան:

Ինսուլին կամ ինսուլինի անալոգներ պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտությունների ժամանակ չի պահանջվում դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկության եւ քաղցկեղածնության հետազոտությունների անցկացում: Տեղային տանելիության հետազոտության անցկացում չի պահանջվում միայն այն դեպքում, երբ չեն օգտագործվել օժանդակ նյութեր, որոնց առնչությամբ ներմուծման նախատեսված եղանակի դեպքում կա դրանց կիրառման փորձի բացակայություն (կամ այն սահմանափակված է):

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Դեղաբանության հետազոտություններ

Ի լրումն ֆիզիկաքիմիական եւ ֆուկցիոնալ բնութագրերի միանմանության (նմանության) ապացույցների արդյունքների՝ ֆարմակոկինետիկ եւ ֆարմակոդինամիկ պրոֆիլների միանմանության (նմանության) հաստատումը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի միանման (նման) արդյունավետության հիմնական ապացույցն է: Այդ նպատակին հասնելու համար կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի ենթամաշկային եղանակով մեկ ներմուծման ժամանակ առավել հարմար են համարվում խաչաձեւ, ցանկալի է կրկնակի կույր հիպերինսուլինեմիկ էուգլիկեմիկ քլեմփ-հետազոտությունները: Լվանալու փուլը որոշելու ժամանակ փոխադրման էֆեկտներից խուսափելու համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել ինսուլինի հետազոտվող պատրաստուկի ազդեցության տեւողությունը: Ցանկալի է, որ «Ժամանակ-կոնցենտրացիա» եւ «ժամանակ ազդեցություն» պրոֆիլներն ուսումնասիրվեն միաժամանակ (միեւնույն քլեմփ-հետազոտության ժամանակ): Ներերակային եղանակով ներմուծման ժամանակ լրացուցիչ դեղաբանական հետազոտություններ չեն պահանջվում:

Հետազոտվող պոպուլյացիա

Պատրաստուկներով պայմանավորված տարբերությունները լավագույն ձեւով հայտնաբերելու նպատակով հետազոտվող պոպուլյացիան պետք է լինի միասեռ եւ ինսուլինի նկատմամբ զգայուն. կարող են լինել առողջ կամավորներ կամ մարմնի նորմալ զանգված ունեցող՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով պացիենտներ:

Բացի մեծ հասանելիությունից՝ առողջ կամավորները դրսեւորում են ավելի քիչ ներանհատական փոփոխականություն՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով (1ՏՇԴ) պացիենտների հետ համեմատած, սակայն նրանց թերությունը էնդոգեն ինսուլինի առկայությունն է, որը հասանելի մեթոդներով հնարավոր չէ տարբերակել էկզոգեն եղանակով ներմուծվող ինսուլինից՝ չհաշված ինսուլինի մի քանի անալոգները: Հնարավոր են էնդոգեն ինսուլինի սեկցիայի ճնշման մեթոդների օգտագործումը կամ ինսուլինի շիճուկային կոնցենտրացիայի արժեքների ճշգրտումը էնդոգեն ինսուլինի հաշվարկված կոնցենտրացիայի համար:

Էնդոգեն ինսուլինի էական մնացորդային սեկրեցիայի բացակության ապահովման նպատակով անհրաժեշտ է իրականացնել C-պեպտիդի պարունակության ցուցադրություն 1ՏՇԴ-ով պացիենտների մոտ, որոնք ներառված են քլեմփ-հետազոտություններում: Համադրելի բազային պայմաններին հասնելու նպատակով բոլոր փորձերում անհրաժեշտ է մինչեւ հետազոտությունն սկսվելը որոշակի ժամանակի ընթացքում (տեսականորեն մեկ ժամվա ընթացքում) արյան մեջ եւ ինսուլինի կոնցենտրացիայում ապահովել գլյուկոզայի կայուն եւ համադրելի բազային պարունակություն, ինչը կարող է ավելի մեծ դժվարություններ առաջացնել 1ՏՇԴ-ով պացիենտների մոտ, քան առողջ սուբյեկտների մոտ:

Կարճ կամ միջին տեւողությամբ ազդեցություն ունեցող ինսուլինների համեմատության նպատակով թույլատրվում է քլեմփ-հետազոտություններում ներառել ինչպես առողջ սուբյեկտներին, այնպես էլ 1ՏՇԴ-ով պացիենտներին, մինչդեռ երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինների համեմատության համար նախընտրելի է հետազոտել 1ՏՇԴ-ով պացիենտների:

Կանանց մոտ ինսուլինի նկատմամբ զգայունությունը կարող է տարբերվել դաշտանային ցիկլի ընթացքում: Ներկայումս հայտնի չէ՝ կարո՞ղ է արդյոք դա ազդել հետազոտության արդյունքների վրա: Այդ առնչությամբ ցանկալի է հետազոտության մեջ ընդգրկել միայն տղամարդկանց:

Ինսուլինային քլեմփ («ինսուլինային մամլակ»)

Ըստ ընդհանուր կարծիքի՝ էուգլիկեմիկ հիպերինսուլինեմիկ քլեմփ-մեթոդը ինսուլինի ազդեցությունը որոշելու հասանելի մեթոդներից լավագույնն է: Այդպիսի քլեմփ-հետազոտությունների ժամանակ բարձրացնում են ինսուլինի պլազմային կոնցենտրացիան (օրինակ` դրա ենթամաշկային եղանակով ներմուծման հաշվին), իսկ արյան մեջ գլյուկոզայի պարունակությունը («սեղմում են մամլակի մեջ») պահպանում են նախապես որոշված մակարդակում գլյուկոզայի ներմուծումը կարգավորելու օգնությամբ:

Արյան մեջ գյուկոզայի պարունակությունը պահպանելու համար գոյություն ունեն տարբեր քլեմփ-մեթոդներ եւ հետադարձ կապ ալգորիթմներ: Քլեմփ-հետազոտությունները կարելի է անցկացնել ձեռքով կամ ավտոմատացված պրոցեդուրայի օգնությամբ: Երկու մոտեցումներն էլ պահանջում են մեծ փորձ: Սակայն երկու մեթոդներն էլ տալիս են նման եւ վերարտադրելի արդյունքներ, եթե չկա գլյուկոզայի պահանջի արագ փոփոխություն, ինչը կարող է ժամանակին չճանաչվել՝ կախված ձեռքով կատարվող քլեմփ-մեթոդի ընթացքում արյան մեջ գլյուկոզայի պարունակության որոշման միջեւ ընդմիջումների տեւողությունից: Խստորեն խորհուրդ է տրվում օգտագործել կրկնակի կույր բովանդակային պլան, հատկապես ձեռքով կատարվող մեթոդի ժամանակ, որը, ավտոմատացված քլեմփ-հետազոտության հետ համեմատած, հետազոտողի կողմից ավելի շատ է ենթարկվում սիստեմատիկ սխալների: Դրա անհնարինության դեպքում անհրաժեշտ է դիմել հետազոտողի կողմից արվող՝ պոտենցիալ սիստեմատիկ սխալների արդյունավետ նվազեցման այլ միջոցների:

Փոփոխականության նվազեցման նպատակով համեմատական քլեմփ-հետազոտության ժամանակ անհրաժեշտ է հնարավորինս ստանդարտացնել փորձարկման պայմանները: Արդյունքների վրա աղավաղող ազդեցությունից խուսափելու համար հարկավոր է հետազոտվող սուբյեկտներին քլեմփ-փորձարկումներին ներառել գիշերային քաղցածությունից հետո (որպես կանոն՝ 10-12 ժամվա ընթացքում), եւ նրանք պետք է հետազոտության ամբողջ ընթացքում քաղցած մնան: Շաքարային դիաբետով պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է նվազեցնել մինչեւ հետազոտությունը ինսուլինի ներմուծմամբ պայմանավորված փոխադրման էֆեկտները: Տեսականորեն քլեմփ-փորձարկման ընթացքում գլյուկոզայի նպատակային պարունակությանն անհրաժեշտ է հասնել մինչեւ ինսուլինի փորձարարական ներմուծումն առնվազն մեկ ժամվա ընթացքում՝ այդ վերջին մեկ-ամվա ընթացքում առանց գլյուկոզայի ներմուծման: Անհրաժեշտ է ապահովել քլեմփ-մեթոդի եւ ինսուլինի նկատմամբ զգայունության վրա ազդող այնպիսի գործոնների ստանդարտացում, ինչպիսիք ժամանակն է, ֆիզիկական ակտիվությունը, սննդի ընդունումը եւ օրաբաժինը, ալկոհոլից, կոֆեին պարունակող ըմպելիքներից, ծխելուց, պատրաստուկներից, բացառությամբ հետազոտվողների, հրաժարվելը եւ հարակից հիվանդությունների (այդ թվում` վարակները) եւ հոգեբանական սթրեսի բացակայությունն են: Հետազոտական կենտրոնում հարկավոր է թույլ տալ սուբյեկտներին հարմարվել փորձարարական պայմաններին, որպեսզի հասնեն համադրելի մետաբոլիկ կարգավիճակին. նրանք պետք է գտնվեն հանգիստ միջավայրում եւ հետազոտության ամբողջ ընթացքում խուսափեն ֆիզիկական ակտիվությունից: Այդ պահանջները վկայում են ամենափոքր դետալների կարեւորութան մասին:

Առողջ կամավորներին էլեմփ-հետազոտության մեջ ներառելու ժամանակ էնդոգեն ինսուլինի արտադրումը նրանց մոտ կարող է աղավաղել ՖԿ-պարամետրերը եւ (կամ) ՖԴ պարամետրերը: Գոյություն ունեն սպեցիֆիկ մեթոդներ, որոնցով հնարավոր է ինսուլինի որոշ անալոգներ տարբերել էնդոգեն ինսուլիններից: Առկայության դեպքում ցանկալի է օգտագործել այդ մեթոդները: Համարվում է, որ պրանդիալ ինսուլինը գնահատելու նպատակով քլեմփ-հետազոտության ընթացքում ինսուլինի բոլյուսային եղանակով ներմուծումը բավարար աստիճանով կճնշի էնդոգին ինսուլինին: Էնդոգեն ինսուլինի սեկրեցիան, որպես կանոն, կարելի է բավարար աստիճանով ճնշել՝ արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիան պահելով անոթի սուբյեկտների մոտ եղած դրա պարունակությունից ավելի ցածր: Որպես այլընտրանք՝ հնարավոր է գերկարճ կամ կարճ ազդեցությամբ ինսուլինի ներմուծումը` բազային արագության հետագա պահպանմամբ (օրինակ` 0,10-0,15 մԱՄ/րոպ/կգ), սակայն ցույց է տրվել, որ բազալ ինսուլինի լրացուցիչ ինֆուզիան աղավաղում է ՀՉՊ ինսուլինի հետագա գլյուկոդինամիկ պրոֆիլը եւ մեծ չափով հնարավոր է նույնիսկ երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի պատրաստուկների` մեծացնելով հետազոտվող ինսուլինների էֆեկտը: Քլեմփ-հետազոտությունների ընթացքում էնդոգեն ինսուլինի, գլյուկոգոնի եւ աճի հորմոնի առավելագույն ճնշման նպատակով դիմել են սոմատոստատինի ներմուծմանը, սակայն, ցածր տանելիության հետ կապված, խորհուրդ չի տրվում դրա լայն կիրառումը: Բացի այդ, հարկ է նշել, որ սոմատոստատինը նվազեցնում է ինսուլինի կլիրենսը` այդպիսով արհեստականորեն մեծացնելով դրա ազդեցության տեւողությունը: Առողջ կամավորների մասնակցությամբ քլեմփ-հետազոտություններում անհրաժեշտ է միշտ որոշել C-պեպտիդի կոնցենտրացիան` փորձարկման ամբողջ ընթացքում ինսուլինի կոնցենտրացիայի հետ զուգահեռ, էնդոգեն ինսուլինի սեկրեցիայի աստիճանի եւ մշտականության գնահատման նպատակով: Ինսուլինի սեկրեցիայի ճնշման բացակայության դեպքում կարելի է դիմել C-պեպտիդի պարունակության ճշգրտման մեթոդին: Անկախ օգտագործվող մեթոդից՝ փորձարկման համադրելի պայմանների ապահովման նպատակով այն պետք է լինի հիմնավորված եւ նույնը բոլոր քլոմփ-հետազոտություններում:

Քլեմփ-հետազոտություններում ինսուլինն ավելի հաճախ ներմուծում են հետեւյալ դեղաչափերով՝ մարմնի զանգվածի 0,2-0,3 Ամ/կգ գերկարճ եւ կարճ ազդեցությամբ ինսուլիններ, մարմնի զանգվածի 0,3-0,4 Ամ/կգ միջին տեւողությամբ ազդեցություն ունեցող ինսուլիններ եւ մարմնի զանգվածի 0,4-0,6 Ամ/կգ երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլիններ: Ընդգրկույթի վերին սահմանում դեղաչափը, որպես կանոն, տալիս է ավելի հուսալի ՖԴ-պատասխան՝ այդպիսով նվազեցնելով ՖԴ-փոփոխականությունը: Ակնկալվում է, որ հիպերինսուլինեմիայի հասանելի մակարդակը պետք է գտնվի ինսուլինի «դեղաչափ-էֆեկտ» կորի կտրուկ հատվածում, այսինքն` կարելի է ակնկալել բարձր զգայունություն երկու ինսուլինների «ժամանակ-ազդեցություն» պրոֆիլներում պոտենցիալ տարբերությունների բացահայտման ժամանակ: Փոփոխականության նվազեցման նպատակով անհրաժեշտ է ստանդարտացնել ներմուծման տեղն ու տեխնիկան:

Առողջ կամավորների արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիան սովորաբար պահվում է անոթի սուբյելտների մոտ եղած գլյուկոզային պարունակությունից ավելի ցածր (օրինակ՝ 0,3 մմոլ/լ (5 մգ/դլ) կամ 10 տոկոսը) կամ 4,4-5,6 մմոլ/(80-100 մգ/դլ)լ-ով: 1ՏՇԴ-ով պացիենտների արյան մեջ գլյուկոզայի պարունակությունը սովորաբար պահպանվում է 5,6 մմոլ/լ (100 մգ/դլ)-ով: Անհրաժեշտ է նախապես նշել քլեմփ-հետազոտության ընթացքում արյան շաքարի պարունակության մեջ այդ արժեքից թույլատրելի շեղումները: Անհրաժեշտ է խուսափել գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի 3,3 մմոլ/լ (60 մգ/դլ)-ից ցածր նվազեցումից, քանի դա արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի բարձրացման համար կարող է խթանել կոնտրկարգավորիչ հորմոնների (ադրենալինի, գլյուկագոնի, կարտիզոլի, աճի հորմոնի) առանձնացմանը/բաժանմանը եւ հանգեցնի ինսուլինի նկատմամբ զգայունության արագ եւ արտահայտված նվազեցման՝ ազդելով ինսուլինի հետազոտվող պատրաստուկի «ժամանակ-ակտիվություն պրոֆիլի վրա»:

Քլեմփ-հետազոտությունների տեւողությունը որոշելու ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետազոտվող ինսուլինի պատրաստուկի ազդեցության հայտնի տեւողությունը եւ դրա խախտումը դեղաչափից: «Գլյուկոզային մամլակների» ազդեցության տեւողությունը կարող է առաջարկվել որպես ինսուլինի ներմուծման պահից մինչեւ գլյուկոզայի ներմուծման արագության (ԳՆԱ)՝ մինչեւ բազային կամ նախապես սահմանված արժեքի (օրինակ՝ 0,5 մգ/կգ/րոպ), կամ շաքարային դիաբետով պացիենտների մոտ՝ մինչեւ արյան մեջ նախապես սահմանված շեմը գերազանցող՝ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի, օրինակ՝ 8,3 մմոլ/լ (150 մգ/դլ), վերականգնումն ընկած ժամանակ: Քլեմփ-հետազոտության սովորական տեւողությունը կազմում է 8-10 ժամ եւ 10-12 ժամ համապատասխանաբար գերկարճ եւ կարճ ազդեցությամբ ինսուլինների համար: Միջին տեւողությամբ եւ երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի պատրաստուկների համար քլեմփ-հետազոտության առաջարկվող տեւողությունը կազմում է առնվազն 24 ժամ:

Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել քլեմփ-փորձարկման տեւողության ընտրության հիմնավորումը` ուշադրություն դարձնելով ինսուլինի ազդեցության տեւողության վրա ինսուլինի դեղաչափի եւ սոմատոստատինի կիրառման հայտնի ազդեցությունը (եթե կիրառելի է) եւ ինսուլինի կլիրենսում էթնիկ տարբերությունները:

Վերջնակետերը եւ վիճակագրական վերլուծությունը

Ֆարմակոկինետիկա

Որպես գերկարճ եւ կարճ ազդեցությամբ ինսուլինի ուսումնասիրության առաջնային վերջնակետեր հարկավոր է ընտրել AUC(0-t)-ը եւ Cmax-ը, իսկ որպես երկրորդային վերջնակետեր` AUC(0-∞)-ը, մասնակի AUC-ը (համապատասխան ինսուլինի համար հարմար), tmax-ը եւ t½-ը:

Որպես ազդեցության միջին տեւողությամբ ինսուլինի ուսումնասիրության առաջնային վերջնակետեր՝ հարկավոր է ընտրել AUC(0-t)-ը եւ Cmax-ը, իսկ որպես երկրորդային վերջնակետեր` AUC(0-t)-ը, AUC(0-∞)-ը, հարմար մասնակի AUC-ը, tmax-ը եւ t½-ը:

Երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինները, որպես կանոն, ի հայտ են բերում հարթ ՖԿ-պրոֆիլ: Այդ առնչությամբ որոշ դեպքերում Cmax-ի եւ tmax-ի որոշումը ոչ միշտ է հնարավոր եւ կլինիկական տեսանկյունից կարող է անիմաստ լինել: Այդ դեպքերում որպես առաջնային վերջնակետեր հարկավոր է ընտրել AUC(0-τ)-ը, իսկ որպես երկրորդային` մասնակի AUC-ը, օրինակ` AUC(0-τ50 %)-ը եւ AUC(τ50 %-τ)-ը: Հնարավորության դեպքում հարկավոր է որոշել t½-ը: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի նկատմամբ առաջնային ՖԿ վերջնակետերի հարաբերակցության 90 տոկոսանոց վստահելի միջակայքերը պետք է զետեղվեն նախապես ընտրված համարժեքության սահմաններում: Հատուկ թույլատրելի սահմանների՝ կենսաբանական դեղապատրաստուկների համար ամբողջությամբ եւ ինսուլինի համար՝ մասնակի բացակայության դեպքում, այլ հիմնավորման բացակայության դեպքում հարկավոր է ընտրել կենսահամարժեքության ստանդարտ ընդգրկույթ, այսինքն՝ 80-125 տոկոս: Եթե ակնկալվում է բարձր փոփոխականություն, ապա թույլատրելի ընդգրկույթի ընդլայնումը հիմնավորելու նպատակով հարկավոր է օգտվել կրկնակի (ռեպլիկատիվ) բովանդակային պլանից (օրինակ՝ եռափուլ խաչաձեւ հետազոտություն՝ համեմատության պատրաստուկի կրկնակի ներմուծմամբ)՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատված՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոններին համապատասխան:

Ֆարմակոդինամիկա (ՖԴ)

Ժամանակի ընթացքում ԳՆԱ-ի փոփոխությունը բնութագրում է ինսուլինի պատրաստուկի «ժամանակ-ազդեցություն» պրոֆիլը:

Որպես գերկարճ եւ կարճ ազդեցությամբ ինսուլինի ուսումնասիրության առաջնային վերջնակետեր, որպես կանոն, հարկավոր է չափել ԳՆԱ-AUC(0-t)-ը եւ ԳՆԱmax-ը, ԳՆԱ-AUC(0-τ)-ը եւ ԳՆԱmax-ը` ազդեցության միջին տեւողությամբ ինսուլինների համար, եւ ԳՆԱ-AUC(0-τ)-ը` երկարատերկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինների համար: Այլ տեղեկատվական ֆարմակոդինամիկ վերջնակետերին են դասվում մինչեւ ազդեցությունն սկսելու ժամանակը եւ tԳՆԱmax-ը՝ գերկարճ, կարճ եւ միջին տեւողությամբ ազդեցություն ունեցող ինսուլինների համար, եւ մասնակի ԳՆԱAUC-ը (տեղեկատվական՝ համապատասխան ինսուլինի համար):

Եթե բնութագրերի սպառիչ վերլուծական սահմանման եւ նախակլինիկական in vitro փորձարկումների օգնությամբ, ժամանակակից զգայուն ուղղանկյուն մեթոդների օգտագործմամբ հաջողվում է հաստատել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի ֆիզիկաքիմիական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրերի բարձր նույնանմանությունը, ապա ԳՆԱ պարամետրերը կարելի է դասել երկրորդային կետերի շարքին: Այնուամենայնիվ, ՖԴ տվյալները միշտ պետք է հարաբերակցվեն ՖԿ տվյալների հետ:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի առաջնային ՖԴ պարամետրերի հարաբերակցության 95 տոկոսանոց վստահելի միջակայքերը պետք է զետեղվեն նախապես ընտրված համարժեքության սահմաններում: Կրկնակի բովանդակային պլանով հետազոտության անցկացման ժամանակ անհրաժեշտ է նաեւ փաստաթղթավորել ՖԴ վերջնակետերի ներանհատական փոփոխականությունը:

Ինսուլինային քլեմփ-հետազոտության որակը

Քլեմփ-հետազոտության ընթացքում արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի հսկողությունը կարող է առաջացնել մեծ դժվարություններ: Կախված չափումների իրականացման միջակայքերից եւ հետադարձ կապի ալգորիթմից ու փորձանմուշներ վերցնելու եւ գլյուկոզայի ներմուծման ճշգրտմամբ անխուսափելի չափումների ուշացման ու փոփոխության հետագա ուշացման հետեւանքով՝ արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիան, արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի արժեքի ԳՆԱ-ի փոփոխությանն ի պատասխան, չի հարաբերակցվում հստակ ամբողջ արժեքի հետ, այլ տատանվում է դրա շուրջ: Դրա հետ կապված ԳՆԱ-ում առաջանում է վարիացիա («աղմուկ»): Դիմումատուն պետք է ներկայացնի քլեմփ-հետազոտությունների անցկացման որակի գնահատում, օրինակ՝ միջին արժեքների, միջին քառակուսային շեղման եւ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի վարիացիայի գործակցի հաշվարկման ձեւով: Անհրաժեշտ է վերլուծել արդյունքները եւ հնարավորության դեպքում դրանք համեմատել գրականության վեջ նկարագրված արդյունքների հետ: Անհրաժեշտ է նաեւ ներկայացնել առանձին քլեմփ-արդյունքների ցանկ: ԳՆԱmax-ի եւ ժամանակավոր պարամետրերի հաշվարկման նպատակով ԳՆԱ-ի չափման աղմուկը կարելի է նվազեցնել մաթեմատիկական մոդելավորման օգնությամբ: Անհրաժեշտ է նախապես նշել ԳՆԱ-ի ճշգրտման ալգորիթմը եւ հաստատել հարթեցման՝ օգտագործված մեթոդի ճշգրտությունը: Ի հակադրություն դրա՝ տատանումները (ֆլուկտուացիաները) ուժեղ ազդեցություն չեն ունենում ԳՆԱ-AUC-ի վրա, այդ իսկ պատճառով այն կարելի է հաշվարկել ԳՆԱ-ի չափման չհարթված արդյունքների հիման վրա:

Երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի պատրաստուկների ուսումնասիրության առանձնահատկությունները

Երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի պատրաստուկները նախատեսված են «ժամանակ-կոնցենտրացիա» պրոֆիլն ստանալու համար, որով հնարավորինս արտադրվում է ինսուլինի բազալ ֆիզիոլոգիական սեկրեցիան: Շատ հարթ ՖԿ-պրոֆիլի դեպքում Cmax-ի եւ tmax-ի որոշումը (ինսուլինի եւ ԳՆԱ-ի) կարող է լինել անհնարին եւ անիմաստ: Ինսուլինի ազդեցության դանդաղ նվազեցման եւ հատկապես ԳՆԱ-կորի «ծայրամասում» ԳՆԱ-ի անխուսափելի փոփոխականության հետեւանքով երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի ազդեցության տեւողության որոշումը կարող է բարդ լինել, հատկապես առողջ կամավորների մոտ՝ էնդոգեն ինսուլինի աղավաղող ազդեցության հետեւանքով: Դրա հետ կապված՝ երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինների «ժամանակ-ազդեցություն» պրոֆիլի որոշման համար ավելի համապատասխան են 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով պացիենտները:

Մյուս կողմից՝ ինսուլինի պրոֆիլի ծայրամասի/երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի՝ օրինակ օրական մեկ անգամ ներմուծվող, ԳՆԱ-ի համեմատությունը կարող է չունենալ կլինիկական մեծ նշանակություն, քանի որ ինսուլինի մնացորդային պարունակությունը եւ նախորդ ներմուծումից ինսուլինի ազդեցությունը, որպես կանոն, պետք է լինի ոչ մեծ՝ համեմատած ինսուլինի հերթական դեղաչափին էֆեկտի հետ: Այդ պատճառով խորհուրդ է տրվում որպես առաջնային ՖԿ վերջնակետ ընտրել AUC(0-τ)-ը, այլ ոչ թե` AUC(0-t)-ը (սույն գլխի «Վերջնակետեր եւ վիճակագրական վերլուծություն» բաժնին համապատասխան): Դիմումատուի պարտավորությունն է հիմնավորել հետազոտվող պոպուլյացիայի եւ փորձարարական մոդելի ու կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ՖԿ-պրոֆիլների եւ ՖԴ-պրոֆիլների միջեւ էական տարբերությունների (դրանց առկայության դեպքում) բացահայտման համար փորձերի պայմանների ընտրությունը:

Չնայած վերոնշյալ սահմանափակումներին եւ կարճ ազդեցությամբ ինսուլինների հետ համեմատած երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինների ներանհատական բարձրացված փոփոխականությանը՝ հիպերինսուլինեմիկ էուգլիկեմիկ քլեմփ-հետազոտությունը ցույց է տվել իր հաջողակությունը՝ որպես երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինի գրանցված դեղապատրաստուկների ՖԿ-պրոֆիլների եւ ՖԴ-պրոֆիլների համեմատության գործիք:

Միանման ակտիվ դեղագործական սուբստանցիաներ պարունակող տարբեր պատրաստուկներին ներկայացվող պահանջները

Եթե կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկն արտադրողը մշակում է այլ պատրաստուկ (օրինակ՝ կարճ ազդեցությամբ, միջին տեւողությամբ ազդեցություն ունեցող եւ երկֆազ պատրաստուկներ, որոնք պարունակում են միանման ակտիվ դեղագործական սուբստանցիաներ), այդ բոլոր պատրաստուկների համար ՖԴ-տվյալներ չեն պահանջվում: Համեմատության համապատասխան պատրաստուկների նկատմամբ ինսուլինի այդպիսի պատրաստուկների նույնանման արդյունավետությունը հաստատելու համար ընդունելի է հետեւյալ ծրագիրը`

1) ՖԿ-պրոֆիլների եւ ՖԴ-պրոֆիլների նույնանմանության հաստատումը` լուծվող ինսուլինի պատրաստուկների համար.

2) համապատասխան օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նկատմամբ ինսուլինի այդպիսի այլ պատրաստուկների նույնանմանության հաստատումը. Անհրաժեշտ է ներկայացնել ՖԿ հետազոտությունների ընթացքում ստացված բոլոր ՖԴ տվյալները:

Կլինիկական արդյունավետությունը

Չի պահանջվում անցկացնել արդյունավետության առանձին հետազոտություններ, քանի որ այդ հետազոտություններում ուսումնասիրվող վերջնակետերը (սովորաբար դա HbA1-ն է) համարվում են ոչ բավարար զգայուն` երկու ինսուլինների միջեւ կլինիկական տեսանկյունից էական տարբերությունները բացահայտելու համար:

Կլինիկական անվտանգությունը

Հարկավոր է անվտանգության հետազոտություններն անցկացնել իմունոգենության նշանառությամբ: Անվտանգության հետազոտության մեջ պետք է ներառել 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով բավարար թվով պացինետներ: Եթե ներառված է խառը պոպուլյացիա, ապա անհրաժեշտ է ըստ շաքարային դիաբետի տիպի եւ ի սկզբանե գոյություն ունեցող հակաինսուլինային հակամարմինների առկայության ստրատիֆիկացիա: Որպես կանոն, հետազոտությունների մասնակիցներից ստացված տվյալների կուրացումն անիրագործելի է, սակայն հարկավոր է հակաինսուլինային հակամարմինները որոշել առնվազն կույր մեթոդով: Քանի որ ակնկալվում է հակամարմինների բավական վաղ գոյացում, բավական է գոյացման հաճախականության եւ հետազոտվող պատրաստուկի ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինների տիտրների համեմատությանն ուղղված 6-ամսյա հետազոտություն: Ամենավատ իմունոգենությունը հաստատելու նպատակով հետազոտության բարձր հզորության հասնելու անհրաժեշտություն չկա: Այնուամենայնիվ, այդպիսի հետազոտության չափը պետք է միանշանակ բացառի իմունոգենության կլինիկական տեսանկյունից էական բարձրացումը: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել գլիկեմիայի վրա հակաինսուլինային հակամարմինների (դրանց հայտնաբերման դեպքում) պոտենցիալ ազդեցությունը, ինսուլինի պահանջը եւ անվտանգությունը, հատկապես գերզգայունության տեղային եւ համակարգային ռեակցիաները:

Եթե հետազոտության ընթացքում կիրառվում է ֆոնային ինսուլին (օրինակ՝ պարանդալ կամ բազալ գրանցված ինուլին՝ ի լրումն հետազոտվող ինսուլինի), ապա գնահատման փուլի ընթացքում ֆոնային ինսուլինի տեսակի եւ ռեժիմի փոփոխություն չի թույլատրվում: Եթե կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի արտադրողը մշակում է այլ պատրաստուկներ, օրինակ՝ միանման ակտիվ բաղադրիչ պարունակող՝ կարճ, միջին ազդեցությամբ եւ երկֆազ պատրաստուկներ, ապա անվտանգության հետազոտության ժամանակ անհրաժեշտ է ներառել ակնկալվող ավելի շատ իմունոգենային պոտենցիալ ունեցող պատրաստուկ (մեկուսացված կամ այլ պատրաստուկների հետ համակցությամբ): Եթե պատրաստուկը պարունակում է օժանդակ նյութեր, որոնց առնչությամբ բացակայում է կիրառման փորձ կամ այն սահմանափակված է, ապա անհրաժեշտ է գնահատել այդ բաղադրության անվտանգությունը եւ իմունոգենությունը:

Որոշակի դեպքերում թույլատրվում է չանցկացնել իմունոգենության գնահատում նախատեսող` անվտանգության հետգրանցումային հետազոտություն: Պետք է կատարվեն հետեւյալ պայմանները՝ առաջինը`պետք է համոզիչ ձեւով ցուցադրված լինի կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի միջեւ կենսահամանմանությունը` ֆիզիկաքիմիական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրերի սահմանման եւ զգայուն, օրթոգոնալ ժամանակակից վերլուծական մեթոդների օգնությամբ դրանց համեմատության միջոցով, ինչպես նաեւ ֆարմակոկինետին եւ ֆարմակոդինամիկ պրոֆիլների համեմատության միջոցով: Այդ տվյալներն ինքնին բավարար չափով երաշխավորում են, որ կարելի է ակնկալել այն դեղային անցանկալի ռեակցիաների առաջացման միանման հաճախականություն, որոնք միջնորդավորվում են դեղաբանական չափազանց մեծ էֆեկտներով (օրինակ՝ հիպոգլիկեմիա): Երկրորդ` խառնուկների պրոֆիլը եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների օժանդակ նյութերի հատկությունները չպետք է մտավախությունների պատճառ լինեն: Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել անվտանգության (իմունոգենության) հետազոտություն անցկացնելուց հրաժարվելու պատշաճ գիտական հիմնավորում:

6. Դեղազգոնության պլանը

Գրանցման ընթացակարգի շրջանակներում դիմումատուն պետք է ներկայացնի ռիսկերի կառավարման պլանը՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին եւ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան: Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի ռիսկերի կառավարման պլանում անհրաժեշտ է միշտ հաշվի առնել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կիրառմամբ պայմանավորված՝ նույնականացված եւ պոտենցիալ ռիսկերը: Բացի այդ՝ անհրաժեշտ է մանրամասն վերլուծել, թե ինչպես պետք է անվտանգության վերաբերյալ այդ մտավախությունները հաշվի առնվեն հետգրանցումային դիտարկման ընթացքում:

7. Ցուցումների արտարկումը

Ֆիզիկաքիմիական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրերի սահմանման, ֆարմակոկինետիկ եւ (անհրաժեշտության դեպքում) ֆարմակոդինամիկ պրոֆիլների վրա հիմնված կենսահամանմանությունը եւ ենթամաշկային ներմուծման դեպքում անվտանգության վերաբերյալ հարցերի բացակայությունը հաստատելը թույլ է տալիս արտարկում անցկացնել ներերակային ներմուծման վրա (անհրաժեշտության դեպքում) եւ այլ ցուցումների ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների համար գրանցված պացիենտների պոպուլյացիաների վրա:

8. Սահմանումները

Ֆարմակոկինետիկ պարամետրերը՝

AUC(0-t)՝ ներմուծումից հետո եւ մինչեւ քլեմփ-հետազոտության ավարտը t պահին պլազմային կոնցենտրացիա կորի տակ ընկած մակերեսը` ներմուծումից հետո եւ t պահին`մինչեւ քլեմփ-հետազոտության ավարտը.

AUC(0-∞)՝ պլազմային կոնցենտրացիա կորի տակ ընկած մակերեսը՝ մինչեւ անվերջություն արտարկմամբ.

AUC(0-τ) ‑ AUC դոզավորման միջակայքում (համաձայն համեմատության պատրաստուկի ԴԸԲ-ի).

AUC(0-τ50 %) ‑ AUC դոզավորման միջակայքի առաջին կեսին (համաձայն համեմատության պատրաստուկի ԴԸԲ-ի).

AUC(τ50 %-τ) ‑ AUC դոզավորման միջակայքի երկրորդ կեսին (համաձայն համեմատության պատրաստուկի ԴԸԲ-ի).

Cmax` առավելագույն պլազմային կոնցենտրացիան.

tmax` Cmax-ին հասնելու ժամանակը.

t½՝ պլազմայից կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը: Ֆարմակոդինամիկ պարամետրերը՝

ԳՆԱ-AUC(0-t)՝ գլյուկոզայի ներմուծման արագության կորի տակ ընկած մակերեսը՝ ներմուծման պահից սկսած եւ t պահին` մինչեւ քլեմփ-հետազոտության ավարտը.

ԳՆԱ-AUC(0-τ) ‑ AUC դոզավորման միջակայքում. ԳՆԱmax` գլյուկոզայի ներմուծման առավելագույն արագությունը.

tԳՆԱmax` մինչեւ գլյուկոզայի ներմուծման առավելագույն արագությանը հասնելու ժամանակը.

Մինչեւ ազդեցությունն սկսելու ժամանակը՝ ինսուլինը ներմուծելուց հետո այն ժամանակը, երբ գլյուկոզային առաջին ներմուծման ժամանակ առաջանում է էուգլիկեմիայի պահպանման պահանջ, ինսուլինը ներմուծելուց հետո ժամանակը, որի ընթացքում բազալայինի հետ համեմատած՝ ԳՆԱ-ի մեծացումը գերազանցում է նախապես սահմանված հատման շեմը (օրինակ՝ բազալայինից ԳՆԱ-ի 10 կամ 20 տոկոսով մեծացում):

Գլուխ 15.8. Ինտերֆերոն ալֆայի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Ներածություն

Սույն գլխում շարադրված են այն դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակմանը ներկայացվող պահանջները, որոնք պարունակում են ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն α (ԻՆՖ-α) եւ որոնք ներկայացված են գրանցման համար՝ որպես շուկայում արդեն գոյություն ունեցող՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին նման:

Նախակլինիկական տվյալների մասով գլխում ներկայացված են համեմատական ֆարմակոտոքսիկոլոգիական գնահատման վերաբերյալ տեղեկություններ: Կլինիկական տվյալների մասով գլխում քննարկվում են ֆարմակոկինետիկայի, ֆարմակոդինամիկայի, արդյունավետության, անվտանգության համեմատական հետազոտություները, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման պլան:

165 ամինաթթվից կազմված՝ մարդու 2a կամ 2b ինտերֆերոն ալֆայի մոլեկուլները լավ ուսումնասիրված եւ բնութագրված են: Ոչ գլիկոզիլացված մոլեկուլների մոլեկուլային զանգվածը մոտավորապես հավասար է 19 240 Դա-ի: Ինտերֆերոնի մոլեկուլն ունի երկսուլֆիդային երկու կապ. մեկը` ցիստեինի մնացորդների միջեւ` 1 եւ 98 դիրքերում, երկրորդը` ցիստեինի մնացորդների միջեւ՝ 29 եւ 138 դիրքերում: Մոլեկուլի առաջնային կառուցվածքը պարունակում է O-գլիկոզիլացման պոտենցիալ տիրույթներ:

Ռեկոմբինանտ 2a կամ 2b ինտերֆերոն ալֆան (ԻՆՖ-α) խորհուրդ են տրվում տարբեր հիվանդությունների բուժման համար (օրինակ` վարակային հեպատիտ B եւ C, լեյկեմիա, լիմֆոմա, երիկամային էպիթելի բջիջների կարցինոմա եւ բազմակի միելոմա): ԻՆՖ-α-ն կիրառվում է մոնոթերապիայի համար եւ այլ պատրաստուկների հետ համակցությամբ, ինտերֆերոն ալֆայի 2a եւ 2b ենթատեսակներն ունեն կիրառման տարբեր ցուցումներ: Ինտերֆերոն ալֆան կարող է առաջացնել մի քանի ֆարմակոդինամիկ էֆեկտներ. տվյալ էֆեկտների հարաբերական նշանակությունը կիրառման տարբեր ցուցումների դեպքում պարզ չէ: Ընդհանուր առմամբ բուժման այլ մեթոդներով փոխարինման արդյունքում ուռուցքաբանական հիվանդությունների բուժման համար 2a կամ 2b ինտերֆերոն ալֆայի կիրառումն էապես նվազել է:

Կլինիկական էֆեկտի հասնելու համար ԻՆՖ-α-ի կիրառման ժամանակ բուժման դեղաչափը եւ սխեման կարող են էապես տարբերվել՝ կախված հիվանդությունից: Սովորաբար ԻՆՖ-α-ն ներմուծվում է ենթամաշկային եղանակով, սակայն կարող է ներմուծվել միջմկանային եւ ներերակային եղանակներով: Ինտերֆերոն ալֆայով բուժումն ուղեկցվում է այնպիսի անցանկալի ռեակցիաներով, ինչպիսին գրիպանման վիճակը, հոգնածությունը եւ մկանացավն են: Բացի այդ՝ ԻՆՖ-α-ն կարող է առաջացնել հոգեկան գործունեության խանգարումների, հեմատոլոգիական եւ երիկամի խանգարումների հետ կապված անցանկալի ռեակցիաներ:

2a կամ 2b ինտերֆերոն ալֆայով թերապիան կարող է առաջացնել աուտոհակամարմինների արտադրում: ԻՆՖ-α-ի կիրառումը կարող է հանգեցնել այնպիսի իմունամիջնորդավորված վիճակների զարգացմանը, ինչպիսիք վահանաձեւ գեղձի հիվանդությունները, ռեւմատոիդ արթրիտը, սիստեմային կարմիր գայլախտը, նեւրոպաթիաները եւ վասկուլիտներն են:

ԻՆՖ-α պատրաստուկների ներմուծումն ուղեկցվում է չչեզոքացնող եւ չեզոքացնող հակամարմիններով:

2. Կիրառության ոլորտը

Սույն պատրաստուկասպեցիֆիկ գլխում ընդգրկված են ռեկոմբինանտ ԻՆՖ-α պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Մինչեւ կլինիկակական հետազոտություններն սկսելը անցկացվում են համեմատական բնույթ ունեցող նախակլինիկական հետազոտություններ: Նախակլինիկական հետազոտությունների հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինտերֆերոն ալֆայի ֆարմակոտոքսիկոլոգիական հատկությունների տարբերությունների բացահայտումն է, այլ ոչ թե կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի տվյալ հատկությունների բնութագիրը՝ per se։ Ընդ որում, մոտեցման (անցկացման ծրագիրը եւ հետազոտությունների ծավալը) ընտրությունը պետք է ամբողջովին հիմնավորվի նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրում (գրանցման դոսյեի 2.4 մոդուլ)։

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը

In vitro հետազոտություններ

Ֆարմակոդինամիկայի in vitro հետազոտությունն անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության համեմատական գնահատման համար: Անհրաժեշտ է ներկայացնել մի քանի համեմատական բիոթեստեր (օրինակ` ընկալիչների հետ կապման հետազոտություններ, բջիջների կուլտուրայում հակավիրուսային էֆեկտներ, մարդու ուռուցքային բջջային գծերի հակապրոլիֆերատիվ ազդեցություն). այդ արդյունքներից շատերը կարող են ստացվել արդեն իսկ որակի ցուցանիշների ուսումնասիրության եւ գրանցման դոսյեին համապատասխան մոդուլի ձեւավորման ժամանակ: Նմանատիպ հետազոտություններում կիրառվող մեթոդները պետք է լինեն ստանդարտացված եւ վալիդացված` նորմատիվ պահանջներին համապատասխան:

Բջջային համակարգերի վրա հակավիրուսային ազդեցության, հեպատիտ C-ի էքսպրեսիվ վիրուսների ուսումնասիրության ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել սահմանափակումները, քանի որ տվյալ թեստի արդյունքները չեն հարաբերակցվում կլինիկական պատասխանի հետ: Ակտիվության եւ արդյունավետության գնահատման համար հնարավորինս անհրաժեշտ է օգտագործել ստանդարտացված եւ վալիդացված մեթոդիկաներ:

In vivo հետազոտությունը

Կիրառման կլինիկական ցուցումների համադրելիության հաստատման համար կենսանալոգային (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ֆարմակոդինամիկ ակտիվությունը քանակապես համադրվում է in vivo-ին` հետեւյալ մեթոդների (մեթոդիկաների) օգնությամբ`

պատրաստուկի ֆարմակոդինամիկ հատկությունների բնութագրման համար կենդանիների ադեկվատ փորձարարական մոդել (օրինակ՝ ինտերֆերոնի ֆարմակոդինամիկ էֆեկտների մարկերների գնահատման համար, մասնավորապես, շիճուկի մեջ 2´,5´-օլիգոադենիլատսինտետազ ակտիվությունը որոշելու համար):

Եթե հնարավոր է, տվյալ հետազոտությունները կարող են անցկացվել ներքեւում նկարագրված տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների շրջանակներում.

կենդանիների ուռուցքային գործընթացին համապատասխան մոդել (օրինակ՝ մերկ («nude») մկներ՝ մարդու քսենոտրանսպլանտանտ ուռուցքով).

կենդանիների համապատասխան փորձարարական հակավիրուսային մոդել:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Պատրաստուկի մեկ դեղաչափի բազմակի ներմուծման դեպքում պատրաստուկի տոքսիկության ուսումնասիրությունը պետք է ներառի տոքսիկության առնվազն մեկ համեմատական հետազոտության անցկացում` պատրաստուկի կենդանիների համապատասխան տեսակի օգտագործմամբ (օրինակ` սիրիական ոսկեգույն գերմանամկան մոդելի վրա): Հետազոտության տեւողությունը պետք է կազմի 4 շաբաթից ոչ պակաս։

Տոքսիկության հետազոտությունն անցկացվում է` հաշվի առնելով սույն կանոնների 5.3 եւ 15.2 գլուխները: Պատրաստուկի բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության հետազոտությունների շրջանակներում հարկավոր է անցկացնել տոքսիկոկինետիկայի համապատասխան չափումներ, որոնք պետք է ներառեն հակամարմինների մշակման գնահատում (սույն կանոնների 11-րդ գլուխ):

Տեղային տանելիության հետազոտությունը պետք է անցկացվի կենդանու առնվազն մեկ տեսակի վրա: Հնարավորության դեպքում, պատրաստուկի մեկ դեղաչափի բազմակի ներմուծման դեպքում տվյալ հետազոտություններն անցկացվում են տոքսիկության գնահատման շրջանակներում:

Ֆարմակոլոգիական անվտանգության, վերարտադրողականության, մուտագենության եւ քաղցկեղածնության վրա ազդեցության ուսումնասիրությունը չի մտնում մարդկային ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն ալֆա պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող ստանդարտ պահանջների ցանկի մեջ:

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Ֆարմակոկինետիկայի հետազոտությունը

Առողջ կամավորներին ենթամաշկային եւ ներերակային եղանակով պատրաստուկի ներմուծման դեպքում ֆարմակոկինետիկայի ուսումնասիրությունը ներառում է մեկ դեղաչափի համեմատական խաչաձեւ հետազոտություններ: Գնահատման ենթակա առաջնային ֆարմակոկինետիկ պարամետր է AUC-ն, որպես երկրորդային ցուցանիշներ օգտագործվում են T½-ը կամ CL/F-ը: Համարժեքության պարամետրերի սահմանային արժեքները պետք է որոշվեն մինչեւ հետազոտության սկսվելը եւ լինեն պատշաճորեն հիմնավորված:

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը

Իմունիտետի համակարգի հետ ինտերֆերոն ալֆայի փոխներգործության մասին վկայում են հետեւյալ մարկերները` β2-միկրոգլոբուլին, նեոպտերին եւ շիճուկային 2´,5´-օլիգոադենիլատսիտետազների ակտիվություն: Ուսումնասիրվող ցուցանիշների համեմատական գնահատումը հարկավոր է անցկացնել «դեղաչափ-էֆեկտ» կորի աճող գծային հատվածին համապատասխան դեղաչափի համար: Քանի որ տարբեր թերապեւտիկ ցուցումների նկատմամբ այդ էֆեկտների հարաբերական նշանակությունը հայտնի չէ, կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ներմուծումից հետո այդ մարկերների համեմատական համալիր գնահատման ժամանակ կարող է ստացվել լրացուցիչ տեղեկատվություն:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Հետազոտվող նպատակային պոպուլյացիան

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ ինտերֆերոն ալֆան առաջացնում է միմյանց հետ կապ չունեցող մի քանի էֆեկտ: Կլինիկական հետազոտության տվյալ փուլի հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության նմանության (միանմանության) գնահատումն է: Դրան կարելի է հասնել նախկինում բուժում չստացած՝ խրոնիկ հեպատիտ С (HCV)-ով հիվանդների պոպուլյացիայում այդ պատրաստուկների կիրառմամբ հետազոտությունների անցկացման ժամանակ՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան: Հիվանդների այլ նպատակային պոպուլյացիաներն ընտրվում են՝ կախված հետաքրքրող ցուցումներից, որոնց հիման վրա պլանավորվում է արտարկել կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները (սույն գլխի 6-րդ բաժնին համապատասխան):

Հետազոտության բովանդակային պլանը եւ տեւողությունը

Արդյունավետության գնահատումն անցկացվում է ռանդոմիզացված (ընտրանքային) համեմատական հետազոտության ընթացքում, որն անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկներ ստացող հիվանդների զուգահեռ խմբերում՝ առնվազն 48 շաբաթ տեւողությամբ: Եթե պայմանները թույլ են տալիս, ապա արդյունավետության ուսումնասիրությունն անհրաժեշտ է անցկացնել կրկնակի կույր հետազոտության ընթացքում՝ առնվազն նախնական վերլուծության համար բավարար տվյալներ ստանալու համար: Եթե հնարավոր չէ օգտագործել տվյալ բովանդակային պլանը, ապա անհրաժեշտ է հստակ հիմնավորել դա եւ նկարագրել վիճակագրական եզրակացության (bias) հնարավոր սխալների նվազեցման (հեռացման) համար միջոցառումները:

Կլինիկական փորձարկումներ անցկացնելու ժամանակ կիրառման ռեժիմը (դեղաչափեր, ներմուծման եղանակ եւ բուժման սխեմա) պետք է լինի այնպիսին, ինչպիսին նշված է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի մեջ: Կենսահամանման (կենսանման) ինտերֆերոն ալֆա պատրաստուկի կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ դրա կիրառումը պետք է համապատասխանի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի մեջ նշված առաջարկություններին եւ խրոնիկ հեպատիտ C-ի ներկա ստանդարտին:

Պատրաստուկի արդյունավետության ուսումնասիրության ծրագիրը պետք է կազմված լինի այնպես, որ արդյունավետության առաջնային գնահատումն անցկացվի բոլոր հիվանդների մոտ՝ հետազոտության 12-րդ շաբաթում: Նախընտրելի է հետազոտություններն անցկացնել հիվանդների միասեռ պոպուլյացիայում՝ նախեւառաջ ըստ HCV վիրուսի գենոտիպի: Եթե արդյունավետության հետազոտությունն անցկացվում է հիվանդների ոչ միասեռ պոպուլյացիաներում, ապա այն պետք է շերտավորված լինի գենոտիպի հիման վրա:

Արդյունավետության վերջնակետերը

Առաջնային՝ վիրուսոլոգիական պատասխան, որը չափվում է որպես HCV-ՌՆԹ մակարդակով հիվանդների մաս, որը 12-րդ շաբաթում չի որոշվում քանակական ՊՇՌ-ի օգնությամբ: HCV-ՌՆԹ մակարդակի չափման համար օգտագործվող՝ քանակական որոշման ընտրված մեթոդիկան եւ կիրառվող շեմային մեծությունները նույնպես ենթակա են հիմնավորման: Զուգընթաց վերջնակետ կարող է լինել վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցումը 2 log-ի:

Երկրորդային՝ բուժման 4-րդ շաբաթում եւ դրա վերջում վիրուսոլոգիական պատասխան, հաստատուն վիրուսոլոգիական պատասխան (բուժման ավարտից 24 շաբաթ հետո), լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշների՝ ներառյալ տրանսամինազի եւ հիվանդացության մակարդակի փոփոխությունը:

Անվտանգության հետազոտությունը

Անվտանգության համեմատական գնահատումն անցկացվում է բուժման ժամանակահատվածում եւ դրա ավարտից հետո 24 շաբաթվա ընթացքում՝ համեմատական կլինիկական հետազոտության ընթացքում պատրաստուկների կրկնակի դեղաչափ ստացող պացիենտների դիտարկման ձեւով: Փորձարկվողների թիվը պետք է լինի բավարար, որպեսզի հնարավոր լինի անցկացնել անցանկալի երեւույթների պրոֆիլի միանմանության (տարբերության) համեմատական գնահատում՝ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ներմուծմանն ի պատասխան: Բացի անցանկալի երեւույթները հաշվի առնելուց՝ անվտանգության ուսումնասիրությունը ներառում է լաբորատոր ցուցանիշների փոփոխությունների գնահատում: Կենսանալոգային (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների անվտանգության պրոֆիլները հիմնական ոչ ցանկալի ռեակցիաների մասով պետք է նման լինեն (օրինակ՝ գրիպանման ախտանիշներ, մազաթափություն, մկանացավ, լեյկոպենիա, սակավարյունություն եւ թրոմբոցիտոպենիա):

Իմունոգենությունը

Պատրաստուկի իմունոգենության համեմատական գնահատումն (հակամարմինների մակարդակի որոշում) անցկացվում է բուժման ժամանակահատվածում եւ պատրաստուկի կիրառումն ավարտելուց հետո 24 շաբաթվա ընթացքում՝ սույն կանոնների 11 եւ 15.2 գլուխների պահանջներին համապատասխան:

Պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմիններ հայտնաբերելու դեպքում դրանց բնութագրման (օրինակ՝ չեզոքացնող ակտիվության եւ ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն ալֆայի արդյունավետության վրա ազդեցության գնահատում) համար անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություն: Բացի այդ, անհրաժեշտ է գնահատել էնդոգեն ինտերֆերոնների վրա հակամարմինների չեզոքացնող ազդեցության (օրինակ՝ աուտոիմունային հիվանդությունների զարգացում) ցանկացած պոտենցիալ հնարավորություն: Իմունոգենության ցանկացած դրսեւորում ենթակա է մանրամասն ուսումնասիրության հետեւյալ դեպքերում՝

բուժման նկատմամբ պատասխանի բացակայության դեպքում.

առաջնային բուժման նկատմամբ պատասխանի նվազեցման դեպքում.

չկանխատեսված ոչ ցանկալի ռեակցիաների կամ հայտնի իմունային միջնորդավորված ռեակցիաների զարգացման դեպքում:

6. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը

Կլինիկական հետազոտություններում չուսումնասիրված՝ պատրաստուկի այլ ցուցումների վրա անվտանգության եւ արդյունավետության ստացված արդյունքների արտարկումը հնարավոր է այն պայմանով, որ ազդեցության մեխանիզմը եւ (կամ) տվյալ ցուցման համար էֆեկտի իրագործմանը մասնակցող ընկալիչները լինեն այնպիսիք, ինչպիսիք այն ցուցումների համար են, որոնցով արդյունավետության միանմանությունը սահմանվել է կլինիկական հետազոտություններում:

Եթե պլանավորվում է այն ցուցման վրա հետազոտության արդյունքների արտարկում, որի համար ազդեցության մեխանիզմի միանմանությունն ապացուցված չէ, ապա այդպիսի արտարկումը պետք է գրանցման դոսյեում մանրամասն եւ ամբողջությամբ հիմնավորված լինի:

7. Դեղազգոնության պլանը

Պատրաստուկի գրանցման ժամանակ անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանը՝ բժշկական կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների գրանցման եւ փորձարկման կանոններին եւ Հանձնաժողովի կողմից հաստատված՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան։

Հետգրանցումային ժամանակահատվածում հիմնական ուշադրությունը պետք է դարձնել իմունոգենությանը, հազվադեպ հանդիպող եւ (կամ) լուրջ անցանկալի ռեակցիաներին՝ առաջին հերթին պատրաստուկները երկար ժամանակ ընդունող հիվանդների շրջանում: Անվտանգության վերաբերյալ տվյալները պետք է ստացվեն պացիենտների այն խմբերի մոտ, որոնք համապատասխանում են կիրառման հաստատված բոլոր ցուցումներին:

Գլուխ 15.9. Ինտերֆերոն բետայի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ

1. Ներածություն

Սույն գլխում ներկայացված են ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն բետա պարունակող պատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների համար արդեն գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների հետ նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար պահանջները: Նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը նվիրված բաժնում ներկայացված են ինտերֆերոն բետայի ֆարմակոտոքսիկոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրության համար ցուցումները: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ընդգրկված են ինտերֆերոն բետայի ֆարմակոդինամիկ եւ ֆարմակոկինետիկ հատկությունների գնահատման, արդյունավետության եւ անվտանգության ու դեղազգոնության հարցերի համար ցուցումներ:

Ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն բետան (ԻՖՆ-β-1a) գլիկոզիլացված պոլիպեպտիդային շղթա է, որը պարունակում է

166 ամինաթթվային մնացորդ:

Այսօրվա դրությամբ գրանցված ԻՖՆ-β-1a պատրաստուկները միմյանցից տարբերվում են մոլեկուլային կառուցվածքով, ներմուծման եղանակով, թերապեւտիկ դեղաչափերով եւ ցրված սկլերոզի համար ցուցումներով:

Ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն բետան ԻՖՆ-β-1b արտադրվում է ոչ գլիկոզիլացված պոլիպեպտիդային շղթայի տեսքով, որը կազմված է

165 ամինաթթվից եւ չի պարունակում N-ծայրային մետիոնին, ունի

17 վիճակում ամինաթթվային փոխարինիչ եւ ներմուծվում է ենթամաշկային եղանակով:

Ռեկոմբինանտ ԻՖՆ-β պարունակող դեղապատրաստուկները սովորաբար կիրառվում են ցրված սկլերոզի պարբերաբար կրկնվող ձեւով պացիենտների մոտ՝ ներառյալ այն մարդիկ, որոնց մոտ մեկ աղազրկող (դեմիելինացնող) դեպքից հետո բարձր է ցրված սկլերոզի զարգացման ռիսկը: ԻՖՆ-β-ն պատկանում է ինտերֆերոնների I ընտանիքին, որոնք փոխներգործում են IFNAR ընկալիչի հետ՝ սկսելով հարյուրավոր գեների տրանսկրիպցիա:

Ցրված սկլերոզի դեպքում ԻՆՖ-β-ի ազդեցության մեխանիզմը մինչեւ վերջ ուսումնասիրված չէ: Ենթադրվում է, որ ԻՆՖ-β-ն ազդում է որպես իմունոմոդուլյատոր՝ խախտելով Т-բջիջների ակտիվացումը մի քանի ճանապարհներով, որոնք կարող են իրենց մեջ ներառել II տիպի մոլեկուլների էքսպրեսիայի ճնշումը, Th1 սեկրեցիայի ճնշումը բորբոքային ցիտոկինների լիմֆոցիտներով, ինչը բորբոքային ցիտոկինների լիմֆոցիտներով խթանում է Th2 սեկրեցիան եւ ակտիվացնում է սուպրեսոր Т-բջիջները, ինչպես նաեւ խոչընդոտում է հեմատոէնցեֆալիկ պատնեշի քայքայումը եւ Т-լիմֆոցիտների ներթափանցումը կենտրոնական նյարդային համակարգ:

Ռեկոմբինանտ ԻՖՆ-β-ի կիրառումը ռեցիդիվ ցրված սկլերոզի ժամանակ տալիս է չափավոր էֆեկտ եւ նվազեցնում է սրացման հաճախականությունը՝ պլացեբոյի հետ համեմատած միայն 30 տոկոսով, իսկ հաշմանդամության զարգացման վրա պատրաստուկի ազդեցության վերաբերյալ տվյալները հակասական են:

ԻՖՆ-β բոլոր պատրաստուկներն առաջացնում են նման անցանկալի ռեակցիաներ, որոնք կարող են ազդել բուժման նկատմամբ պացիենտի տրամադրվածության վրա: Առավել հաճախ հանդիպող անցանկալի ռեակցիաներ են գրիպանման հետեւյալ ախտանիշները՝ տենդ, դող, հոդացավ, տկարություն, քրտնոտություն, գլխացավ եւ մկանացավ: ԻՖՆ-β պատրաստուկների ենթամաշկային ներմուծման դեպքում ներմուծման տեղում հաճախ հանդիպում են ռեակցիաներ, լյարդի եւ լեյկոցիտների առանց ախտանիշի խախտումներ: Ավելի քիչ տարածված անցանկալի ռեակցիաներ են դեպրեսիան եւ աուտոիմունային խախտումները, որոնք դրսեւորվում են վահանաձեւ գեղձի կամ լյարդի ֆունկցիայի խախտմամբ: ԻՖՆ-β բոլոր պատրաստուկներն առաջացնում են հակամարմինների, հատկապես չեզոքացնող հակամարմինների արտադրում: Պատրաստուկների նկատմամբ հակամարմինների արտադրումը փոփոխվում է լայն սահմաններում. կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ սահմանվել է, որ ամեն շաբաթ ԻՖՆ-β-1α-ի միջմկանային եղանակով ներմուծման դեպքում հակամարմինները հանդիպում են դեպքերի 5 տոկոսի դեպքում, իսկ յուրաքանչյուր օրը մեկ ԻՖՆ-β-1b-ի ենթամաշկային եղանակով ներմուծման դեպքում՝ դեպքերի 45 տոկոսի դեպքում:

Շատ դեպքերում հակամարմիններն առաջանում են բուժման առաջին տարվա ընթացքում, սակայն դրանք բուժման արդյունավետության վրա կարող են ազդեցություն ունենալ 18-24 ամսվա բուժումից հետո:

2. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկներին բնորոշ սույն գլխում ընդգրկված են ԻՆՖ-β պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Փաստաթղթի հիմնական տեքստը

4.1. Նախակլինիկական հետազոտությունները:

Նախակլինիկական հետազոտությունների պլանավորման ժամանակ կենսանալոգային (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների գնահատման համար հարկավոր է կիրառել քայլ առ քայլ մոտեցում:

Նախակլինիկական հետազոտությունները պետք է անցկացվեն նախքան կլինիկական հետազոտություններն սկսելը: In vitro հետազոտությունները պետք է կիրառվեն առաջին հերթին. դրանց արդյունքներով պետք է եզրակացություն արվի այն մասին, թե ինչ in vivo hետազոտություններ են պահանջվում (եթե պահանջվում են): Ընդունված մոտեցումը պետք է ամբողջությամբ հիմնավորված լինի նախակլինիկական ընդհանուր նկարագրության մեջ (գրանցման դոսյեի 2.4 մոդուլ):

In vitro հետազոտություններ

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի կենսաբանական ակտիվության տարբերությունները բացահայտելու համար անհրաժեշտ է բիոթեստերի շարքում (օրինակ` ընկալիչի հետ կապվելու ունակության հետազոտություն, հակավիրուսային, պատրաստուկի հակապրոլիֆերատիվ եւ իմունոմոդուլացնող ազդեցության ուսումնասիրություն) անցկացնել պատրաստուկների սպեցիֆիկ ակտիվության համեմատական գնահատում: Տվյալ ցուցանիշներից մի քանիսը կարող են ստացվել պատրաստուկների որակի գնահատման գործընթացում (ԻՖՆ-β-1α պատրաստուկների համար՝ Միության դեղագրքի համապատասխան հոդված):

Նախակլինիկական հետազոտություններն ունեն համեմատական բնույթ. պետք է ունենան բավականաչափ զգայունություն՝ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նկատմամբ պատասխան ռեակցիաների միջեւ տարբերությունները բացահայտելու համար, եւ չպետք է գնահատեն միայն պատասխանը որպես այդպիսին:

Դրանք պետք է անցկացվեն պատրաստուկի ներկայացուցչական սերիայի բավարար թվով, որը պլանավորվում է օգտագործել կլինիկակակ հետազոտություններում:

Ամեն տեղ, որտեղ հնարավոր է, վերլուծական մեթոդները պետք է լինեն սատնդարտացված եւ վալիդացված` գործող նորմատիվ պահանջներին համապատասխան (օրինակ` բջիջների կուլտուրայում հակավիրուսային ազդեցության գնահատում` Միության դեղագրքի համաձայն):

In vivo հետազոտություններ

Որպես կանոն, կենդանիների վրա փորձարարական հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում:

Եթե որակի եւ (կամ) իրականացված in vitro բիոթեստերի (ֆարմակոլոգիական հետազոտությունների) արդյունքներով կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նմանությունը վերջնականապես սահմանել չի հաջողվում, անհրաժեշտ է լրացուցիչ փորձարարական հետազոտությունների անցկացում:

In vivo հետազոտության ծրագիրը պետք է մշակված լինի հատուկ բացահայտված տարբերությունների գնահատման համար եւ կարող է իր մեջ ներառել ֆարմակոլոգիական հատկությունների եւ (կամ) տոքսիկության ուսումնասիրություն` կենդանիների համապատասխան տեսակներին բազմակի ներմուծման դեպքում:

Կենդանիների համապատասխան տեսակների օգտագործմամբ հետագա հետազոտությունները հարկավոր է անցկացնել այն դեպքում, երբ ենթադրվում է, որ դրանք թույլ կտան ստանալ լրացուցիչ տեղեկատվություն:

4.2. Կլինիկական հետազոտությունները:

Կլինիկական համեմատական հետազոտությունն անցկացվում է փուլերով՝ սկսելով ֆարմակոկինետիկայի ու ֆարմակոդինամիկայի ուսումնասիրությամբ եւ շարունակելով արդյունավետության ու անվտանգության գնահատմամբ:

Ֆարմակոկինետիկայի հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների համեմատական ուսումնասիրությունն անցկացվում է խաչաձեւ հետազոտության ընթացքում պատրաստուկի ներմուծման ցանկացած եղանակի համար: Ֆարմակոկինետիկայի ուսումնասիրության համար օպտիմալ պոպուլյացիա են առողջ կամավորները: Պատրաստուկի դեղաչափը պետք է ընտրված լինի այնպես, որ «դեղաչափ-էֆեկտ» կորի սկզբնական գծային հատվածում թույլատրվի համեմատության անցկացումը: Եթե բացակայում է օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի վերաբերյալ ամբողջական տեղեկատվությունը, ապա նախընտրելի է ուսումնասիրել պատրաստուկի 1-ից ավելի դեղաչափեր: Ֆարմակոկինետիկ հատկությունների գնահատման ժամանակ անհրաժեշտ է պատրաստուկի ներմուծման ռեժիմի ընտրության հիմնավորում՝ մեկանգամյա կամ բազմակի ներմուծում (օրինակ՝ շաբաթական 3 անգամ): Նախընտրելի է մեկանգամյա ներմուծման օգտագործումը՝ պայմանով, որ ֆարմակոկինետիկայի մեթոդները բավականաչափ զգայուն են, որպեսզի բնութագրեն ամբողջական ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլը: Չնայած նրան, որ ԻՖՆ-β-ն մի քանի անգամ ներմուծելուց հետո ֆարմակոկինետիկայի ուսումնասիրության ժամանակ համամարմինների արտադրում չի ենթադրվում, պատրաստուկի ներմուծման յուրաքանչյուր կուրսից առաջ եւ հետո անհրաժեշտ է հակամարմինների, ֆարմակոկինետիկ պրոֆիլի հետ ցանկացած հնարավոր անհամապատասխանության որոշում:

Թերապեւտիկ դեղաչափերով ԻՖՆ-β-ի ներմուծումից հետո շիճուկի մեջ դրա կոնցենտրացիան շատ ցածր է եւ դրա չափումը տեխնիկապես բարդ է: Հաշվի առնելով դա՝ կարելի է օգտագործել բջիջների վրա միքսովիրուսների (MxA) նկատմամբ դիմադրողականության А սպիտակուցի որոշման մեթոդը, որը թույլ է տալիս արյան շիճուկի նմուշներում քանակապես բնութագրել ԻՖՆ-β-ի կենսաբանական ակտիվությունը, եւ իմունաֆերմենտային անալիզի մեթոդով ԻՖՆ--ի որոշումը: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հիմնավորել հետազոտության մեթոդի ընտրության ռացիոնալությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների համեմատական գնահատումն անցկացվում է AUC, Cmax եւ T½ կամ Cl/F ցուցանիշների հիման վրա: Համարժեքության սահմանը պետք է լինի նախապես որոշված եւ համապատասխան ձեւով հիմնավորված՝ հատկապես հաշվի առնելով համապատասխան ֆարմակոկինետիկ պարամետրերի բարձր փոփոխականությունը: Պլանավորման ժամանակ հետազոտության արձանագրության մեջ կարելի է ներառել հետազոտության անցկացման երկփուլի սխեմա՝ պայմանով, որ անալիզներից յուրաքանչյուրի համար նշանակության ճշգրտված մակարդակներն օգտագործվեն Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոններին համապատասխան:

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը

Ֆարմակոկինետիկայի համեմատական հետազոտությունների շրջանակներում ֆարմակոդինամիկայի գնահատումը օպտիմալ է: Ներկայումս սահմանված չէ կենսաբանական մարկեր, որը կապված է ցրված սկլերոզի ընթացքում ԻՖՆ-β-ի ազդեցության հետ: Սակայն լավ են նկարագրված ԻՖՆ-β-ի կենսաբանական ակտիվության մարկերները, որոնք կարելի է օգտագործել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանության (միանմանության) համակողմանի համեմատական գնահատման համար (այսպես կոչված՝ մոտեցում «մատնահետքերի» հիման վրա): Ներկայումս I տիպի ինտերֆերոնների կենսաբանական ակտիվության առավել զգայուն մարկեր է միքսովիրուսների (MxA) նկատմամբ դիմադրողականության А սպիտակուցը, որը կարելի է գնահատել արյան մեջ այնպես, ինչպես հենց սպիտակուցը եւ դրա մՌՆԹ-ն: Բացի տվյալ մարկերից՝ ԻՖՆ-β-ի ֆարմակոդինամիկ հատկությունները բնութագրող ցուցանիշների շարքին է դասվում նեոպտերինը, որը թույլ է տալիս գնահատել «դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածությունը, ինչպես նաեւ ԻՖՆ-β-ի ֆարմակոդինամիկայի գնահատման համար կարող են օգտագործվել շիճուկային 2´,5´-օլիգոադենիլատսիտետազների ակտիվությունը, ինտերլեյկին-10-ի եւ ապոպտոզ հարուցող TNF-ի նման լիգանդի (TRAIL) մակարդակը:

Ցրված սկլերոզի դեպքում դեմիներալիզացիայի օջախների մոնիթորինգի տեղեկատվական մեթոդ է մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան (МРТ): МРТ-ի ցուցանիշները կապված են կլինիկական հիվանդությունների հետ (օրինակ՝ գադոլինիում կուտակող Т1 շրջանները վկայում են վնասման մասին, իսկ նոր կամ կրկնվող Т2 շրջանները՝ վնասման օջախների կամ ռեցիդիվների մեծացման մասին):

Արդյունավետության հետազոտությունը

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ անհրաժեշտ է ցույց տալ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նման (միանման) արդյունավետությունը ռանդոմիզացված (ընտրանքային), զուգահեռ, նախընտրելի է կրկնակի կույր, բավարար վիճակագրական հզորությամբ կլինիկական հետազոտության ընթացքում: Եթե տեխնիկապես հնարավոր չէ կուրացում իրականացնել, ապա անհրաժեշտ է ձեռնարկել լրացուցիչ միջոցներ՝ արդյունքների գնահատման ժամանակ սխալից խուսափելու նպատակով: Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի ներմուծման եղանակը պետք է համապատասխանի օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ընդհանուր բնութագրի մեջ նշված եղանակին:

Պատրաստուկի առաջնային արդյունավետության ընդունվող ցուցանիշը, որը ցրված սկլերոզի ընթացքը մոդիֆիկացնում է պարբերաբար կրկնվող ձեւի, դեղապատրաստուկների բազային կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված՝ հիվանդության ռեցիդիվների թիվն է, որը պարունակում է ռեկոմբինանտ ԻՖՆ-β-1a. Չնայած նրան, որ տվյալ ցուցանիշն արդյունավետության գնահատման համար առավել նախընտրելի է, այն անհրաժեշտ չէ կենսանմանության հետազոտության կոնտեքստում, քանի որ այդ հետազոտությունն ուղղված է ցույց տալու կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների համադրելի կլինիկական ազդեցությունը, որն այնուհետեւ թույլ կտա արտարկել օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի օգուտ-ռիսկ ցուցանիշը: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար բավարար է օգտագործել [մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիայի] (МРТ) վնասումները, որոնք առաջանում են ցրված սկլերոզի ժամանակ՝ տատանման ձեւով (տե՛ս ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը): Դրա հետ մեկտեղ, այնպիսի կլինիկական էֆեկտները, ինչպիսին ռեցիդիվների թիվը կամ առանց ռեցիդիվների պացիենտների տոկոսն են, պետք է օգտագործել որպես երկրորդային վերջնակետեր` МРТ արդյունքների պահպանման համար:

Համարժեքության հետազոտության բովանդակային պլանը պետք է ապահովի դրա բավարար զգայունությունը, այսինքն՝ հետազոտության բովանդակային պլանի, մասնակիցների, տեւողության եւ МРТ վերջնակետերի ընտրությունը պետք է հնարավոր դարձնի կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների տարբերությունների բացահայտումը, եթե փաստացիորեն այդպիսի տարբերություններ գոյություն ունեն: Հետազոտության բովանդակային պլանի մասով վերլուծության զգայունությունը կարելի է ապացուցել կարճ ժամանակահատվածում (օրինակ՝ 4 ամիս) 3 խմբերի մասնակցությամբ՝ ներառյալ պլացեբոյի խումբը, այնպիսի հետազոտություն անցկացնելով, որը բավարար կլինի պլացեբոյի նկատմամբ ինչպես կենսահամանման (կենսանման), այնպես էլ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների առավելությունը ցույց տալու համար՝ օգտագործելով МРТ-ի վերջնակետը: Հետագայում այն պացիենտները, որոնք ստացել են պլացեբո, պետք է բաշխված լինեն այն հիվանդների խմբերում, որոնք ստանում են կենսահամանման (կենսանման) կամ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկ:

Այլընտրանքային սխեման կարող է իր մեջ ներառել 3 խմբերում իրականացվող հետազոտություն, որի ընթացքում պետք է օգտագործվեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկ (1-ին) խումբ եւ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկ՝ 2 դոզավորմամբ (2-րդ խումբ): Ընդ որում, ենթադրվում է, որ МРТ ցուցանիշների տարբերությունները եւ կլինիկական արդյունքները պետք է դիտարկվեն 12 ամսվա ընթացքում: Եթե պատրաստուկի տարբեր դեղաչափերի օգտագործման դեպքում չնշվի МРТ ցուցանիշների տարբերությունները, ապա ստացված արդյունքները կասկածի տակ կդնեն հետազոտության տվյալ բովանդակային պլանի զգայունությունը:

Անկախ ծրագրից` հետազոտության տեւողությունը պետք է լինի բավարար, որպեսզի МРТ ցուցանիշներով եւ կլինիկական արդյունքներով անցկացվի արդյունավետության համեմատական գնահատում, այսինքն` 12 ամսից ոչ պակաս:

Անհրաժետ է ընտրել պացիենտների առավել զգայուն պոպուլյացիա, որը թույլ կտա վերհանել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները: Դա պետք է լինի հիվանդների միասեռ ընտրանք՝ հաստատված «ռեցիդիվ-պարբերաբար կրկնվող ցրված սկլերոզով», ռեցիդիվների եւ (կամ) МРТ այն տվյալների հաճախականության ցուցանիշներով գործընթացի ակտիվությամբ, որոնք թույլ կտան գնահատել МРТ ցուցանիշների արագ փոփոխությունները:

МРТ ցուցանիշների փոփոխություններն ընդունելի առաջնային վերջնակետեր են կենսանալոգային (կենսանման) պատրաստուկի համեմատության շրջանակներում, եթե դրանք կլինիկական արդյունքներով կապված են ռեցիդիվների հետ: Ստացված կլինիկական տեսանկյունից էական արդյունքների համար համարժեքության ֆորմալ փորձարկում չի պահանջվում. դրանք պետք է հաստատեն այն էֆեկտի տենդենցը, որը նույնանման է MPT-ի ընթացքում բացահայտված ցուցանիշների փոփոխության դեպքում դիտարկվող էֆեկտին: Ընդ որում, հարկավոր է հստակ որոշել եւ տարանջատել ռեցիդիվը պսեւդոսրացումից: Հետազոտության գործընթացում անհրաժեշտ է անցկացնել МРТ կրկնակի հետազոտություններ: Ընդ որում, անհրաժեշտ է ձեռնարկել բոլոր միջոցները` չափումների բարձր որակ եւ առավելագույն հուսալիություն ապահովելու համար: МРТ արդյունքները պետք է լինեն կուրացված եւ գնահատված (վերծանված) մեկ կենտրոնում (կենտրոնացած): МРТ-ի օգտագործման դեպքում արդյունավետության առավել զգայուն չափանիշները hամակցված եզակի ակտիվ օջախներ են (որոնք որոշվում են որպես գադոլինիում կուտակող՝ նոր Т1-կախույթային օջախներ, եւ նոր (մեծացող) Т2-կախույթային օջախներ՝ առանց դրանց առանձին հաշվարկման) եւ պետք է հաշվարկվեն բոլոր հետազոտությունների ժամանակ: Ընդ որում, կարող է պահանջվել պատկերների շարքի (սկանոգրամաների) կումուլյատիվ գնահատում: Բավարար հիմնավորում ներկայացնելու դեպքում, որպես առաջնային վերջնակետ, թույլատրվում է օգտագործել МРТ-ի այլ ցուցանիշներ:

МРТ-ի առաջնային վերջնակետի համար համարժեքության սահմանները պետք է լինեն նախապես սահմանված եւ բավարար չափով հիմնավորված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների համար МРТ-ի տվյալների հիման վրա՝ պլացեբոյի հետ համեմատած, կամ եթե դրանք հասանելի չեն, ըստ ԻՆՖ-β-ի, այլ տվյալների արտարկման հիման վրա: Հարկ է նշել, որ այդ տվյալներն անհրաժեշտ են հետազոտության պլանավորման փուլում, սակայն չեն պահանջվում դրա արդյունքների մեկնաբանման ժամանակ, քանի որ հետազոտության գործընթացում անհրաժեշտ է անցկացնել զգայունության վերլուծություն: Հարկավոր է հատուկ ուշադրություն դարձնել հետազոտությունից դուրս գալու չափանիշներին, հետազոտություններից ժամանակից շուտ դուրս եկող պացիենտների թվին եւ բացակայող տվյալների կառավարման միջոցին (դրանց մշակման մեթոդներին):

Անվտանգության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի անվտանգության հետազոտությունը կարող է անցկացվել համեմատական արդյունավետության ուսումնասիրության շրջանակներում եւ բավարար է առավել հաճախ հանդիպող անցանկալի ռեակցիաների հետազոտության եւ այդպիսի ռեակցիաների համար մինչեւ պատրաստուկը շուկա բաց թողնելը անվտանգության վերաբերյալ տվյալների բազայի ձեւավորման համար, սակայն հարմար է ավելի հազվադեպ հանդիպող անցանկալի ռեակցիաների համար, որոնք պետք է գնահատել պատրաստուկը շուկա բաց թողնելուց հետո:

Հաշվի առնելով, որ ԻՆՖ-β բոլոր պատրաստուկները իմունոգեն են, կլինիկական հետազոտության անցկացման ժամանակ անցկացվում է պատրաստուկի իմունոգենության գնահատում՝ սույն կանոնների 11-րդ գլխի հիման վրա: Այդպիսի գնահատման հիմնական նպատակը որոշակի ժամանակահատվածում կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների իմունոգենության համեմատումն է, քանի որ հակամարմինների բնութագիրը եւ դրանց ի հայտ գալու հետեւանքները աֆինության փոփոխության եւ (կամ) էպիտոպի փոփոխության արդյունքում ժամանակի ընթացքում կարող են փոխվել: Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի գրանցման համար անհրաժեշտ է ներկայացնել նվազագույնը 12 ամսվա ընթացքում անցկացվող՝ իմունոգենության ուսումնասիրության տվյալները: Իմունոգենության հետագա գնահատումն անցկացվում է հետգրանցումային ժամանակահատվածում՝ նվազագույնը 6 ամսվա ընթացքում: Բուժման ժամանակ հակամարմինների առաջացման դինամիկայի համադրելիության գնահատման համար անհրաժեշտ է որոշել փորձանմուշների ընտրության ռազմավարությունը, որն իր մեջ ներառում է հետազոտության սկզբում եւ խիստ սահմանված կանոնավոր ընդմիջումներով (օրինակ՝ բուժման սկզբում յուրաքանչյուր ամիս (առաջին 3 ամիսը), իսկ այնուհետեւ՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ) շիճուկի ընտրությունը:

Իմունոգենության գնահատման պարտադիր պայման է բոլոր հակամարմինների վերհանման եւ բնութագրման համար բարձր զգայունությամբ վալիդացված մեթոդիկաների օգտագործումը (հակամարմինների դասի, ենթադասի եւ հատկությունների որոշում): Անհրաժեշտ է օգտագործել որոշակի էպիտոպների (հակածնային դետերմինանտների) սպեցիֆիկ քողարկում չթույլատրող մոտեցումներ, որպեսզի կանխվի կեղծ բացասական արդյունքների ստացումը: Հիվանդի շիճուկի մեջ ԻՆՖ-β-ի նկատմամբ հակամարմինների վերհանման ժամանակ անհրաժեշտ է գնահատել տվյալ հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը եւ խաչաձեւ ռեակտիվությունը: Անհրաժեշտ է օգտագործել MxA սպիտակուցի նկատմամբ չեզոքացնող հակամարմինների առկայության ստանդարտացված թեստ կամ այդ թեստի առնչությամբ վալիդացված չեզոքացնող հակամարմինների որոշման մեթոդ:

Պետք է նկարագրված լինի վերլուծության զգայունությունը որոշելու համար օգտագործվող մոտեցումը (օրինակ՝ տարբեր սահմանների օգտագործման դեպքում), ընդ որում, տիտրերի տվյալ սահմանումները պետք է ներկայացված լինեն յուրաքանչյուր ժամանակավոր ընդմիջման եւ հիվանդների յուրաքանչյուր հետազոտվող խմբի համար: Բացի այդ, նախապես սահմանված չափանիշների հիման վրա հիվանդները պետք է բաժանված լինեն խմբերի՝ կախված իմունային ռեակցիայի զարգացման ժամանակից: Օրինակ՝ ըստ հակամարմինների մակարդակի եւ հատկությունների՝ հիվանդները կարող են բաժանված լինել «բացասական» (նախապես որոշված ցածր եւ բարձր բաժանումներին կամ տիտրներին համապատասխան բուժում անցկացնելուց հետո բոլոր փորձանմուշների մոտ բացասական պատասխան) եւ «դրական» խմբերի, որոնք կարող են բաժանվել «տրանզիտորային-դրական» (բուժումն անցկացնելուց հետո դրական 1 կամ ավելի փորձանմուշներ ուղեկցվում են բացասական փորձանմուշներով՝ փորձանմուշների ընտրության առնվազն 2 կետում) կամ «միշտ դրական» (բուժումից հետո միշտ դրական 2 կամ ավելի փորձանմուշ): МРТ-ի նկատմամբ ակտիվությունը եւ կլինիկական ռեցիդիվները պետք է լինեն համեմատելի այդ կատեգորիաների միջեւ՝ ինչպես կենսահամանման (կենսանման), այնպես էլ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների համար: Կլինիկական արդյունքների վրա չեզոքացնող հակամարմինների ազդեցությունը կարելի է սահմանել միայն թերապիայի օրվանից 12 ամիս անց, այդ պատճառով այն պետք է գնահատել նաեւ պատրաստուկի գրանցումից հետո՝ ռիսկերի կառավարման պլանի շրջանակներում:

Ենթադրվում է, որ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների իմունային պատասխանները պետք է լինեն նման (նույնանման)՝ ըստ հակամարմինների տիտրերի զարգացման եւ մակարդակի (չեզոքացնող կամ ոչ չեզոքացնող) ու արդյունավետության վրա դրանց ազդեցության: Չնայած նրան, որ պատրաստուկների արդյունավետության վրա կապող (չչեզոքացնող) հակամարմինների ազդեցությունը մինչեւ վերջ հայտնի չէ՝ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի (օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի վերաբերյալ) ներմուծման ժամանակ տվյալ հակամարմինների առաջացումը թույլ չի տալիս մշակվող պատրաստուկը դիտարկել որպես կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկ: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի հետ համեմատած կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի ավելի ցածր իմունոգենության վերհանումն անհրաժեշտ է հիմնավորել: Ընդ որում, պատրաստուկը կարող է դիտարկվել որպես կենսահամանման (կենսանման)՝ պայմանով, որ դրա արդյունավետությունը համադրելի է պացիենտների տարբեր կատեգորիաների մոտ՝ համաձայն իրենց իմունային պատասխանի (ինչպես նախապես որոշվել է), եւ մնացած բոլոր ներկայացված տվյալները (որակի գնահատում, նախակլինիկական հետազոտություններ, ֆարմակոկինետիկայի, ֆարմակոդինամիկայի եւ անվտանգության ուսումնասիրություն) հաստատում են կենսանմանությունը:

4.3. Դեղազգոնությունը

Պատրաստուկի գրանցման ժամանակ անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանի գրանցման դոսյեի 1-ին պլանը՝ բժշկական կիրառման համար նախատեսված դեղապատրաստուկների գրանցման եւ փորձարկման ու դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան, որի մեջ պետք է ներկայացված լինեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների օգտագործման հետ կապված՝ բացահայտված ու պոտենցիալ ռիսկերը, եւ դրա համար հաստատված ցուցումների դեպքում անվտանգությունը՝ հիմնվելով արտարկման վրա: Ռիսկերի կառավարման պլանը պետք է գնահատի հազվադեպ դեպքերը (աուտոիմունային խանգարոմ, անցանկալի ռեակցիաներ եւ հատկապես այնպիսիք, ինչպիսիք հեպատոտոքսիկությունը եւ դեպրեսիան են, անցանկալի իմունոգենության պոտենցիալ էֆեկտներ եւ բացակայող կարեւոր տվյալներ, օրինակ՝ անվտանգությունը հղիության ժամանակ (ԻՆՖ-β պատրաստուկների համար հղիության ժամանակ կիրառման առանձնահատկությունների ցուցումը պարտադիր է)): Այդ դեպքերը կարելի է կառավարել ընթացիկ դեղազգոնության օգնությամբ, որը հաստատվել է հետգրանցումային հետազոտությունների ընդլայնմամբ (հատկապես իմունոգենության հետ կապված, ինչպես նշվել է նախկինում), հատուկ դիտարկման հետազոտությամբ կամ ներառվելով առկա ռեեստրում:

4.4. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը։

Ցրված սկլերոզի հաստատված պարբերական կրկնվող-ռեցեսիվ ձեւի բուժման ժամանակ ստացված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար նշված այլ ցուցումներով կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության կլինիկական հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը հնարավոր է նմանության (նույնանմանության) ուսումնասիրության ժամանակ ստացված ապացույցների ամբողջականության հիման վրա:

Գլուխ 15.10. Սոմատոտրոպային հորմոնի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Ներածություն

Սույն գլխով լրացվում է սույն կանոնների 15.2 գլուխը եւ սահմանվում են այն դեղապատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները, որոնք պարունակում են սոմատոտրոպին եւ հայտագրված են որպես շուկայում արդեն ներկայացված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկին կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկներ:

Նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը նվիրված բաժնում ներկայացված են պատրաստուկների ֆարմակոտոքսիկոլոգիական հատկությունների գնահատման համար առաջարկությունները։ Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժինը պարունակում է որպես ազդող նյութ ֆոլիկուլ խթանող մարդու ռեկոմբինանտ հորմոն պարունակող երկու պատրաստուկների միջեւ նմանության (միանմանության) ցուցադրման, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման հատուկ միջոցների վերաբերյալ ցուցումներ։ Ներկայացված են նաեւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար հաստատված այլ ցուցումների վրա կլինիկական տվյալների արտարկման համար չափանիշները:

Մարդու աճի նոր ռեկոմբինանտ հորմոնի (սոմատոտրոպինի) գրանցման դոսյեն, որը հայտագրված է որպես շուկայում արդեն ներկայացված նմանատիպ դեղապատրաստուկ, պետք է պարունակի Միությունում արդեն գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի հետ նոր դիտարկվող պատրաստուկի համադրելիության ապացույցները:

Սոմատոտրոպինն արտադրվում է հիպոֆիզի առաջնային բիլթի բջիջներով եւ ամինաթթվային ոչ գլիկոզիլացված շղթա է, որը բաղկացած է 191 ամինաթթվից 22 կԴա մոլեկուլային զանգվածով: Կլինիկական պրակտիկայում կիրառվում է մարդու աճի ռեկոմբինանտ հորմոն (ռկԱՀ), որն ունի էնդոգեն ամինաթթուների հետ նույնանման հաջորդականություն եւ արտադրվում է ռեկոմբինանտ ԴՆԹ տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ՝ E. coli բջիջների, խմորասնկերի կամ կաթնասունների բջիջների էքսպրեսիվ համակարգում: Սոմատոտրոպինի կառուցվածքի եւ կենսաբանական ակտիվության բնութագրի համար հասանելի են համապատասխան ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներ: Մեթոդիկաների եւ կենսաբանական թեստերի շարքն անհրաժեշտ է օգտագործել ակտիվ դեղագործական սուբստանցիաների եւ այնպիսի հարակից խառնուկների բնութագրման համար, ինչպիսիք դեզամիդացված եւ օքսիդացված ձեւերն ու ագրեգատներն են:

Սոմատոտրոպինն ունի ուժեղ անաբոլիկ, լիպոլիտիկ եւ կոնտրինսուլյար (սուր ինսուլինանման ակտիվություն) էֆեկտներ: Տվյալ էֆեկտները պայմանավորված են ինչպես մի քանի ընկալիչների հետ անմիջական փոխներգործությամբ (օրինակ՝ ադիպոցիտների եւ հեպատոցիտների վրա), այնպես էլ անուղղակիորեն աճի ինսուլինանման գործոնների խթանման արդյունքներով (առավելապես ԻՖՌ-1): Որպես ազդող նյութեր՝ սոմատոտրոպիններ պարունակող պատրաստուկներն օգտագործվում են կլինիկական պրակտիկայում նորմալ աճի խթանման եւ (կամ) սոմատոտրոպինի պակասուրդով եւ առանց սոմատոտրոպինի պակասուրդի մի քանի վիճակների դեպքում հիվանդների մարմինների ձեւավորման համար: Համարվում է, որ մարդու աճի ռեկոմբինանտ հորմոնի կիրառման դեպքում ներկայումս հավանություն ստացած բոլոր ցուցանիշների մեջ այն փոխներգործում է միեւնույն ընկալիչների հետ:

ՌմԱՀ պատրաստուկները դեղաչափերի լայն ընդգրկույթով օգտագործվում են երեխաների աճման շրջանում նրանց բուժման ընթացքում, միեւնույն ժամանակ մեծահասակ հիվանդներն ավելի զգայուն են պատրաստուկի կողմնակի ազդեցությունների նկատմամբ:

Նկարագրված են ՌմԱՀ-ի ներմուծմանն ի պատասխան հակամարմինների,այդ թվում՝ շատ հազվադեպ չեզոքացնող հակամարմինների արտադրման դեպքերը: Դա հիմնականում կապված է եղել կիրառվող պատրաստուկների մաքրության եւ կայունության հետ: ՌմԱՀ պատրաստուկները ներմուծվում են ենթամաշկային եղանակով, հիվանդների վիճակի առանձնահատկությունների հետ կապված իմունային պատասխանի զարգացման ռիսկի հնարավոր գործոնները հայտնի չեն:

2. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկներին բնորոշ սույն գլխում ընդգրկված են ՌմԱՀ պարունակող 2 դեղապատրաստուկների կենսանալոգության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Փաստաթղթի հիմնական տեքստը

4.1. Նախակլինիկական հետազոտությունները:

Մինչեւ կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելն անհրաժեշտ է անցկացնել համեմատական նախակլինիկական հետազոտություններ: Նախակլինիկական հետազոտությունների հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) աճի հորմոնի պատրաստուկների ֆարմակոտոքսոլոգիական բնութագրերի հնարավոր տարբերությունների վերհանումն է, այլ ոչ թե արդյունքների ուսումնասիրությունը՝ որպես այդպիսին: Հետազոտության մեթոդի մոտեցման ընտրությունը պետք է ամբողջովին հիմնավորվի նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրում (գրանցման դոսյեի 2.4 մոդուլ)։

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը:

In vitro հետազոտությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ կենսաբանական ակտիվության ցանկացած հնարավոր տարբերություն գնահատելու համար անհրաժեշտ է ներկայացնել մի շարք համեմատական բիոթեստերի (օրինակ` ընկալիչների հետ կապման հետազոտությունների, բջիջների բազմացման (պրոլիֆերացիայի) գնահատում) անցկացման ժամանակ ստացված տվյալներ, որոնցից շատերը կարող են ստացվել պատրաստուկների որակի ուսումնասիրության գործընթացում:

In vivo հետազոտությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ֆարմակոդինամիկ հատկությունների in vivo համեմատական հետազոտություններն անցկացվում են փորձարարական մոդելների օգտագործմամբ (կրծողների վրա): Օրինակ, վերլուծվում է հիպոֆիզազերծված ոչ սեռահասուն առնետների մարմնի զանգվածի մեծացման եւ (կամ) մեծ ոլոքի աճի դինամիկան: Այդպիսի տվյալները կարող են ստացվել պատրաստուկների որակի գնահատման հետ կապված թեստերի կատարման գործընթացում:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները պետք է իրենց մեջ ներառեն առնվազն 1 բազմակի ներմուծման դեպքում 1 դեղաչափի համեմատական հետազոտություն՝ կենդանիների տարբեր տեսակների (օրինակ՝ առնետների) օգտագործմամբ, հետազոտության՝ 4 շաբաթից ոչ պակաս տեւողությամբ: Հետազոտությունների անցկացման գործընթացում կատարվում են պատրաստուկի տոքսիկոկինետիկայի համապատասխան չափումներ, անհրաժեշտ է հատուկ ուշադրություն դարձնել պատրաստուկի նկատմամբ իմունային պատասխանի ուսումնասիրությանը:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել առնվազն 1 տեսակի կենդանիների մոտ տեղային տանելիության ուսումնասիրության տվյալներ: Եթե հնարավոր է, ապա պատրաստուկի բազմակի ներմուծման դեպքում տվյալ հետազոտությունները կարող են անցկացվել տոքսիկության գնահատման գործընթացում:

Ֆարմակոլոգիական անվտանգության վերարտադրողական տոքսիկության, մուտագենության եւ քաղցկեղածնության ուսումնասիրությունը չեն մտնում որպես ռմԱՀ ակտիվ դեղագործական սուբստանցիա պարունակող նմանատիպ կենսաբանական դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող ստանդարտ պահանջների ցանկի մեջ:

4.2. Կլինիկական հետազոտությունները:

Ֆարմակոկինետիկայի հետազոտությունը

ՌմԱՀ-ի ֆարմակոկինետիկ հատկությունների համեմատական գնահատումը ենթամաշկային ներմուծման դեպքում անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների մեկ խաչաձեւ հետազոտության ընթացքում: Հետազոտության մեջ կարելի է ներգրավել առողջ կամավորների, սակայն դրա հետ մեկտեղ հարկավոր է դիտարկել էնդոգեն աճի հորմոնի ճնշման անհրաժեշտությունն այնպիսի պատրաստուկներով, ինչպիսիք սոմատոստատինի անալոգներն են:

Այն առաջնային ցուցանիշներին շարքին, որոնց հիման վրա անցկացվում է պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների բնութագրումը, դասվում է AUC-ին, ֆարմակոկինետիկայի երկրորդային ցուցանիշներն են Cmax-ը եւ T½-ը: Համադրելիության սահմանները նույնպես պետք է լինեն նախապես որոշված եւ անհրաժեշտ ձեւով հիմնավորված:

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը

Նախընտրելի է, որ պատրաստուկի ֆարմակոդինամիկ հատկությունների ուսումնասիրությունն անցկացվի ֆարմակոկինետիկայի հետազոտության շրջանակներում: Դրա համար դեղաչափը անհրաժեշտ է ընտրել այնպես, որ այն համապատասխանի «դեղաչափ-էֆեկտ» կորի վերընթաց գծաձեւ հատվածին: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների ֆարմակոդինամիկ հատկությունների համեմատական գնահատման առավել համապատասխան մարկեր է ԱԻԳ-1-ը: Բացի այդ, ֆարմակոդինամիկայի գնահատման համար կարող են օգտագործվել նաեւ այլ մարկերներ, օրինակ՝ աճի ինսուլինանման գործոնը կապող սպիտակուցը (ԱԻԳBP-3): Պետք է հաշվի առնել, որ շիճուկում ԱԻԳ-1-ի մակարդակի եւ դրանով խթանվող մարմնի աճի միջեւ հստակ կապի բացակայության դեպքում ԱԻԳ-1-ը չի կարող կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվել որպես աճի հորմոնի արդյունավետության սուրոգատ մարկեր:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների արդյունավետության համեմատական ուսումնասիրությունը պետք է ցույց տրվի բավարար վիճակագրական հզորության՝ պատահականության սկզբունքով անցկացվող առնվազն մեկ զուգահեռ հետազոտության միջոցով: Համակարգային անճշտությունները բացառելու համար արդյունավետության հետազոտությունը պետք է անցկացվի կրկնակի կույր մեթոդով: Եթե դա հնարավոր չէ, անհրաժեշտ է կլինիկական արդյունավետության պարամետրերի չափման համար պատասխանատու անձի համար սահմանափակել փորձարկվողների՝ ըստ խմբերի բաժանման վերաբերյալ տվյալների հասանելիությունը:

Մարդու աճի ռեկոմբինանտ հորմոնով բուժման նկատմամբ զգայունությունն ավելի բարձր է աճի հորմոնի դեֆիցիտ ունեցող հիվանդների շրջանում, քան այն հիվանդների շրջանում, որոնք աճի հորմոնի դեֆիցիտ չունեն: Արդյունավետության գնահատման օպտիմալ եւ լավ ուսումնասիրված մոդել է աճի հորմոնի դեֆիցիտ ունեցող երեխաների պոպուլյացիան, որոնք նախկինում նման բուժում չեն ստացել, քանի որ այդպիսի մոտեցումն ապահովում է զգայուն եւ լավ ուսումնասիրված մոդելի օգտագործումը: Հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է ընդգրկել նախապուբերտատ տարիքի երեխաների՝ տվյալների մեկնաբանման հետ կապված բարդությունները բացառելու համար, որոնք կապված են պուբերտատ տարիքում ակտիվ աճի եւ պատրաստուկի ազդեցությամբ պայմանավորված աճի հետ: Դրան կարելի է հասնել երեխաներին հետազոտությունում ընդգրկելիս տարիքի լիմիտավորում (ըստ օրացուցային կամ ոսկրային տարիքի) անցկացնելու միջոցով: Կարեւոր է, որ հետազոտության խմբերն ըստ սկզբնական բնութագրերի լինեն միատարր, քանի որ դա ազդում է հետազոտության զգայունության եւ վերջնակետերի ճշգրտության վրա:

Արդյունավետության հետազոտությունների նախնական վերջնակետ է աճի արագության դինամիկան (փոփոխությունը) կամ որոշակի ժամանակատվածում աճի ստանդարտ արագության դինամիկայի շեղումները դրա սկզբնական մակարդակից: Երկրորդային վերջնակետ խորհուրդ է տրվում համարել ստանդարտ աճից հետ ընկնելու ցուցանիշը: Պետք է փոփոխել այն գործոնները, որոնց դեպքում աճի հորմոնի օգտագործմամբ բուժման ժամանակ աճի վրա դրանց ազդեցության մասին արդեն իսկ հայտնի է:

Համեմատական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հետազոտության յուրաքանչյուր ժամանակային կետում առնվազն երեք անգամ կատարել աճի չափում եւ հաշվարկել միջինացված տվյալները: Աճի չափում կատարելիս խորհուրդ է տրվում կիրառել ստուգված չափիչ սարքեր, օգտագործել ստանդարտ մեթոդիկաներ, չափումները կատարել օրվա նույն ժամին եւ, նախընտրելի է, նույն հետազոտողի կողմից: Սա թույլ է տալիս կրճատել չափումների անճշտությունների թիվը եւ փոփոխականությունը:

Հավաստի արդյունքներ ստանալու համար կարեւոր է մինչեւ հետազոտությունը եւ դրա ընթացքում աճի չափումը կատարել նույն ստանդարտացված մեթոդիկայի միջոցով եւ նույն վալիդացված չափիչ սարքերի օգտագործմամբ:

Աճի կարճաժամկետ չափումների դեպքում մեծ է աճի կարճաժամկետ ժամանակահատվածների նշանակալի փոփոխականության եւ սեզոնային տատանումների հետ կապված անճշտություններն ի հայտ գալու հավանականությունը, այդ պատճառով, համեմատության փուլի՝ խորհուրդ տրվող տեւողությունը կազմում է 6-ից 12 ամիս:

Տվյալների նախնական մշակման ժամանակ աճի տեմպերի հաշվարկումը պետք է իրականացվի՝ առնվազն 6 ամսվա եւ առավելագույնը 18 ամսվա ընթացքում ստացված տվյալները հաշվի առնելով: Համադրելիության պարամետրերի ընդգրկույթը պետք է սահմանվի եւ ամբողջությամբ հիմնավորվի նախօրոք՝ գլխավորապես հետազոտության ճշգրտությունն ապահովող կլինիկական ցուցանիշների հիման վրա:

4.3. Անվտանգության հետազոտությունը:

Արդյունավետության հետազոտությունների ընթացքում պացիենտների դիտարկման արդյունքում ստացված տվյալները սովորաբար բավարար են՝ անվտանգության վերաբերյալ նույնական, նախամարկետինգային տվյալների բազայի ստեղծման համար: Հայտատուն պետք է ներկայացնի արդյունավետության հետազոտությունում մասնակցած պացիենտներից ստացված՝ իմունոգենության վերաբերյալ համեմատական ցուցանիշները՝ 12-ամսյա ժամանակահատվածի համար՝ նմուշները 3 ամիս ընդմիջումով վերցնելու միջոցով: Թեստավորումը պետք է անցկացվի վալիդացված մեթոդների օգտագործմամբ, որոնք օժտված են բավարար սպեցիֆիկությամբ եւ զգայունությամբ:

Բացի այդ, անվտանգության կլինիկական ուսումնասիրությունը ներառում է ԱԻԳ-1-ի եւ ԱԻԳВР-3-ի պարունակության ստուգումը, սոված վիճակում արյան մեջ ինսուլինի եւ գլյուկոզայի պարունակության որոշումը:

4.4. Դեղազգոնության պլանը:

Պատրաստուկի գրանցման ժամանակ անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանը՝ բժշկական կիրառման համար նախատեսված դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձարկման կանոններին ու դեղազգոնության պատշաճ գործունեությանը համապատասխան: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել պատրաստուկի մշակման գործընթացում հայտնաբերված ռիսկերը, իմունոգենության հետ կապված պոտենցիալ ռիսկերը, ինչպես նաեւ նշել, թե այդ հարցերն ինչպես են հետազոտվելու հետգրանցումային շրջանում անցկացվող դիտարկման ժամանակ:

4.5. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը:

Արդյունավետության եւ անվտանգության հետազոտությունների՝ աճի հորմոնի դեֆիցիտ ունեցող երեխաների պոպուլյացիայում անցկացված հետազոտությունների արդյունքում ստացված արդյունքները կարող են արտարկվել օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկի համար նշված ցուցումների վրա՝ հայտատուի կողմից պատշաճ հիմնավորում ներկայացնելու պայմանով:

Գլուխ 15.11. Ֆոլիկուլ խթանող ռեկոմբինանտ հորմոնի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Համառոտ նկարագիրը

Սույն գլխում ներկայացված են որպես ազդող նյութ Ֆոլիկուլ խթանող՝ մարդու ռեկոմբինանտ հորմոն (ՖԽմռհ) պարունակող ռեկոմբինանտ երկու պատրաստուկների միջեւ նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալուն ուղղված նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները:

Նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը նվիրված բաժնում ներկայացված են պատրաստուկների դեղաբանական-տոքսիկոլոգիական բնութագրերի ուսումնասիրության առաջարկությունները: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժինը պարունակում է որպես ազդող նյութ ֆոլիկուլ խթանող մարդու ռեկոմբինանտ հորմոն պարունակող երկու պատրաստուկների միջեւ նմանության (միանմանության) ցուցադրման, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման հատուկ միջոցների վերաբերյալ ցուցումներ: Ներկայացված են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար հաստատված մյուս ցուցումների նկատմամբ կլինիկական տվյալների արտարկման չափորոշիչները:

2. Ներածություն

Կրկին մշակված եւ որպես ազդող նյութ ՖԽմռհ պարունակող ու որպես անդամ պետություններում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտային) դեղապատրաստուկի Կենսահամանման (կենսանման) տարբերակ գրանցման ներկայացված դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում պետք է ներառվեն նշված պատրաստուկների նմանության (միանմանության) ապացույցները հիմնավորող նյութեր:

Ֆոլիկուլ խթանող հորմոնն (ՖԽՀ) արտազատվում է հիպոֆիզի առաջնային բիլթից եւ կարեւոր դեր է կատարում կանանց ու տղամարդկանց վերարտադրողական գործառույթի կարգավորման համար: ՖԽՀ-ն հետերոգեն դիմերային գլիկոպրոտեինային հորմոն է, որը կազմված է իրար կապակցված երկու ենթամիավորներից: Ալֆա ենթամիավորը, որը կազմված է 92 ամինաթթուներից, նման է այլ հորմոնների ենթամիավորներին, որոնք ունեն գլիկոպրոտեինային կառուցվածք, իսկ բետա ենթամիավորը, որը կազմված է 111 ամինաթթուներից, բնորոշ է միայն ՖԽՀ-ին: Երկու ենթամիավորներն էլ պարունակում են օլիգոսախարիդային կառուցվածքներ: Ածխաջրային շղթաների կառուցվածքից եւ քանակությունից կախված՝ տարբերում են ՖԽՀ-ի մի քանի իզոձեւեր՝ սիալաթթուների մնացորդների տարբեր պարունակությամբ: Սիալաթթուների բարձր պարունակությամբ իզոձեւերի համար բնորոշ է դուրսբերման երկար ժամանակահատված: Սպիտակուցների բնութագրերի նկարագրության համար գոյություն ունեն ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներ:

Ֆոլիկուլ խթանող՝ մարդու ռեկոմբինանտ հորմոնը (ՖԽմռհ) օգտագործվում է կանանց մոտ վերարտադրողական գործառույթների խախտման դեպքում աճը խթանելու եւ ֆոլիկուլյար ձվարանների ձեւավորման, իսկ տղամարդկանց մոտ՝ սպերմատոգենեզի խթանման եւ դրա պահպանման համար: Պատրաստուկը ներարկվում է ենթամաշկային կամ միջմկանային եղանակով:

ՖԽմռհ-ի ընդունման ամենահաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցությունը ձվարանների գերխթանման սինդրոմի (OHSS) ձեւավորումն է: Կյանքի համար վտանգ ներկայացնող այս վիճակը բնութագրվում է ծանր ասցիտի ձեւավորմամբ, արյունախտացումով, բարձր մակարդմամբ, էլեկտրոնային հաշվեկշռի խախտմամբ եւ ձվարանների հիպերտրոֆիայով: Խթանված ֆոլիկուլների մեծ թիվը եւ հասունացած ֆոլիկուլներից արտազատվող էստրադիոլի բարձր կոնցենտրացիաները ձվարանների գերխթանման սինդրոմի ձեւավորման ռիսկի գործոններ են:

ՖԽմռհ պատրաստուկններն ունեն ցածր իմունոգենություն. մինչ այժմ չկան ՖԽմռհ-ի ներարկման նկատմամբ չեզոքացնող հակամարմինների արտադրության մասին որեւէ տվյալ: ՖԽմռհ պատրաստուկների թերապեւտիկ կիրառման ժամանակ ալերգիկ ռեակցիաներ նկատվել են դեպքերի 0,2 տոկոսի դեպքում, իսկ ՖԽմռհ գրանցված 2 տարբեր պատրաստուկների ներարկման դեպքում 10000 պացիենտներից՝ 1-ից ոչ ավելի պացիենտների մոտ: Տեղային ռեակցիաներ ավելի հաճախ են նկատվել (3 տոկոսի մոտ եւ ՖԽմռհ երկու տարբեր պատրաստուկներ ընդունած տասը պացիենտներից ավելի քան մեկի մոտ):

3. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկներին վերաբերող սույն գլուխը պարունակում է ՖԽմռհ պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատման նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

4. Կապն այլ գլուխների հետ

15-15.2 գլուխները պարունակում են կենսահամանման (կենսանման) դեղամիջոցների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

5. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախակլինիկական հետազոտությունները պետք է լինեն համեմատական եւ անցկացվեն նախքան կլինկական հետազոտություններն սկսելը: Նախակլինիկական հետազոտությունների հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների ֆարմակոտոքսոլոգիական բնութագրերի վերհանումն է, այլ ոչ թե պատրաստուկի ներմուծման նկատմամբ ռեակցիայի գնահատումը: Ընդ որում, մոտեցման (անցկացման ծրագիրը եւ հետազոտությունների ծավալը) ընտրությունը պետք է ամբողջովին հիմնավորվի նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրում (գրանցման դոսյեի 2.4 մոդուլ):

Ֆարմոկոդինամիկայի հետազոտությունները

In vitro հետազոտությունը

In vitro համեմատական հետազոտություններն անցկացվում են ըստ ընկալիչի հետ կապվելու եւ կենսահամանման (կենսանման) ու օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների միջեւ ակտիվացում հարուցելու ունակության ֆարմոկոդինամիկ հատկությունների հնարավոր տարբերությունները հայտնաբերելու համար: Նշված հետազոտությունները կարող են անցկացվել պատրաստուկի որակի ցուցանիշների բնութագրման ժամանակ կենսաբանական (սպեցիֆիկ) ակտիվության ուսումնասիրության շրջանակներում: Այս նպատակի իրագործման համար գոյություն ունի երկու հիմնական մոտեցում: Առաջին մոտեցման դեպքում որպես թիրախ բջիջ օգտագործվում են հատիկավոր (գրանուլային) բջիջները կամ Սերտոլի բջիջները: Երկրորդ մոտեցման դեպքում ստեղծվում է մշտապես կուլտիվացվող բջիջների գիծ (օրինակ՝ СНО-ի հիման վրա), որն ունի ՖԽմռհ-ի նկատմամբ արձագանքող տրանսֆիկացված կայուն ընկալիչներ: Առաջին մոտեցման առավելությունն այն է, որ ընկալիչի հետ ՖԽմռհ-ի փոխազդեցության ուսումնասիրությունը կատարվում է բնական պայմաններին առավելագույնս մոտ պայմաններում, իսկ այդ մոտեցման թերությունը թեստ-համակարգի սահմանափակ թվով բջիջներն են, ինչը սահմանափակում է կրկնակի ուսումնասիրությունների եւ ՖԽմռհ պատրաստուկների տարբեր նոսրացումների օգտագործման թիվը, որոնք անհրաժեշտ են «կոնցենտրացիա-արձագանք» հարաբերակցության գնահատման հավաստի արդյունքների ստացման համար:

Երկրորդ մոտեցումը թույլ է տալիս ստանալ մեծ քանակությամբ նյութեր հետազոտության համար, սակայն այն կախված է ստացված արհեստական բջջային կառուցվածքից (տրանսֆիկացված բջիջներից): Պետք է ցույց տրվի հնարավոր տարբերությունների համադրությունն ստուգելու եւ դրանք հայտնաբերելու համար օգտագործված կենսաբանական թեստի համապատասխան զգայունությունը: Փորձերը պետք է անցկացվեն յուրաքանչյուր կորի համար բավարար թվով նոսրացումներով՝ «կոնցենտրացիա-արձագանք» փոխկապակցվածության հարաբերակցությունն սպառիչ կերպով բնութագրելու համար:

In vitro հետազոտություններում անհրաժեշտ է ցույց տալ ընկալիչի հետ կապվելու ունակությունը՝ ներառյալ միացման-անջատման կինետիկան, ինչպես նաեւ ընկալիչների ակտիվացման գնահատման արդյունքները՝ այսինքն պլազմինոգենն ակտիվացնողի արտադրանքը (միայն սկզբնական գրանուլային բջիջների հիման վրա կատարվող դասական հետազոտությունում) կամ ներբջջային ցիկլիկ ադենոզինմիաֆոսֆատի կուտակումները: Հնարավոր է՝ լինեն նաեւ այլ վերջնակետեր (օրինակ՝ ռեպորտյոր-գենի ակտիվացումը):

Գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացվեն կապման հետազոտությունները, այդ թվում՝ միացման-անջատման կինետիկան, ինչպես նաեւ ընկալիչի ակտիվացման գնահատման արդյունքները, այսինքն՝ պլազմինոգենն ակտիվացնողի արտադրությունը (միայն սկզբնական գրանուլային բջիջների հիման վրա կատարվող դասական հետազոտությունում) կամ ներբջջային ցիկլիկ ադենոզինմիաֆոսֆատի կուտակումները: Հայտատուն իրավունք ունի ընտրելու այլ վերջնակետեր (օրինակ՝ ռեպորտյոր-գենի ակտիվացումը): Հայտատուն պետք է գրանցման դոսյեում հիմնավորի ընտրված մոտեցումը:

In vivo հետազոտությունը

Ֆոլիկուլ խթանող ռեկոմբինանտ հորմոնը բարձր գլիկոզիլացված սպիտակուց է, եւ in vitro հետազոտությունները չեն կարող սպառիչ կերպով արտացոլել պատրաստուկի հատկությունները, որոնք ի հայտ են գալիս բնական պայմաններում: Այսպիսով, կենսահամանման (կենսանման) ՖԽմռհ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկի միջեւ ցանկացած հնարավոր տարբերությունները որակելու համար, պետք է դիտարկել լրացուցիչ in vivo համեմատական հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը:

Ներկայումս ՖԽմռհ պատրաստուկների ակտիվությունը գնահատվում է ըստ միջազգային ստանդարտների անցկացվող ստուգաճշտման մեթոդով (կամ ըստ ներքին ռեֆերենտային ստանդարտի, որն ստուգաճշտված է միջազգային ստանդարտի հետ, Ստիլման-Պոլեի մեթոդը): Քանի որ այդպես կարող է գնահատվել ինչպես կենսահամանման (կենսանման), այնպես էլ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկի ակտիվության աստիճանը, անցկացվող տարբեր անալիզների թիվը կարող է նվազեցվել այնպիսի հետազոտություն մշակելու միջոցով, որի ընթացքում միաժամանակ կանցկացվեն կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) դեղապատրաստուկների համեմատություն եւ դրանց ստուգաճշտումը ռեֆերենտային ստանդարտի հետ: Սա թույլ կտա նվազեցնել անալիզի փոփոխականությունը եւ ռեագենտների ու լաբորատոր կենդանիների օգտագործման տեսանկյունից ավելի շահավետ է: Ստիլման-Պոլեի մեթոդի միջոցով հնարավոր է որոշել կենսաբանական ակտիվությունը, սակայն այն թույլ չի տալիս հայտնաբերել կենսաբանական (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների միջեւ ակտիվության աստիճանների աննշան տարբերությունները: Անվտանգության վերջնակետերի (օրինակ՝ մարմնի զանգվածի եւ տեղային տանելիության) գնահատումը կարող է ներառվել ֆարմակոդինամիկ հատկությունների in vivo հետազոտությունների շրջանակում: Անհրաժեշտ է հիմնավորել բնական հյուսվածքային միջավայրում ՖԽՀ-ի պլեյոտրոպ էֆեկտների համեմատության տարբեր մեթոդների կիրառումը (օրինակ՝ ex vivo հետազոտությունները՝ ամբողջական ֆոլիկուլների կուլտուրայի կամ սկզբնական հատիկի բջիջների կուլտուրայի օգտագործմամբ): Այսպիսի մոտեցումը հետագայում թույլ կտա կրճատել անհրաժեշտ լաբորատոր կենդանիների քանակը, խուսափել կենդանիների օգտագործմամբ ստացված արդյունքների փոփոխականությունից. այն նաեւ ընձեռում է շատ ֆարմակոդինամիկ ցուցանիշներ գնահատելու հնարավորություն:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Դեղաչափերի բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության հատուկ հետազոտություններ անցկացնել անհրաժեշտ չէ: Առանձին դեպքերում, օրինակ, երբ պատրաստուկում օգտագործվում է օժանդակ այնպիսի նյութ կամ վատ ուսումնասիված նյութ, պետք է դիտարկել տոքսիկության լրացուցիչ հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) ՖԽմռհ պատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ դեղաբանական անվտանգության եւ վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտություններ անհրաժեշտ չեն: Տեղային տանելիության գնահատում սովորաբար անհրաժեշտ չի լինում: Այնուամենայնիվ, եթե պատրաստուկի բաղադրության մեջ ներառված են օժանդակ նյութեր, որոնք լավ ուսումնասիրված չեն եւ որոնց համար ներմուծման ենթադրյալ եղանակով կիրառման փորձը շատ քիչ է կամ բացակայում է, տեղային տանելիության գնահատումն անհրաժեշտ է: Այդ դեպքում տեղային տանելիության գնահատումը կարելի է անցկացնել որպես in vivo հետազոտությունների մի մաս:

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Ֆարմակոկինետիկայի հետազոտությունները

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների գնահատումն անցկացվում է մեկ համեմատական խաչաձեւ հետազոտության ընթացքում՝ իգական սեռի առողջ կամավորներին պատրաստուկի մեկ դեղաչափ ենթամաշկային եղանակով ներարկելու ժամանակ: Հետազոտությունների ծրագրի նախապատրաստման համար խորհուրդ է տրվում հաշվի առնել Միության վերարտադրված դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոնների պահանջները: Ընդ որում, խորհուրդ է տրվում խթանել էնդոգեն ՖԽմհ-ի արտազատման ճնշումը, օրինակ՝ գոնադոտրոպին արտազատող հորմոնի ագոնիստի կամ ներքին ընդունման համակցված հակաբեղմնավորման միջոցների միջոցով: Պատրաստուկի դեղաչափը պետք է հիմնավորվի՝ հաշվի առնելով այն, որ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների միջեւ տարբերությունները հնարավոր է որոշել «դեղաչափ-էֆեկտ» կորի գծաձեւ հատվածում: Պատրաստուկի ֆարմակոկինետիկ հատկությունները գնահատելու համար անհրաժեշտ է օգտագործել AUC, Сmax, tmax, t½ եւ կլիրենսի ցուցանիշները: AUC եւ Сmax ցուցանիշների հարաբերակցության 90 տոկոս վստահելի միջակայքն օրիգինալ (ռեֆերենտային) եւ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկների միջեւ պետք է կազմի 80-ից մինչեւ 125 տոկոս՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ այլ միջակայքի օգտագործումը հիմնավորված է: Այլ  պարամետրերի վերաբերյալ տվյալներ ներկայացնելու համար նպատակահարմար է օգտագործել նկարագրական վիճակագրության մեթոդները: Եթե խիստ անհրաժեշտություն չկա, ապա պատրաստուկների միջմկանային ներարկումով առանձին դեղաբանական հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում:

Ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը

Պատրաստուկների ֆարմակոդինամիկական հատկությունների ուսումնասիրությունը պետք է անցկացվի կլինիկական հետազոտությունների երրորդ փուլի շրջանակներում:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների արդյունավետության նմանությունը (միանմանությունը) պետք  է ցույց տրվի զուգահեռ խմբերում բավարար վիճակագրական հզորության՝ պատահականության սկզբունքով անցկացվող կլինիկական հետազոտության ընթացքում: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների արդյունավետության համեմատական ուսումնասիրության օպտիմալ մոդել է մուլտիֆոլիկուլյար խթանումն իրագական սեռի այն պացիենտների շրջանում, որոնց մոտ նախկինում նկատվել է գերձվազատում՝ այնպիսի օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների շրջանակներում, ինչպիսիք են արտամարմնային բեղմնավորումը (ԱՄԲ), սեռական բջիջների փոխադրումն արգանդափողեր (GIFT) կամ սաղմի փոխադրումն արգանդափողեր (ZIFT): Արդյունավետության համեմատությունն անհրաժեշտ է անցկացնել բուժման առաջին ցիկլում:

Խորհուրդ է տրվում անցկացնել կրկնակի կույր հետազոտություններ: Եթե պայմանները թույլ են տալիս անցկացնել կրկնակի կույր հետազոտություններ, ապա կույր հետազոտություններն անհրաժեշտ է օգտագործել արդյունքների գնահատման փուլում: Սա նախեւառաջ վերաբերում է այն արդյունքներին, որոնց վրա մեծ ազդեցություն է ունենում սուբյեկտիվ գործոնը, օրինակ՝ ուլտրաձայնային հետազոտություններն ու ձվաբջջի եւ (կամ) սաղմի վիճակի գնահատումը: ՖԽմռհ պատրաստուկի դեղաչափի խթանման առաջին հինգ օրվա ընթացքում պետք է հստակ սահմանված լինի: Թույլ է տրվում ագոնիստների կամ անտագոնիստների արձանագրության մեջ օգտագործել արտազատող հորմոնի գոնադոտրոպինը:

Որպես նախնական վերջնակետ՝ խորհուրդ է տրվում օգտագործել հասուն ձվաբջիջների (օվոցիտների) թվի ցուցանիշը: Պետք է ցույց տրվի հետազոտվող եւ ստանդարտ պատրաստուկների համարժեք արդյունավետությունը եւ պետք է նախապես որոշվեն ու հաստատվեն համարժեքության սահմանները: Համարժեքության ընդգրկույթը պետք է որոշվի նախապես: Ընդ որում, պետք է հաշվի առնել, որ թե՛ չափից շատ, թե՛ ոչ բավարար խթանումը կարող են հանգեցնել ցիկլի հետաձգման եւ հասուն ձվաբջիջների (զրոյական օվոցիտների) բացակայության, որոնք սկզբնական վերջնակետի հիմնական ցուցանիշներն են: Տվյալներն այդ պատճառով պետք է ներկայացվեն այնպես, որպեսզի հնարավոր լինի անցկացնել օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների ցիկլերի բացակայության պատճառների մանրամասն համեմատություն:

Որպես ոչ պակաս ակտիվության չափորոշչի միջոցով անցկացվող արդյունավետության գնահատման այլընտրանքային մոտեցում՝ կարող է օգտագործվել սաղմի փոխպատվաստումից հետո տասը շաբաթվա ընթացքում հղիության բնականոն ընթացքի ցուցանիշը, որը կարող է օգտագործվել նաեւ որպես նախնական վերջնակետ: Տվյալ դեպքում հասուն ձվաբջիջների (օվոցիտների) քանակության ցուցանիշը պետք է ներառվի որպես լրացուցիչ նախնական վերջնակետ՝ համարժեքության համապատասխան ընդգրկույթով կամ որպես ավելի կարեւոր երկրորդային վերջնակետ:

Երկրորդային վերջնակետերը որոշելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետեւյալ առանձնահատկությունները.

եթե հասուն ձվաբջիջների (օվոցիտների) քանակությունն օգտագործվում է որպես սկզբնական վերջնակետ, ապա սաղմի փոխպատվաստումից հետո տասը շաբաթվա ընթացքում հղիության բնականոն ընթացքի ցուցանիշը պետք է դիտարկվի որպես երկրորդային վերջնակետ.

արհեստական բեղմնավորման դեպքում ՖԽմռհ-ի դեղաչափը ընտրվում է՝ հիմնվելով ձվարանների ռեակցիայի տվյալների վրա, ինչը կարող է երեւան չհանել պատրաստուկների հետ կապված տարբերությունները: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղաչափի ճշտումը եւ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների դեղաչափերի հնարավոր տարբերությունները: Երկրորդային վերջնակետերի անալիզի ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել ՖԽմռհ պատրաստուկի գումարային դեղաչափը, ՖԽմռհ պատրաստուկի խթանման օրերի թիվը եւ այն պացիենտների տոկոսը, որոնց անհրաժեշտ է եղել պատրաստուկի դեղաչափի մեծացում եւ նվազեցում: Եթե կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների հիմնական տարբերությունները կապված են կիրառվող դոզաման հետ, ապա այդպիսի պատրաստուկները չեն համապատասխանում կենսանմանության հայեցակարգին.

անհրաժեշտ է ուսումնասիրել օժանդակ պարամետրերը, որոնք օգտագործվում են կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար: Համապատասխան վերջնակետերը պետք է ներառեն բուժման ժամանակ եւ ձվազատման ինդուկցիայի օրը ֆոլիկուլների քանակն ու դրանց բաշխումն ըստ չափերի: Հաջորդ վերջնակետը, որը թույլ է տալիս գնահատել ՖԽմռհ պատրաստուկի ֆարմակոդինամիկական հատկությունները, ՖԽմռհ պատրաստուկի միջոցով խթանման հինգ օրից հետո ֆոլիկուլների քանակի որոշումն է (մինչեւ դեղաչափի ճշտումը կատարելը): Բացի այդ, պետք է որոշել շիճուկում ինգիբին-Բ-ի, էստրադիոլի, լյուտեինացնող հորմոնի եւ պրոգեստերոնի մակարդակը.

անհրաժեշտ է հաշվի առնել հասուն ձվաբջիջների (սաղմերի) որակական հատկանիշները բնութագրող ցուցանիշները, ընդ որում՝ անհրաժեշտ է փաստացի նշել լավ որակի օվոցիտների (սաղմերի) քանակը:

Անվտանգության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի անվտանգության ուսումնասիրություններն արդյունավետության հետազոտության ընթացքում, որպես կանոն, բավարար են լինում կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի անցանկալի ռեակցիաների պրոֆիլը բնութագրելու համար: Նախ եւ առաջ, անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել ձվարանների գերխթանման սինդրոմին եւ OHSS-ի ձեւավորման դեպքում մանրամասն նկարագրել դրա բոլոր դրսեւորումները (օրինակ՝ ծանրության աստիճանը՝ ոչ մեծ, միջին եւ ծանր) եւ տարանջատել ձվարանների գերխթանման՝ ուշ սկզբով եւ վաղ սկզբով սինդրոմը:

Պատրաստուկի նկատմամբ իմունային ռեակցիայի ձեւավորման հավանականությունն ավելի հաճախ կապված է ենթամաշկային ներարկման եւ պատրաստուկի ընդհատվող (պարբերական) ներմուծման հետ, քան մեկանգամյա ներերակային ներարկման հետ: Այս երկու գործոններն էլ կարող են կիրառվել ՖԽմռհ-ի նկատմամբ, քանի որ կանայք կարող են ստանալ օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների մեկից ավելի ցիկլ: Պետք է ներկայացվեն արդյունավետության հետազոտությանը մասնակցող բոլոր կանանց, ինչպես նաեւ օժանդակ վերարտադրողական թերապիայի մեկից ավելի ցիկլ ստացող կանանց իմունոգենության վերաբերյալ տվյալները:

Իմունոգենությունը պետք է որոշվի ՖԽմռհ-ի թերապիայի անցկացումից հետո երեք ամսվա ընթացքում՝ վալիդացված թեստերի կիրառմամբ՝ բավարար զգայունության եւ սպեցիֆիկության հակամարմինների հիման վրա: Արդյունավետության եւ (կամ) անվտանգության վրա ՖԽՀ-ի հակամարմինների հնարավոր ազդեցությունը հայտնաբերելու դեպքում այն պետք է գնահատվի, եւ պետք է դիտարկվի այդ հակամարմինների հետագա բնութագրման անհրաժեշտությունը՝ օրինակ՝ դրանց չեզոքացնող պոտենցիալի մասով:

6. Դեղազգոնությունը

Պատրաստուկի գրանցման ժամանակ անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանը՝ բժշկական կիրառման համար նախատեսված դեղամիջոցների գրանցման ու փորձարկման կանոններին եւ դեղազգոնության պատշաճ գործունեությանը համապատասխան: Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի ռիսկերի կառավարման պլանում պետք է հաշվի առնվեն օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկի ընդունման հետ կապված՝ հայտնաբերված եւ հնարավոր ռիսկերը եւ, եթե հնարավոր է, օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկի համար հավանության արժանացած ցուցումների անվտանգությունը՝ հիմնվելով տվյալների արտարկման վրա: Ընդ որում, պլանի մեջ մանրամասն պետք է ներկայացվի, թե նշված խնդիրները հետգրանցումային շրջանում ինչպես են վերացվելու:

7. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը

Օժանդակ վերարտադրողական թերապիայի անցկացման ժամանակ մուլտիֆոլիկուլյար խթանման դեպքում օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկի հետ համեմատ հետազոտվող պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության ցուցադրումը թույլ է տալիս հետազոտության արդյունքներն արտարկել օրիգինալ (ռեֆերենտային) պատրաստուկի համար հաստատված այլ ցուցումների նկատմամբ:

Գլուխ 16. Պատվաստանյութերի ադյուվանտները՝ մարդու հիվանդությունների բուժման եւ կանխարգելման համար

1. Ներածություն

Ադյուվանտները (իմունոխթանիչները կամ իմունոմոդուլյատորները) տասնամյակներ շարունակ օգտագործվել են պատվաստանյութերի հակածինների նկատմամբ իմունային արձագանքն ուժեղացնելու համար: Ադյուվանտները ներառվում են պատվաստանյութի բաղադրության մեջ՝ արտահայտված եւ երկար պահպանվող սպեցիֆիկ իմունային արձագանքն ավելի արագ առաջացնելու նպատակով: Պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ադյուվանտները ներառվում են պատվաստանյութի հակածինների նկատմամբ ցանկալի սպեցիֆիկ իմունային արձագանքն ուժեղացնելու, արագացնելու եւ երկարացնելու նպատակով: Պատվաստանյութերում ադյուվանտների օգտագործման առավելությունը հակածինների իմունոգենության բարձրացման, իմունային արձագանքի բնույթի փոփոխության, հաջող իմունացման համար անհրաժեշտ հակածնի քանակության նվազեցման, անհրաժեշտ կրկնակի իմունացման հաճախության կրճատման եւ պատվաստված տարեց ու թույլ սուբյեկտների մոտ իմունային արձագանքի լավացման մեջ է: Ադյուվանտները կարելի է ընտրողականությամբ օգտագործել անհրաժեշտ իմունային արձագանքի օպտիմալացման համար, օրինակ՝ իմունոգլոբուլինների դասերի եւ ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտների կամ Т-հելփերների հիման վրա ռեակցիաների ինդուկցիայի նկատմամբ: Բացի այդ, որոշ ադյուվանտներ կարելի է օգտագործել լորձաթաղանթի մակերեւույթի վրա հումորալ արձագանքը խթանելու համար:

Պատվաստանյութերի ադյուվանտների նկատմամբ հետաքրքրությունը բացատրվում է մի քանի պատճառով: Պատվաստանյութերն արտադրողները եւ առողջապահության ոլորտի մարմինները (օրինակ՝ ԱՀԿ-ն) ջանքերն ուղղում են գոյություն ունեցող պատվաստանյութերի բարելավմանն ու նոր պատրաստանյութերի մշակմանը: Վերջին տարիներին նկատվել են վարակիչ, ալերգիկ եւ աուտոիմունային հիվանդությունների դեմ, ինչպես նաեւ քաղցկեղի եւ անպտղության բուժման համար նոր պոտենցիալ պատվաստանյութերի առաջացման հեռանկարներ: Շատ դեպքերում պատվաստանյութերի ցածր իմունոգենության պատճառով ադյուվանտների կարիք է լինում: Վերլուծական կենսաքիմիայի ոլորտում նոր տեխնոլոգիաները, մակրոմոլեկուլյար մակարդակում մաքրման հնարավորությունները, ռեկոմբինանտ տեխնոլոգիաների օգտագործումը եւ իմունոլոգիական մեխանիզմների ու հիվանդությունների ծագման ու զարգացման (պաթոգենեզի) խորն ըմբռնման ոլորտում նվաճումները կօգնեն բարելավելու նոր պատվաստանյութերի համար ադյուվանտների մշակման եւ կիրառման համար տեխնիկական բազան:

Ադյուվանտները կարող են դասակարգվել ըստ ծագման (բնական, սինթետիկ կամ էնդոգեն), ըստ ազդեցության մեխանիզմի, ինչպես նաեւ ըստ ֆիզիկական կամ քիմիական հատկությունների: Ներկայումս ավելի հաճախ նկարագրվող ադյուվանտների դասերը նշված են սույն գլխի 2.2 ենթաբաժնում:

Ադյուվանտների ակտիվությունը մի քանի գործոնների արդյունք է, իսկ մեկ հակածնի միջոցով ստացված ուժեղացված իմունային արձագանքը, որպես կանոն, չի կարող տարածվել այլ հակածնի վրա:

Քանի որ տարբեր հակածիններ տարբերվում են ֆիզիկական, կենսաբանական եւ իմունոգեն հատկություններով, դրանց անհրաժեշտ են համապատասխան ադյուվանտներ: Ադյուվանտների ընտրությունը պետք է պայմանավորված լինի ցանկալի իմունային արձագանքի տեսակով եւ կապվի հակածնի հետ այնպես, որ ապահովի նվազագույն կողմնակի ազդեցություններով օպտիմալ տեսակի ձեւավորումը:

Ադյուվանտների մեծամասնության հիմնական հատկությունը դրանց՝ հակածինը դեպոնացնելու, այսինքն՝ իր մակերեւույթի վրա այն ադսորբացնելու եւ երկար ժամանակ օրգանիզմում պահպանելու, հակածինը քայքայումից եւ էլիմինացումից պաշտպանելու ունակության մեջ է, ինչը մեծացնում է իմունային համակարգի վրա հակածնի ազդեցության տեւողությունը: Ադյուվանտների ներգործության հիմնական ասպեկտներն հակածնի ունակություն են, որը որոշվում է պատվաստանյութում հակածնի ֆիզիկական հատկություններով, հակածնի (ադյուվանտի) բռնումը, բաշխումը (կոնկրետ բջիջների վրա ուղղորդված ներգործությունը), իմունային համակարգի խթանումը (մոդուլացումը), որը ներառում է հաջորդող իմունային ռեակցիաների ինչպես քանակական, այնպես էլ որակական ասպեկտների կարգավորումը, հակածնի պաշտպանությունը տարրալուծումից եւ դուրսմղումից:

Ավելի ուժեղ ադյուվանտներն իրենց բաղադրության մեջ պարունակում են թույլ շտամերի միկրոօրգանիզմներ կամ դրանցից արտազատված որեւէ այլ նյութեր: Այդ բաղադրիչները բնածին իմունիտետի համակարգի բաղադրիչների խթանիչներ են՝ ներառյալ մակրոֆագերը եւ հակածին պարունակող այլ բջիջներ:

Լիմֆոիդ օրգաններին հակածինն ուղղորդված կերպով հասցնելու համար օգտագործում են լիպոսոմները (լիպիդային պղպջակներ): Սա թույլ է տալիս ճիշտ դոզավորել հակածինը եւ խուսափել իմունային արձագանքի ձեւավորման հետ կապ չունեցող կառուցվածքների վրա դրա ազդեցությունից:

Ադյուվանտների ակտիվության դրսեւորման հիմնական մեխանիզմները.

պատրաստուկի ազդեցության սպեցիֆիկությունը որոշող հակածնի փոխանցման օպտիմալացումը.

իմունիտետի համակարգի վրա ներգործության ժամանակը մեծացնող դեպո հակածնի ձեւավորումը.

հակածնի բաշխումն օրգանիզմում (հակածնի ուղղորդված փոխադրումն իմունային համակարգի բջիջներին).

ուղղակի խթանող (մոդուլացնող) ազդեցությունն իմունային համակարգի այն բջիջների վրա, որոնք վերջին հաշվով պատասխանատու են իմունային արձագանքի խթանման քանակական եւ որակական ասպեկտների համար.

հակածնի պաշտպանությունը դեգրադացումից եւ էլիմինացիայից:

Ադսորբենտների եւ մանրադիսպերսային ադյուվանտների ազդեցության մեխանիզմն ընդհանուր առմամբ ներառում է հակածնի փոխադրումն իմունային համակարգ, մինչդեռ մանրէական, սինթետիկ եւ էնդոգեն ադյուվանտներն ազդում են իմունային համակարգի ուղղակի խթանման կամ մոդուլյացիայի միջոցով: Բացի հակածինն իմունային համակարգ փոխադրելու իրենց դերից, էմուլսիաների ազդեցության մեխանիզմը հակածնի դանդաղ արտազատումը խթանելու եւ արագ դուրսբերումից այն պաշտպանելու մեջ է: Երկարատեւ ազդեցության ադյուվանտների, օրինակ՝ հանքային աղերի օգտագործումն ուղեկցվում է ներարկման հատվածում բորբոքային օջախի առաջացմամբ, ինչը կարող է հանգեցնել բորբոքային ցիտոկինների սինթեզի եւ իմունային արձագանքի առաձին փուլերի համար կարեւորություն ունեցող բնածին իմունիտետի խթանման:

Այսպիսով, ադյուվանտ պարունակող պատվաստանյութի դեղագրության որակի գնահատումը ներառում է այնպիսի ասպեկտներ, ինչպիսիք են պատվաստանյութում առկա հակածին բաղադրիչի հետ ադյուվանտի համատեղելիության ցուցադրությունը, ադյուվանտի հետ հակածնի ճիշտ եւ կայուն զուգորդման ապացույցը, պահպանման ընթացքում նկատելի դիսոցիացիայի բացակայության ցուցադրումը, պահպանման ընթացքում զուգորդման աստիճանը, ադյուվանտի ազդեցությունը բաղադրիչների անալիզի, կենսաքիմիական մաքրության եւ ջերմածնության վրա: Որպես զուգորդման օրինակ՝ ադսորբացումը բնորոշ է ալյումինի հիդրօքսիդի, ալյումինի ֆոսֆատի դոնդողների, կալցիումի ֆոսֆատի դոնդողների եւ ISCOMS-ի համար, մինչդեռ իոնային ներգործությունը բնորոշ է ամոնիումի երկմեթիլ դիոկտադեցիլի (DDA) լիցքավորված միցելների համար: Էմուլսիաների եւ լիպոսոմների զուգորդման մեխանիզմ է պատիճավորումը: Ածանցյալ սապոնինների կամ այլ լուծամզուքների համար հակածինների հետ փոխներգործությունը լինում է լիոֆիլ (հիդրոֆիլ) կամ իոնային:

Նախկինում մշակվել են շատ ադյուվանտներ, սակայն դրանք երբեք չեն օգտագործվել պլանային պատվաստման համար՝ անվտանգության նկատառումներից ելնելով, օրինակ՝ սուր տոքսիկությունը եւ ավելի ուշ ի հայտ եկող կողմնակի էֆեկտների առաջացման հնարավորությունը հաշվի առնելով: Այսպիսով, պետք է համադրել ադյուվանտային պատվաստանյութի առավելությունները եւ դրա հետեւանքով առաջացող անցանկալի ռեակցիայի ռիսկը: Պատվաստման համար ռիսկ-օգուտ հարաբերակցության ներկայիս տեսակետի համաձայն՝ նախապատվությունը տրվում է ոչ թե արդյունավետությանը, այլ անվտանգությանը, եթե պատվաստումը նախատեսված է բնակչության առողջ հատվածի համար: Սակայն բարձր ռիսկի խմբերի, այդ թվում՝ օնկոլոգիական հիվանդություններով եւ ՁԻԱՀ-ով հիվանդների համար, ինչպես նաեւ պատվաստանյութի զգալի օգտակարության դեպքում թերապեւտիկ այլ պատվաստանյութերի համար տոքսիկության բարձր մակարդակը կարող է ընդունելի լինել: Այսպիսով, համապատասխան դեպքերում պետք է նախատեսել անվտանգության նախակլինիկական գնահատման անցկացումը: Անգամ տոքսիկոլոգիական ասպեկտների եւ անվտանգության նախակլինիկական լայնածավալ հետազոտությունների ժամանակ լուրջ անցանկալի ազդեցությունների բացակայության դեպքում հնարավոր չէ երաշխավորել, որ ադյուվանտ պարունակող նոր պատվաստանյութի դեղագրությունը (ռեցեպտուրան) ռիսկեր չի պարունակում պատվաստվածների համար, եւ որ այն անսպասելի երեւույթներ չի առաջացնի: Մարդու օրգանիզմի վրա ադյուվանտի ազդեցության անսպասելիությունն այնպիսի գործոնների միջեւ բարդ փոխներգործության արդյունք է, ինչպիսիք են ներմուծման եղանակը, հակածնի դեղաչափը եւ հակածնի բնույթը: Այդ պատճառով, պատվաստանյութի նոր մշակված դեղագրության անվտանգության վերջնական գնահատումը կարող է անցկացվել միայն կլինիկական հետազոտությունների հիման վրա:

2. Կիրառության ոլորտը

Մեթոդական առաջարկություններում արտացոլված են պատվաստանյութերի բաղադրությունում պարունակվող նոր կամ արդեն օգտագործվող ադյուվանտների որակի գնահատման, նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների հարցերը: Սույն փաստաթղթում շարադրված՝ ներկայումս օգտագործվող ադյուվանտներին (օրինակ՝ ալյումինի հիդրօքսիդի, ալյումինի կամ ֆոսֆատի կալցիումի) ներկայացված պահանջները կախված են առանձին պատվաստանյութերի առանձնահատկություններից եւ յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում պետք է դիտարկվեն առանձին:

2.1. Պատվաստանյութերը

Սույն փաստաթղթում ուսումնասիրված պատվաստանյութերն ապահովում են վարակիչ հիվանդությունների նկատմամբ իմունիտետի ձեւավորումը:

Պատվաստանյութերը կարող են պարունակել հետեւյալ բաղադրիչներից մեկը կամ մի քանիսը՝

քիմիական կամ ֆիզիկական եղանակով ապաակտիվացված օրգանիզմներ, որոնք պահպանում են համապատասխան իմունոգենային հատկությունները.

կենդանի օրգանիզմներ, որոնք բնականից ավիրուլենտ են, կամ որոնք ենթարկվել են ներգործության՝ դրանց վիրուլենտությունը նվազեցնելու համար, եւ որոնք պահպանում են համապատասխան իմունոգենային հատկությունները.

վարակիչ ագենտից արտադրված կամ դրա կողմից արտազատվող հակածիններ.

ռեկոմբինանտ ԴՆԹ տեխնոլոգիայի մեթոդով ստացված հակածիններ.

ընդունողի (կրողի) պատվաստման դեպքում in vivo արտադրող հակածիններ, կենդանի ռեկոմբինանտ վեկտորներ.

պլազմիդային ԴՆԹ.

in vitro քիմիական սինթեզի միջոցով ստացված հակածիններ:

Հակածինները կարող են գտնվել նատիվ վիճակում, կարող են մուտացիաների հետեւանքով կարճացված կամ մոդիֆիկացված լինել, կարող են քիմիական կամ ֆիզիկական միջոցների հաշվին վարակազերծվել եւ (կամ) ագրեգացվել, պոլիմերացվել կամ կոնյուգացվել կրողի հետ (տե՛ս նաեւ Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածը): Ներկայումս ադյուվանտները չեն օգտագործվում բժշկական կիրառման համար նախատեսված կենդանի պատվաստանյութերում, սակայն ապագայում դա բացառել չի կարելի:

Սույն առաջարկությունների հիմնական դրույթները կիրառելի են թերապեւտիկ պատվաստանյութերի (օրինակ՝ այնպիսի հակաիդիոտիպային պատվաստանյութերի, ինչպիսիք են մոնոկլոնալ հակամարմինները, որոնք օգտագորվում են որպես իմունոգեններ, հակաուռուցքային պատվաստանյութեր, հատուկ իմունոթերապիայի ալերգեններ (ալերգոիդներ) եւ վարակված անձանց բուժման համար օգտագործվող պատվաստանյութեր) ուսումնասիրությանն ուղղված՝ որակի գնահատման եւ նախակլինիկական հետազոտությունների նկատմամբ, սակայն թերապեւտիկ պատվաստանյութերի կլինիկական ասպեկտները սույն փաստաթղթի շրջանակներում ներառված չեն:

2.2. Ադյուվանտները

Պատվաստանյութի ադյուվանտը հակածնի նկատմամբ իմունային արձագանքը խթանող եւ (կամ) ցանկալի իմունային ռեակցիաները փոփոխող բաղադրիչ է:

Ադյուվանտները ներառում են (սակայն չեն սահմանափակվում)՝

հանքային աղեր, օրինակ՝ ալյումինի հիդրօքսիդ եւ ալյումինի կամ կալցիումի ֆոսֆատի դոնդող.

յուղային էմուլսիաներ եւ սուրֆակտանտների հիմքով բաղադրություններ (օրինակ՝ «յուղը ջրի մեջ»), QS21 (զտված սապոնին), AS02 [SBAS2] («յուղը ջրի մեջ» էմուլսիա + MPL + QS21), Montanide ISA-51 и ISA-720 («յուղը ջրի մեջ» կայունացված էմուլսիա).

կոշտ մասնիկների տեսք ունեցող ադյուվանտներ, օրինակ՝ վիրոսոմներ (ունիլամերալ լիպոսոմալ մասնիկներ՝ գրիպի միավորված հեմագլյուտիններով), AS04 ([SBAS4] ալյումինի աղ՝ MPL-ով), ISCOMS (սապոնինների եւ լիպիդների կառուցվածքավորված կոմպլեքս), պոլիլակտիդ-կո-գլիկոլիդ (PLG).

միկրոբային ածանցյալներ (բնական կամ սինթետիկ), օրինակ՝ А լիպիդի մոնոֆոսֆորիլ (MPL), Detox (MPL + *M. Phlei* բջջային պատի կառուցվածքը), AGP [RC-529] (ացիլավորված սինթետիկ միաշաքար), DC\_Chol (լիպոիդային իմունախթանիչ, որ կարող է վերակազմակերպվել լիպոսոմների), OM-174 (ածանցյալ А լիպիդներ), CpG-մոտիվներ (իմունոխթանող CpG-հաջորդականություններ պարունակող սինթետիկ օլիգոնուկլեոիդներ), մոդիֆիկացված LT եւ CT (գենետիկորեն մոդիֆիկացված բակտերիալ տոքսիններ՝ ոչ տոքսիգեն ադյուվանտային ազդեցություն ապահովելու համար).

մարդու էնդոգենային իմունոմոդուլյատորներ, օրինակ՝ մարդու գրանուլոցիտար-մակրոֆագալ գաղութախթանիչ գործոնը (hGM-CSF) կամ ինտերլեյկին-12-ը (hIL-12) (ցիտոկիններ, որոնք կիրառվում են ինչպես պրոտեինի, այնպես էլ դրանք կոդավորող պլազմիդների ձեւով), Immudaptin (C3d-տանդեմային շրջան).

իներտային այնպիսի մասնիկներ, ինչպիսիք ոսկու մասնիկներն են:

Ադյուվանտների նոր տեսակների մշակման դեպքում սույն գլխի պահանջները կտարածվեն նաեւ դրանց վրա:

Պատվաստանյութի մյուս ակտիվ բաղադրիչների վրա ադյուվանտային ազդեցություն ունեցող համակցված պատվաստանյութի ակտիվ բաղադրիչը չի մտնում սույն գլխի կիրառության ոլորտում: Բացի այդ, սույն գլխի կիրառության ոլորտում չեն ընդգրկվում հապլոիդ կրողները, հակածինները (օրինակ՝ CRM197, մենինգոկոկային OMP, պրկախտային եւ դիֆտերային անատոքսինները, որոնք օգտագործվում են բազմաշաքարների համակցման համար) եւ օժանդակ նյութերը, օրինակ՝ HSA-ն:

Պատրաստի պատվաստանյութում կարող են լինել մի քանի ադյուվանտներ: Դրանք կարող են միանալ պատվաստանյութում պարունակվող հակածիններից մեկի կամ բոլոր հակածինների հետ, կամ յուրաքանչյուր ադյուվանտ կարող է միանալ մեկ կոնկրետ հակածնի հետ:

Սույն գլխում ամեն դեպքում պարունակվող ցուցումներն անհրաժեշտության դեպքում կիրառելի են յուրաքանչյուր ադյուվանտի եւ յուրաքանչյուր հակածին-ադյուվանտ համակցության համար:

3. Որակը

Ներկայումս օգտագործվող կամ մշակվող ադյուվանտների ծագումն ու բնույթը բավականին տարբեր են: Օրինակ, ալյումինի հիմքով ադյուվանտները կազմված են ոչ օրգանական պարզ միացություններից. PLG-ն պոլիմերային ածխածին է. վիրուս-լիպոսոմային պատվաստանյութերը հնարավոր է ստանալ անհամասեռ վիրուսային մասնիկներից. MDP-ն ստանում են բակտերիալ բջջային պատից. սապոնիններն ունեն բուսական ծագում. սկվալենն ստանում են շնաձկների լյարդից, իսկ ռեկոմբինանտ էնդոգեն իմունոմոդուլյատորներն ստանում են ռեկոմբինանտ բակտերիաներից, խմորասնկերից կամ կաթնասունների բջիջներից: Հետեւաբար, տվյալ մեթոդական առաջարկությունում նպատակահարմար չէ ներկայացնել առանձին այն անալիզների ամբողջական ցուցակը, որոնք պետք է կատարվեն յուրաքանչյուր կոնկրետ ադյուվանտի կամ ադյուվանտ-հակածնի համակցության համար: Ստորեւ ներկայացված ցուցումները պետք է օգտագործվեն արդյուվանտների (պատվաստանյութերի) արտադրողների կողմից անհատական կարգով՝ կախված նրանից, թե դրանք որքանով են համապատասխանում ադյուվանտին: Պետք է պահպանել Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածները: Ռեկոմբինանտ սպիտակուց-ադյուվանտներն արտադրողները պետք է օգտագործեն սույն կանոնների համապատասխան պահանջները, օրինակ՝ բջջային սուբստրատներին (1-ին գլուխ), վիրուսաբանական անվտանգությանը (2-3-րդ գլուխներ), ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ին եւ սպիտակուցներին (5-րդ գլուխ) վերաբերող պահանջները:

3.1. Ադյուվանտները:

3.1.1. Նկարագրությունը:

Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել ադյուվանտի բնույթը կամ քիմիական բաղադրությունը: 1-ից ավելի ադյուվանտների օգտագործման դեպքում կամ այն դեպքում, երբ ադյուվանտը բաղկացած է ավելի քան մեկ բաղադրիչից, անհրաժեշտ է նկարագրել յուրաքանչյուր ադյուվանտի կամ բաղադրիչի գործառույթներն այնքանով, որքանով դրանք հայտնի են:

3.1.2. Արտադրությունը:

Ադյուվանտի արտադրությունը պետք է նկարագրվի հնարավորինս մանրամասն: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել ադյուվանտի ստացման աղբյուրին, հատկապես եթե այն ունի կենսաբանական ծագում կամ եթե առկա են դրա կիրառման որոշակի առանձնահատկություններ:

Անհրաժեշտ է որոշել այն պարամետրերը, որոնք կարեւոր են ադյուվանտի ճիշտ ֆիզիկական, բիոքիմիական, կենսաբանական կամ ադսորբցիոն հատկությունների համար: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել խոշոր եղջերավոր անասուններից ստացված ցանկացած կենսաբանական արտադրանքի (օրինակ՝ ցուլի շիճուկը եւ այլն) օգտագործմանը. այդպիսի նյութերի օգտագործման ժամանակ անհրաժեշտ է պահպանել բժշկական եւ անասնաբուժական նշանակության դեղամիջոցների միջոցով կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի հարուցիչների փոխանցման ռիսկի նվազեցման մասին Միության համապատասխան առաջարկությունների եւ Միության դեղագրքի հոդվածների պահանջները:

3.1.3. Բնութագիրը

Պետք է նկարագրել ադյուվանտների բնութագրերի ուսումնասիրության համար օգտագործվող մի շարք պարամետրերի գնահատման արդյունքները: Անհրաժեշտ է հայտնաբերել եւ նկարագրել հիմնական պարամետրերը: Այդպիսի պարամետրերը կարող են ադյուվանտի խմբաքանակների կանոնավոր անալիզների մի մաս կազմել:

Բացի այդ, ադյուվանտի բնութագրերի ուսումնասիրության համար անհրաժեշտ է վերլուծել այլ պարամետրեր. դրանցից մի քանիսը կարող են նաեւ ներառված լինել կանոնավոր անալիզների կազմում: Ադյուվանտը որոշող պարամետրերը կախված են ադյուվանտի բնույթից եւ կարող են ներառել, ի թիվս այլոց՝

քիմիական բաղադրությունը (որակական եւ քանակական).

ֆիզիկական բնութագրերը (օրինակ՝ վիզուալ գնահատումը, խտությունը, մածուցիկությունը, рН-ը, չափականությունը եւ մասնիկների բաշխումն ըստ չափերի, մակերեւութային լիցքը).

կենսաքիմիական բնութագրերը.

մաքրությունը (օրինակ՝ էնդոտոքսինների պարունակությունը, միկրոկենսաբանական մաքրությունը, արտադրական խառնուրդների մնացորդային պարունակությունը):

3.1.4. Ռուտինային (պարզ) հետազոտությունները:

Որակի ցուցանիշների ցանկը պետք է հիմնավորված լինի ադյուվանտի բնութագրման ժամանակ դրանց գրանցման արդյունքներով, ինչպես դա նշված է վերեւում: Պետք է որոշվի սպեցիֆիկացիան եւ պետք է սահմանվեն գնահատվող ցուցանիշներին ներկայացվող պահանջները:

3.1.5. Կայունությունը:

Ադյուվանտի բնութագրման վրա հիմնված համապատասխան ֆիզիկաքիմիական եւ (կամ) կենսաբանական հատկությունների գնահատումը պետք է անցկացվի պահպանման ժամանակ ադյուվանտի կայունության ուսումնասիրության ընթացքում:

Կարեւոր պարամետրեր կարող են լինել հակածնի եւ ադյուվանտի դիսոցիացման աստիճանն ու հակածնի ամբողջականությունը:

3.2. Ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսը:

3.2.1. Կոմպլեքսային պատրաստուկի ուսումնասիրությունն ու արտադրությունը:

Ադյուվանտի հետ հակածնի միացումը ադյուվանտ-հակածին վերջնական կոմպլեքսն ստանալու համար ամենակարեւոր պայմանն է: Հակածնի եւ ադյուվանտի միջեւ զուգորդման (կապման) մեխանիզմն ու արդյունավետությունը պետք է սահմանվեն եւ նկարագրվեն: Ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի կենսաբանական հատկությունների համար կարեւոր ասպեկտները (օրինակ՝ ադսորբցիան, կապման բնութագրերը) պետք է նույնականացվեն եւ ստուգվեն: Կոմպլեքսի ձեւավորման ժամանակ մեկից ավելի ադյուվանտների օգտագործման դեպքում պետք է տեղեկություններ ներկայացվեն յուրաքանչյուր ադյուվանտի մասին եւ պետք է անցկացվեն կոմպլեքսում ներառվող ադյուվանտի ու հակածնի համատեղելիության գնահատման հետազոտություններ:

Եթե վերջնական պատվաստանյութը պարունակում է մեկից ավելի ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսներ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել ադյուվանտների (նույնական կամ ոչ նույնական) բնույթին համապատասխանող անալիզներ, այդ թվում՝ տարբեր ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսների միջեւ անցանկալի ազդեցությունների անալիզ:

Ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի ձեւավորման գործընթացը պետք է մանրամասն նկարագրվի: Միջանկյալ արգասիքը կարող է ստացվել ադյուվանտի եւ հակածնի կոմպլեքսի ձեւավորման ընթացքում՝ մինչեւ բաղադրիչների համակցումը: Այլ դեպքում բաղադրիչների համակցումը տեղի է ունենում միաժամանակ ադյուվանտի եւ հակածնի միացման փուլում (վերջնական բալկ): Այլընտրանքային գործընթացը ներառում է ադյուվանտի եւ հակածնի միաժամանակյա միացումն ու պատրաստի արտադրանքի շշալցումը:

Ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսին ավելացված լցանյութը կամ լուծիչը վերջնական բալկի պատրաստման (ձեւավորման) ժամանակ չպետք է բացասական ազդեցություն ունենան պատվաստանյութի ակտիվության կամ ադյուվանտի հետ հակածնի զուգորդման (կապման) վրա:

Յուրաքանչյուր առանձին դեպքում միջանկյալ արտադրանքի, վերջնական բալկի եւ պատրաստի արտադրանքի (առկայության դեպքում) բնութագիրը, ռուտինային (պարզ) վերահսկողությունն ու դրանց կայունության ուսումնասիրությունը պետք է կատարվեն սույն կանոնների 3.2.2. կետին համապատասխան: Պատվաստանյութերն արտադրողը պետք է հստակ սահմանի եւ հիմնավորի յուրաքանչյուր փուլում կատարվող փորձարկումները:

3.2.2. Բնութագիրը:

Ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսը պետք է համապատասխան ձեւով բնութագրվի: Կոմպլեքսի բնութագիրը պետք է ներառի ադյուվանտի հետ հակածնի միացման հարաբերակցությունն ու հաջորդականությունը, ադյուվանտի հետ զուգորդման մեջ հակածնի ամբողջականությունը, հակածինը որոշելու հնարավորության վրա ադյուվանտի ազդեցությունը եւ ադյուվանտի հետ հակածնի դիսոցիացիայի հնարավորության աստիճանը (կայունությունը): Մյուս պարամետրերը կարող են ներառել քիմիական եւ ֆիզիկական բնութագրերը (օրինակ՝ մասնիկների չափերը, մածուցիկությունը):

3.2.3. Սովորական (ռուտինային) հետազոտությունները:

Ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի ռուտինային գնահատման թեստերը պետք է սահմանվեն (նույնականացվեն), նկարագրվեն եւ վալիդացվեն: Այդպիսի թեստերը պետք է հիմնված լինեն ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի ամբողջական բնութագրման ընթացքում ստացված պարամետրերի վրա:

3.2.4. Կայունությունը:

Ադյուվանտ-անտիգեն կոմպլեքսի երկարատեւ կայունությունը պետք է հետազոտվի՝ համապատասխան ֆիզիկական եւ կենսաքիմիական գնահատմամբ: Կարեւոր պարամետրեր են հակածին-ադյուվանտ կոմպլեքսի դիսոցիացիան եւ դրա ամբողջականությունը:

3.2.5. Մի քանի հակածիններ՝ ադյուվանտի հետ համակցությամբ:

Եթե ադյուվանտ պարունակող համակցված պատվաստանյութում գոյություն ունեցող հակածնին պատրաստի պատրաստուկում ավելացնում են հակածին, ապա անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այդ լրացուցիչ հակածնի վրա ադյուվանտի ունեցած ազդեցությունը՝ օգտագործելով այդ հակածնի համար համապատասխանող հետազոտությունները: Ճիշտ այդպես պետք է լրացուցիչ հակածնի ցանկացած ազդեցություն գնահատել ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի վրա դրա ներգործության մասով:

Եթե պատվաստանյութի վերջնական արտադրանքի բաղադրությունում ներառվում է մեկից ավելի հակածին-ադյուվանտ կոմպլեքս, ապա հետազոտություններն անցկացվում են ադյուվանտի (անկախ նրանից՝ արդյոք այն նույնական է պատվաստանյութում պարունակվող ադյուվանտին) ծագմանը համապատասխան՝ ադյուվանտ-հակածին տարբեր կոմպլեքսների միջեւ փոխներգործությամբ պայմանավորված կողմնակի ազդեցությունները բացառելու համար:

3.3. Վերջնական արտադրանքը:

Պատվաստանյութի պատրաստի պատրաստուկը պետք է հետազոտվի ըստ այնպիսի ցուցանիշների, ինչպիսիք են ակտիվությունը, իսկությունն ու կայունությունը: Տվյալ հետազոտությունները պետք է անցկացվեն Միության դեղագրքի, ինչպես նաեւ սույն գլխի պահանջներին համապատասխան: Պատրաստուկի թեստավորման եւ կայունության ուսումնասիրության մեթոդիկաները պետք է սահմանվեն եւ վալիդացվեն:

Հակածնի հետ ադյուվանտի փոխներգործությունը կարող է ազդել որոշ ստանդարտ թեստերի արդյունքների վրա, եթե դրանք օգտագործվեն պատրաստի արտադրանքի կամ ձեւակերպված վերջնական բալկի փուլում հետազոտության համար:

Հետազոտության այլընտրանքային մեթոդները պետք է մշակվեն առանձին. դրանք կտարբերվեն ավելի վաղ փուլերում անցկացվող հետազոտության մեթոդներից, որոնց դեպքում հակածնի վրա ադյուվանտների ազդեցությունը բացակայում է:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

4.1. Ադյուվանտի հատկությունները:

Ադյուվանտների ազդեցության դրսեւորման մեխանիզմը.

պատվաստանյութային հակածնի ներառման մեխանիզմների վրա ֆիզիկական ներգործությունը.

հակածնային ակտիվության դրսեւորումների օպտիմալացումը.

իմունային արձագանքի հարուցման համար պատասխանատու եւ իմունային համակարգի կարեւոր բաղադրիչների փոխներգործությունը կոդավորող բջիջներին հակածնի փոխանցումը՝ հակածին պարունակող բջիջներ.

հակածին պարունակող բջիջների (դենդրիտային բջիջների, Լանգերգանսի բջիջների, մակրոֆագների եւ այլնի) վրա ազդեցությունը, որն արտահայտվում է A լիպիդի անալոգների հաշվին կամ իմունային արձագանքն ուժեղացնող օլիգոդեզոքսինուկլեիդի (ODNs) CpG միացության հաշվին Toll-նման ընկալիչների խթանմամբ.

այն իմունային արձագանքի ուժեղացումը կամ փոփոխումը, որը պայմանավորված է, օրինակ, հակածնի ներբջջային փոխադրմամբ եւ մշակմամբ, I կամ II դասերի MHC մոլեկուլների հետ զուգորդմամբ, Т-լիմֆոցիտների ընդարձակմամբ տարբեր ցիտոկինների արտադրությամբ:

Պետք է տրվի ադյուվանտների ազդեցության մեխանիզմի բացատրությունը: Ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի նկատմամբ իմունային արձագանքի ինտենսիվության բարձրացումը պետք է ցույց տրվի համապատասխան կենդանի մոդելների վրա իրականացվող հետազոտությունների միջոցով: Պետք է որոշել՝ արդյոք ադյուվանտն ազդում է բնածին իմունիտետի համակարգի բջիջների վրա: Բացի այդ, անհրաժեշտ է պարզել հակածնի հետ ադյուվանտի օգտագործման ժամանակ իմունային արձագանքի հումորալ եւ բջջային օղակների ակտիվացման աստիճանը: Այլ հակածինների հետ ադյուվանտի կոմպլեքսի օգտագործման ժամանակ ստացված տվյալները կարող են որպես հիմք ծառայել ադյուվանտի ազդեցության մեխանիզմը հայտնաբերելու համար: Կատարելապես համապատասխանող կենդանի մոդելը պետք է արտացոլի իմունացված կենդանիների պաշտպանվածությունն ախտածին միկրոօրգանիզմների մահացու դեղաչափերի ներմուծման ժամանակ (վարակիչ պաթոլոգիայի դեպքում): Եթե այդպիսի մոդել չկա, փորձերում պետք է օգտագործել կենդանիների այն տեսակը, որոնց մոտ հարուցված իմունային արձագանքը նման կլինի մարդու մոտ ակնկալվող իմունային արձագանքին: Որպես ճշգրտող տեղեկություններ կարող են օգտագործվել գիտական գրականության մեջ առկա տվյալները:

4.2. Ֆարմակոկինետիկան:

Ֆարմակոկինետիկ հետազոտություններ (այսինքն՝ արյան շիճուկում հակածնի կոնցենտրացիայի որոշմամբ հետազոտություններ) չեն պահանջվում: Որոշ դեպքերում ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները կարող են կարեւոր լինել ադյուվանտի ազդեցության մեխանիզմը հասկանալու համար:

4.3. Ադյուվանտների տոքսիկության ուսումնասիրությունը:

Ադյուվանտների տոքսիկության ուսումնասիրության համար օգտագործվող մեթոդոլոգիան պետք է համապատասխանի պատվաստանյութի ուսումնասիրության մեթոդոլոգիային: Ադյուվանտ պարունակող պատվաստանյութերը կարող են նշանակվել բժշկական պրակտիկայում մի քանի շաբաթից մինչեւ մի քանի տարի ընդմիջումով օգտագործման դեպքում: Սովորաբար ադյուվանտները ներարկվում են ոչ մեծ քանակությամբ՝ կյանքի ընթացքում մի քանի անգամ:

Ադյուվանտը հետազոտվում է պատվաստանյութի բաղադրությունում դրա օգտագործմանը համապատասխան, եւ թեստավորման ստրատեգիան պետք է արտացոլի դրա օգտագործումը:

Ադյուվանտները կարող են օգտագործվել տարբեր հակածինների հետ. հաճախ դրանք օժտված չեն տեսակային սպեցիֆիկությամբ:

Ադյուվանտները կարող են կապված լինել տարբեր հակածինների հետ եւ պետք է ուսումնասիրվեն կենդանիների երկու տեսակների վրա, եթե այլ ցուցումներ չկան (կրծողների եւ ոչ կրծողների վրա):

Կենսաբանական տարբեր դասերին պատկանող ադյուվանտները կարող են դրսեւորել տեսական սպեցիֆիկության բարձր մակարդակ (օրինակ՝ որոշ ցիտոկիններ), այդ պատճառով դրանք ավելի քան մեկ կենդանու վրա հետազոտելն իմաստ չունի:

Սակայն մյուս ադյուվանտները (օրինակ՝ յուղային էմուլսիաները) դրսեւորում են ավելի քիչ սպեցիֆիկություն, իսկ տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների սկզբունքները հիմնվում են տոքսիկության ուսումնասիրության ընդհանուր պահանջների վրա, այսինքն՝ հետազոտություններն անցկացնում են նվազագույնը երկու տեսակի կենդանիների վրա: Կենդանիների մեկ տեսակի հետազոտության արդյունքում ստացված արդյունքները կհաստատվեն կենդանիների մյուս տեսակների հետազոտության արդյունքներով: Կենդանիների տեսակի ընտրությունը նախ եւ առաջ կախված է այն հակածնի ընտրությամբ, որի համար նախատեսված է ադյուվանտը: Իդեալական է կենդանիների այն տեսակը, որի նկատմամբ հետազոտություններ արդեն անցկացվել են:

4.3.1. Տեղային տանելիությունը:

Ադյուվանտի տեղային գրգռիչ ազդեցությունը պետք է ուսումնասիրվի դրա ներարկման եղանակից կախված: Օրինակ՝

բերանի միջոցով եւ ներքթային ընդունման համար պետք է ուսումնասիրվի տեղական եւ ընդհանուր տոլերանտությունը.

ներարկային պատվաստանյութերի դեպքում առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել ուշ ի հայտ եկող գրանուլեմատոզ ռեակցիայի ինդուկցիայի հնարավորության վրա, օրինակ՝ մասնիկների կամ հանքային յուղի օգտագործման դեպքում:

4.3.2. Գերզգայունության եւ անաֆիլակտիկ ռեակցիայի ինդուկցիան:

Ադյուվանտները կարող են դրսեւորել իմունոգեն հատկություններ, այդ պատճառով անհրաժեշտ է համապատասխան մոդելների հիման վրա գնահատել գերզգայունության ձեւավորման հնարավորությունը (օրինակ՝ պասիվ մաշկային անաֆիլաքսիայի [PCA] եւ ակտիվ համակարգային անաֆիլաքսիայի [ASA] թեստերում): Ադյուվանտները կարող են պատվաստանյութի հակածնի նկատմամբ Е (IgE) դասի սպեցիֆիկ իմունոգլոբինի մակարդակի բարձրացում առաջացնել, այդ պատճառով անհրաժեշտ է գնահատել գերզգայունության ռեակցիաների եւ ադյուվանտի օգտագործման դեպքում հակածնի նկատմամբ անաֆիլաքսիայի ինդուկցիայի հնարավորությունը:

4.3.3. Ջերմածնությունը:

Ադյուվանտները պետք է ստուգվեն դրանց հնարավոր ջերմածին էֆեկտի մասով: Սուբստանցիաների ջերմածնության գնահատմանն ուղղված in vitro այլընտրանքային թեստերը կարող են դրանց վալիդացման պայմանով օգտագործվել:

4.3.4. Համակարգային տոքսիկությունը

Տարբեր դասերի ադյուվանտները կարող են համակարգվել ըստ դրանց՝ տարբեր օրգաններում տոքսիկական էֆեկտներ առաջացնելու ունակության: Պատրաստուկի ներմուծման համակարգը պետք է մշակվի նշանակվող դեղաչափերին համապատասխան՝ ներառյալ կլինիկական օգտագործման ժամանակ ենթադրվող ընդմիջումը՝ կրկնակի ներմուծման դեպքում:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտություններ անցկացնելիս պետք է անցկացվեն հետեւյալ օրգանների եւ հյուսվածքների պաթոմորֆոլոգիական եւ հյուսվածքաբանական հետազոտություններ.

սիրտ, թոքեր, ուղեղ, լյարդ, երիկամներ, վերարտադրողական օրգաններ եւ այլն.

մաշկ (ենթամաշկային ներմուծման դեպքում).

իմունային համակարգի օրգաններ. փայծաղ, ուրցագեղձ, ոսկրածուծ, ավշահանգույցներ (ներմուծման տեղին մոտ եւ դրանից հեռու):

Օրգանների եւ հյուսվածքների լրիվ հետազոտություն խորհուրդ է տրվում անցկացնել այնպիսի նոր ադյուվանտների օգտագործման դեպքում, որոնք նախակլինիկական փուլում չեն ուսումնասիրվել եւ կլինիկական կիրառման փորձ չունեն:

Տոքսիկությունը գլխավորապես առաջանում է ադյուվանտի իմունախթանող էֆեկտով, սակայն նաեւ չի կարելի բացառել թիրախ օրգաններ չհանդիսացող մյուս օրգանների վրա դրա ուղղակի տոքսիկ ներգործության հնարավորությունը: Դեղաչափերի ընդգրկույթը կարող է մնալ համեմատաբար ցածր՝ համապատասխանելով դրա կլինիկական օգտագործման ժամանակ դեղաչափերին եւ չհասնելով տանելի առավելագույն դեղաչափին:

4.3.5. Վերարտադրողական տոքսիկությունը:

Պատվաստման ծրագրին համապատասխան՝ ադյուվանտ պարունակող պատվաստանյութը կարող է նախատեսված լինել նաեւ որդեծնական տարիքի կանանց համար, այդ պատճառով կարեւոր է ուսումնասիրել դրա վերարտադրողական տոքսիկությունը: Ավելին, պատվաստանյութը կարող է նշանակվել հղի կանանց՝ պասիվ իմունացում ապահովելու միջոցով պտղի վարակիչ հիվանդության կանխման համար: Վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտությունը պետք է իրականացվի պատվաստանյութի տվյալ տեսակում օգտագործման համար նախատեսված ադյուվանտի կիրառմամբ: Հետազոտության ծրագիրը պետք է կազմվի՝ հաշվի առնելով պատվաստանյութի կիրառման ենթադրյալ սխեման: Բուստերային դեղաչափի նկատմամբ իմունային արձագանքը կարող է տարբերվել սկզբնական արձագանքից. դրանով պայմանավորված՝ պատվաստանյութի առաջին դեղաչափը ներմուծում են մինչեւ հղիությունը, իսկ հաջորդ բուստերային դեղաչափերը՝ հղիության ժամանակ:

4.3.6. Գենետոքսիկությունը:

Ադյուվանտները կարող են լինել կենսաբանական կամ սինթետիկ ծագմամբ: Սույն կանոնների 5.3-5.4 գլուխների պահանջների համաձայն՝ կենսատեխնոլոգիական ապրանքների համար կենսաբանական ծագման ադյուվանտների գենոտոքսիկության հետազոտությանը ներկայացվող ընդհանուր պահանջները ոչ միշտ են համապատասխանում այն հետազոտություններին ներկայացվող պահանջներին, որոնք պետք է անցկացվեն այլ ծագման ադյուվանտների դեպքում: Սինթետիկ ադյուվանտների դեպքում հետազոտությունները պետք է անցկացվեն ստանդարտ սխեմայով. ցանկացած շեղում պետք է գիտականորեն հիմնավորվի:

4.3.7. Քաղցկեղածնությունը:

Քանի որ ադյուվանտները նախատեսված են կյանքի ընթացքում միայն մի քանի անգամ եւ փոքր դեղաչափերով ներմուծման համար, այդ միացությունների միջոցով ուռուցքների ուղղակի ինդուկցիայի ռիսկն աննշան է: Բացի այդ, ադյուվանտների ազդեցությունն ուղղված է իմունային համակարգի խթանմանը. դրանք ընդհանուր ազդեցության իմունոդեպրեսանտներ չեն, ինչը նվազեցնում է լիմֆոիդ ուռուցքների ինքնաբուխ ձեւավորման ռիսկը: Այսպիսով, քաղցկեղածնության հետազոտություններ չեն պահանջվում:

4.3.8. Այդուվանտների համակցումը:

Հակածնի փոխանցումն օպտիմալացնող ադյուվանտների հետ իմունոմոդուլացնող հատկություններով սուբստանցիաների օգտագործումը կարող է ուղեկցվել ադյուվանտի ակտիվության բարձրացմամբ: Ի լրումն յուրաքանչյուր առանձին բաղադրիչի հետազոտությունների՝ պետք է կատարվեն տոքսիկության համապատասխան հետազոտություններ՝ ադյուվանտների համակցությունների օգտագործման անվտանգությունն ապահովելու համար: Պետք է կատարվեն առանձին բաղադրիչների տոքսիկության հետազոտություններ, եւ դրանք պետք է ներառվեն նախնական հետազոտություններում: Վերջնական համակցման հետազոտությունը պետք է կատարվի GLP պահանջներին համապատասխան:

4.4. Հակածնի հետ համակցությամբ ադյուվանտի տոքսիկությունը:

Ենթադրյալ հակածնի հետ ադյուվանտի համակցման անվտանգության ուսումնասիրության նախակլինիկական ասպեկտները պետք է անցկացվեն Միության համապատասխան առաջարկությունների պահանջներին համապատասխան: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել գլխի սույն ենթաբաժնում շարադրված ասպեկտներին:

4.4.1. Տեղային տանելիությունը:

Ադյուվանտների հետ համակցությամբ հակածինների ներարկումները կարող են առաջացնել ավելի արտահայտված տեղային ռեակցիաներ, քան միայն մեկ ադյուվանտի ընդունումից հետո առաջացող ռեակցիաները: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ադյուվանտի եւ հակածնի դեղաչափի օպտիմալ հարաբերակցությունը՝ օգտակարության եւ ռիսկի հարաբերակցության տեսանկյունից

4.4.2. Բազմակի ներմուծման տոքսիկության (քրոնիկ տոքսիկության) ուսումնասիրությունը:

Քրոնիկ տոքսիկության հետազոտության ժամանակ դոզավորման սխեման պետք է կազմվի կլինիկական կիրառման սխեմային համապատասխան: Բազմակի ներմուծման սխեմայի (որի դեպքում իմունային արձագանքի ուժգնությունը մեծանում է) անվտանգությունը սահմանելու համար ներմուծումների թիվը տոքսիկության հետազոտության ժամանակ պետք է գերազանցի մարդու պատվաստման ժամանակ նախատեսվող ներմուծումների թիվը:

4.4.3. Իմունային արձագանքի բնութագիրը:

Նախակլինիկական փուլում իմունոգենության հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող նվազագույն պահանջները ներառում են հետեւյալ ասպեկտների ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը՝

«դեղաչափ-էֆեկտ» հարաբերակցության գնահատումը պատվաստանյութի հակածնի տարբեր դեղաչափերի հետ ադյուվանտի տարբեր դեղաչափերի համակցության էֆեկտի հետազոտության միջոցով.

համեմատական հետազոտություններ՝ նոր ադյուվանտի էֆեկտը հայտնաբերելու համար՝ միայն պատվաստանյութի հակածնի կամ արդեն հայտնի ադյուվանտի հետ ադյուվանտի համեմատությամբ:

Պատվաստանյութի արդյունավետությունը կախված է իմունային արձագանքի (հումորալ կամ բջջային) տեսակից ու ինտենսիվությունից:

Պատվաստանյութի նույն հակածնի նկատմամբ ձեւավորվող իմունային արձագանքի տեսակը կարող է տարբերվել կենդանիների եւ մարդու վրա անցկացվող փորձերի ժամանակ: Այդ պատճառով կենդանիների վրա անցկացված հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների արտարկման հարցը պահանջում է հատուկ քննարկում եւ պետք է լուծվի մեծ զգուշությամբ: Մյուս կողմից, մինչեւ կլինիկական հետազոտությունների սկիզբն անհրաժեշտ է ներկայացնել նախակլինիկական հետազոտությունների ընթացքում ստացված հիմնավորված հայեցակարգը:

Հնարավորության դեպքում հետագա հետազոտությունները պետք է ուղղված լինեն համապատասխան կենդանի մոդելների վրա նոր ադյուվանտի իմունոլոգիական ազդեցության մեխանիզմների մանրամասն ուսումնասիրությանը (տե՛ս սույն գլխի 4.1 ենթաբաժինը):

Ադյուվանտների համակցման ռացիոնալ ընտրությունը պետք է հիմնված լինի փորձարարական տվյալների վրա:

5. Կլինիկական հետազոտությունները:

5.1. Ներածություն:

Պատվաստանյութի բաղադրությունում ադյուվանտի ներառումը պետք է լինի հիմնավորված: Հիմնավորման մեջ անհրաժեշտ է ներկայացնել առանց տեղային եւ համակարգային կողմնակի ռեակցիաների ավելացման իմունային արձագանքի մեծացման ապացույցներ:

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ժամանակ անհրաժեշտ է ցույց տալ, որ պատվաստանյութում ներառվող ադյուվանտի քանակությունն ուժեղացնում է պատվաստանյութի հակածնի նկատմամբ իմունային արձագանքը, ինչը մեծացնում է պատվաստման արդյունավետությունը, ինչպես նաեւ բարձրացնում է պատրաստուկի կիրառման անվտանգության մակարդակը: Համակցված պատվաստանյութերի բաղադրությունում ադյուվանտի ներառումը պետք է ուժեղացնի իմունային արձագանքը առնվազն մեկ հակածնի վրա՝ առանց պատվաստանյութերի մյուս հակածինների նկատմամբ իմունային արձագանքի վրա բացասական արձագանք առաջացնելու: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել պատվաստանյութում ադյուվանտի ներառման արդյունքում կողմնակի ռեակցիաների ձեւավորման եւ դրանց հաճախության եւ (կամ) ուժգնության մեծացման հնարավորությանը: Այդ պատճառով ադյուվանտի հետ կապված ռիսկը չպետք է գերազանցի իմունային արձագանքի ուժեղացման արդյունքում պատրաստուկի կիրառման հնարավոր օգուտը:

Սույն բաժնում ուսումնասիրվում են հետեւյալ հարցերը.

չգրանցված նոր պատրաստուկներում եւ (կամ) գրանցված կանխարգելիչ պատվաստանյութերում նոր ադյուվանտների ներառման դեպքում կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը.

կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են գրանցված պատվաստանյութերում ադյուվանտի պարունակության ցանկացած փոփոխությունների դեպքում (հեռացում, ավելացում եւ (կամ) փոխարինում):

Սույն բաժնում նշված ընդհանուր սկզբունքները կիրառվում են ինչպես մեկ հակածին պարունակող պատվաստանյութերի, այնպես էլ համակցված պատվաստանյութերի համար՝ անկախ ներմուծման եղանակից: Իմունային արձագանքի բնութագրման որոշ առանձնահատկությունների գնահատումն անցկացվում է պատրաստուկի անվտանգության եւ արդյունավետության ուսումնասիրության ընթացքում: Անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել այն բանի վրա, որ «հայտնի ադյուվանտ» հասկացությունը կիրառվում է ցանկացած բաղադրությամբ պատվաստանյութերի՝ մեկ կամ մի քանի հակածիններ պարունակող գրանցված պատվաստանյութերի համար:

Հետազոտությունների տարբեր ծրագրերի առանձնահատկությունները կապված են հետեւյալ դրույթների հետ.

նոր պատվաստանյութեր՝ մեկ կամ մի քանի նոր կամ հայտնի ադյուվանտի ներառումը նոր պատվաստանյութում՝ իմունային արձագանքը մեկ կամ մի քանի հակածնով մեծացնելու համար, որը դրսեւորվում է պատվաստման արդյունավետության մեծացմամբ.

ավելի վաղ գրանցված պատվաստանյութերում փոփոխությունների կատարումը՝ գրանցված պատվաստանյութերում փոփոխությունները կատարվում են իմունային արձագանքի ուժեղացման կամ կարգավորման եւ (կամ) դրանց կիրառման անվտանգությունը մեծացնելու համար: Որոշ դեպքերում պատվաստանյութում ադյուվանտի ներառումը կատարվում է առանց պատվաստանյութի (օրինակ՝ գրիպի համավարակի դեմ պատվաստանյութի) հակածնային փոփոխությունների անհրաժեշտ քանակությամբ հակածինների նվազեցման նպատակով: Փոփոխությունները կատարվում են՝

պատրաստուկում մեկ կամ մի քանի նոր կամ հայտնի ադյուվանտներ ներառելու դեպքում.

ադյուվանտի քանակությունն ավելացնելու դեպքում.

ադյուվանտների թիվը նվազեցնելու կամ պատրաստուկից մեկ կամ մի քանի ադյուվանտներ հեռացնելու դեպքում (առանց դրանք փոխարինելու).

մեկ կամ մի քանի ադյուվանտները նոր կամ հայտնի ադյուվանտներով փոխարինելու դեպքում:

5.2. Նախնական հետազոտություններ:

Եթե որպես ադյուվանտ օգտագործվում է նոր նյութ կամ մշակվում է նոր բաղադրություն, ապա նախնական հետազոտություններում անհրաժեշտ է որոշել ադյուվանտի արդյունավետությունը եւ այն հակածնի նկատմամբ իմունային արձագանքի ազդեցությունը, որը նախատեսվում է ներառել այդ կոմպլեքսում: Եթե պատվաստանյութում նախատեսվում է օգտագործել ավելի քան մեկ ադյուվանտ, ապա անհրաժեշտ է անցկացվել հետազոտություններ՝ հակածնի նկատմամբ իմունային արձագանքի վրա ադյուվանտների համակցության ազդեցությունը գնահատելու համար: Բացի այդ, ադյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի ավելի քան մեկ բաղադրիչ պարունակող համակցված պատվաստանյութեր ստեղծելիս անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ներմուծված հակածինների նկատմամբ յուրաքանչյուր ադյուվանտի ակտիվությունը:

5.2.1. Ադյուվանտների ազդեցությունն իմունային արձագանքի վրա:

Իմունային արձագանքի վրա ադյուվանտի ազդեցության գնահատմանն ուղղված հետազոտությունը պետք է ներառի իմունային արձագանքի ուսումնասիրությունն առանց ադյուվանտի հակածնի ներմուծման ժամանակ, որը պետք է պարունակվի պատրաստի պատվաստանյութում, եւ ադյուվանտի (ադյուվանտների) հետ հակածնի ներմուծման ժամանակ: Համակցված պատվաստանյութերի մշակման ժամանակ բավարար են այն հետազոտությունները, որոնց ընթացքում պետք է կատարվի առանց ադյուվանտի հակածինների համակցության եւ ադյուվանտներից յուրաքանչյուրի հետ հակածինների համակցության նկատմամբ իմունային արձագանքի համեմատություն: Այդպիսի սահմանափակ նախնական հետազոտությունների անցկացման ընթացքում հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել անվտանգության ուսումնասիրությանը:

Սովորաբար նման հետազոտություններն անցկացվում են առողջ անձանց ոչ մեծ պոպուլյացիայի վրա: Այն դեպքում, երբ պատվաստանյութը նախատեսված է նորածիններին, փոքր երեխաներին կամ ծերունական տարիքի անձանց ներմուծման համար, այն պետք է ուսումնասիրվի տարիքային համապատասխան պոպուլյացիայում՝ մեծահասակ պացիենտների պոպուլյացիայում հետազոտությունների անցկացումից հետո այդպիսի հետազոտությունների անցկացման հակացուցումների բացակայության դեպքում:

Հետազոտությունը պետք է ներառի մշակվող պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ներառված հակածինների նկատմամբ իմունային արձագանքի վրա ադյուվանտի ազդեցության բոլոր հնարավոր հետեւանքների համալիր գնահատականը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել հենց ադյուվանտի իմունոգեն հատկությունները: Իմունոգենության ուսումնասիրության ժամանակ թեստերի հավաքակազմը կախված է ուսումնասիրվող հակածինների եւ ադյուվանտների ծագումից ու կառուցվածքի առանձնահատկություններից: Անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել ադյուվանտների ազդեցության մեխանիզմի ուսումնասիրության ժամանակ փորձարարական մոդելների հիման վրա անցկացվող իմունոգենության ուսումնասիրության արդյունքները:

Իմունիտետի հումորալ օղակի գնահատման ժամանակ անհրաժեշտ է որոշել ոչ միայն հակամարմինների մակարդակը, այլ նաեւ հակամարմինների (չեզոքացնող, օպսոնացնող կամ մանրէասպան հակամարմինների) բնութագիրը. հետազոտություներն անցկացվում են միջազգային ստանդարտի (Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության ստանդարտի կամ դրա համարժեքի) օգտագործմամբ: Ներմուծվող պատվաստանյութերին ի պատասխան արտադրվող հակամարմինների բնութագրման ժամանակ անհրաժեշտ է որոշել, թե հակամարմինները որ դասին եւ ենթադասին են պատկանում, որոշել А (IgA) դասի իմունոգլոբինների (արյան մեջ շրջանառող կամ հյութազատող) հատկությունները եւ բնութագրել հակամարմինների մյուս հատկությունները, օրինակ՝ ավիդությունը:

Իմունիտետի բջջային օղակի գնահատումն անցկացվում է հակածնին բնորոշ Т-բջջային արձագանքի որոշման միջոցով, որը ներառում է Th1, Th2, Т-կարգավորիչ բջիջների բնութագրումը եւ համապատասխան ցիտոկինների մակարդակի որոշումը: Հետազոտվող ցուցանիշների սպեկտրը պետք է հիմնավորված լինի եւ կարող է չսահմանափակվել նշված հետազոտություններով: Անցկացվող անալիզների ընդգրկույթը պետք է ներկայացվի գրանցման դոսյեում՝ յուրաքանչյուր հետազոտության հիմնավորմամբ:

Նոր ադյուվանտի օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել նախակլինիկական փուլում հակածնի հետ ադյուվանտի կիրառման անվտանգությունը: Նախակլինիկական ուսումնասիրության համար նախատեսված անալոգային նյութերը պետք է ներկայացվեն, եթե փոփոխվում է դեղաչափը (ավելանում է) կամ կիրառվում է ադյուվանտի ներմուծման նոր եղանակ, որը նախկինում չի կիրառվել: Եթե կա օրգանիզմում ադյուվանտի կուտակման պոտենցիալ վտանգ, ապա կլինիկական հետազոտություններում անհրաժեշտ է անցկացնել ֆարմակոկինետիկ ցուցանիշների գնահատում: Միայն ադյուվանտների կլինիկական փորձարկումներ անցկացնելու անհրաժեշտությունը պետք է քննարկվի անդամ պետությունների լիազորված մարմինների ներկայացուցիչների հետ:

5.2.2. Դեղաչափի ընտրության հետազոտություն:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել համոզիչ ապացույցներ (բավարար քանակությամբ տվյալներ) այն մասին, որ հետագա հետազոտության համար ընտրված՝ ադյուվանտի եւ հակածնի քանակությունների հարաբերակցությունն օպտիմալ է հակածնի նկատմամբ իմունային արձագանքի ձեւավորման համար՝ անցանկալի երեւույթների ձեւավորման նվազագույն ռիսկով: Ադյուվանտ-հակածին համակցությունների մեծամասնությունը կազմելու ժամանակ հիմնական նպատակը մեկ կամ երկու բաղադրիչների հնարավորինս քիչ քանակության օգտագործումն է՝ անցանկալի երեւույթների նվազագույն մակարդակով անհրաժեշտ բավարար իմունային արձագանք առաջացնելու համար: Համակցված պատրաստուկում ադյուվանտի եւ հակածնի նախնական քանակական պարունակությունը որոշվում է սույն կանոնների 5.2.1. բաժնում ներկայացված հետազոտությունների հիման վրա, որոնք կարող են անցկացվել դեղաչափերի ընտրության հետազոտության հետ մեկտեղ:

Դեղաչափերի ընտրությանն ուղղված հետազոտությունների ծավալը կախված է ենթադրյալ պատրաստի պատրաստուկի հատկություններից: Օրինակ, եթե ենթադրվում է նվազագույնը մեկ գրանցված պատրաստուկում կիրառվող դեղաչափերի մեջ ադյուվանտների օգտագործումը, ապա հետազոտության ժամանակ հիմնական ուշադրությունը պետք է ուղղված լինի հակածնի տարբեր դեղաչափերի կիրառման բնութագրմանը: Սակայն, եթե նախատեսվում է պատրաստուկի բաղադրության մեջ ադյուվանտի ներառումը հակածնի կամ հակածինների համակցության դեղաչափի մեջ, որն օգտագործվում է մեկ կամ մի քանի գրանցված պատրաստուկներում, ապա հիմնական ուշադրությունը պետք է դարձվի ադյուվանտի քանակության բնութագրմանը: Պատրաստուկի մեջ նոր ադյուվանտի եւ (կամ) նոր հակածնի (առանձին կամ համակցության մեջ) օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել դեղաչափերի ընտրությանն ուղղված ավելի լայնածավալ հետազոտություններ:

Օպտիմալ է հետազոտության անցկացումն այն անձանց պոպուլյացիայում, որոնց նշանակվել է այդ հակածիններով պատվաստումը (թիրախային պոպուլյացիա): Սակայն այն դեպքում, երբ դժվար է ընտրել անհրաժեշտ պոպուլյացիան, դեղաչափի ընտրության հետազոտությունը կարող է անցկացվել այն պոպուլյացիայում, որի համար պատվաստանյութի նշանակման ցուցումները բացակայում են: Այն դեպքում, երբ դեղաչափի ընտրության հետազոտությունը թույլ չի տալիս որոշել հակածին-ադյուվանտ կոմպլեքսի մեկ դեղաչափը նաեւ մեկ պատրաստուկի համար, ապա կարող է անհրաժեշտ լինել մի շարք պարամետրերի համար հաստատող հետազոտությունների անցկացումը: Ընդ որում, ցանկալի է, որ անցկացվեն հակածին-ադյուվանտ ընտրված համակցության նկատմամբ իմունային արձագանքի բնութագրմանն ուղղված հետազոտություններ՝ առնվազն հաստատող փորձարկումներում ներառված սուբյեկտների վրա:

5.3. Հաստատող փորձարկումները:

5.3.1. Ընդհանուր եզրակացություններ:

Կլինիկական հետազոտությունները հիմնականում լինում են ռանդոմիզացված (ընտրանքային), կրկնակի կույր եւ վերահսկվող: Հետազոտությունների բովանդակային պլանը կախված է հակածին-ադյուվանտ կոմպլեքսի հատկություններից: Գրանցված պատվաստանյութերում հակածնի պարունակության փոփոխությանը վերաբերող մոդիֆիկացիաների դեպքում պետք է անցկացվի իմունային պատասխանի գնահատում՝ դրա պաշտպանական ուղղվածությունը հաստատելու համար:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել իմունոգենության ուսումնասիրության տվյալները, եթե հետազոտությունների անցկացման ժամանակ իմունային արձագանքի պաշտպանական ուղղվածության հաստատում չի ստացվել:

Այդ հետազոտությունները պետք է անցկացվեն այն պացիենտների պոպուլյացիայում, որոնց բուժման կամ կանխարգելման համար մշակվել են պատրաստուկները: Եթե տվյալ հետազոտությունները պետք է ներառեն պացիենտների տարիքային լայն ընդգրկույթ, ապա անհրաժեշտ է առանձին հետազոտություններ անցկացնել ըստ տարիքային կազմի տարբերվող խմբերում: Օրինակ, եթե հաստատվել է առանձին տարիքային խմբում հակածնի ներմուծման նկատմամբ իմունային արձագանքի ուժեղացումը, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել իմունոգենության ուսումնասիրություն՝ պացիենտների՝ ըստ տարիքային կազմի տարբերվող խմբերում:

5.3.2. Հետազոտության ծրագրի հնարավոր տարբերակները:

5.3.2.1. Նոր կամ հայտնի ադյուվանտ պարունակող նոր պատվաստանյութերը:

Նոր պատվաստանյութերի (Միության դեղագրքում կամ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության նորմատիվ փաստաթղթերում չնկարագրված հակածիններ պարունակող պատրաստուկների, այն պատրաստուկների, որոնցում օգտագործվել է հայտնի հակածնի կամ հայտնի եւ (կամ) նոր պատվաստանյութերի ցանկացած նոր համակցությունների համար նախատեսված նոր կոնյուգատը) նկատմամբ կիրառվում են պահանջներ, որոնք սույն կանոններում մանրամասն չեն ուսումնասիրվում:

5.3.2.2. Գրանցված պատվաստանյութում ադյուվանտի պարունակության փոփոխությունը

Անհրաժեշտ է անցկացնել նվազագույնը մեկ հաստատող հետազոտություն՝ ադյուվանտի պարունակության փոփոխությունները հիմնավորելու համար: Հետազոտության բովանդակային պլանը կախված է նրանից, թե ինչ նպատակով է կատարվում փոփոխությունը:

Պատրաստուկի արդյունավետության բարձրացմանն ուղղված փոփոխությունների կատարման դեպքում հետազոտությունների բովանդակային պլանը:

Եթե հիմնական նպատակը իմունային արձագանքը մեկ կամ մի քանի հակածիններով մեծացնելը կամ ենթադրյալ վերջնական էֆեկտի վրա իմունային արձագանքի ուղղակի ազդելն է, ապա հետազոտության ծրագիրը պետք է մշակվի՝ գոյություն ունեցող գրանցված պատրաստուկի նկատմամբ փոփոխված պատրաստուկի գերազանցությունն ապացուցելու համար: Համակցված պատրաստուկների հետազոտությունների անցկացման ընթացքում պետք է ապացուցվի մոդիֆիկացված պատրաստուկի՝ առնվազն հակածիններից մեկի նկատմամբ իմունային արձագանքի գերազանցությունը: Տվյալ հետազոտությունների երկրորդային նպատակը պետք է լինի ցույց տալը, որ մոդիֆիկացված պատրաստուկի բաղադրության մեջ ընդգրկված մյուս հակածինների նկատմամբ իմունային արձագանքն ավելի վատ չէ: Մյուս հակածինների նկատմամբ ոչ պակաս ակտիվության ապացույցի ցուցադրությունը կարող է օգտագործվել միայն այն դեպքում, երբ նախօրոք ապացուցվել է ադյուվանտի գերազանցությունն ըստ արդյունավետության ցուցանիշների:

Եթե ենթադրվում է ադյուվանտի ավելի մեծ դեղաչափի օգտագործում, քան օգտագործվել է ավելի վաղ գրանցված պատրաստուկում, կամ ներմուծման եղանակի փոփոխություն, ապա անհրաժեշտ են անվտանգության գնահատմանն ուղղված լրացուցիչ հետազոտություններ: Այդպիսի հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը պետք է քննարկվի ազգային կարգավորող մարմնի մասնագետների հետ՝ մինչեւ ձեւափոխված (մոդիֆիկացված) պատրաստուկի գրանցման դիմումը ներկայացնելը:

Հետազոտությունների բովանդակային պլանը` պատրաստուկի անվտանգության բարձրացմանն ուղղված փոփոխություններ կատարելու ժամանակ:

Եթե պատրաստուկի մշակման հիմնական նպատակն անվտանգության բարձրացումն է, ապա կլինիկական փորձարկումների ծրագրում անհրաժեշտ է ներառել հետազոտություններ, որոնք պետք է ապացուցեն, որ մոդիֆիկացված պատվաստանյութի հակածնի նկատմամբ իմունային արձագանքն ավելի ցածր արդյունավետություն չունի, քան գրանցված պատվաստանյութի յուրաքանչյուր հակածնի նկատմամբ իմունային արձագանքը: Ոչ պակաս արդյունավետության գնահատման չափորոշիչները պետք է հիմնավորվեն հակածնի հատկությունների բնութագրման ժամանակ: Պետք է ակնկալել, որ տվյալ հետազոտության արդյունքները թույլ կտան հիմնավորել անվտանգության ցուցանիշների բարելավումը:

Անվտանգության վերաբերյալ տվյալները պետք է վկայեն պատասխան ռեակցիայի հավաստի բարձրացման մասին՝ հաշվի առնելով ադյուվանտի եւ հակածնի առանձնահատկությունները: Որոշ դեպքերում կարող է նպատակահարմար լինել իմունամիջնորդավորված ռեակցիաների ձեւավորման հնարավորության վրա ուշադրություն դարձնելը: Ամեն դեպքում մոդիֆիկացված պատրաստուկների կիրառման դեպքում «ռիսկ-օգուտ» հարաբերակցությունը պետք է լինի նույնքան նպաստավոր, որքան գրանցված պատրաստուկի դեպքում է:

Հետգրանցումային դիտարկումները պետք է անցկացվեն ադյուվանտ պարունակող գրանցված պատվաստանյութի բաղադրությունում փոփոխություններ կատարելու բոլոր դեպքերում:

5.3.3. Հետազոտության արդյունքների վիճակագրական մշակումը: Գնահատվող ցուցանիշներն ու վիճակագրական անալիզի անցկացման համար օգտագործվող մեթոդները պետք է ներկայացվեն կլինիկական հետազոտությունների արձանագրության մեջ: Ընտրանքի ծավալը պետք է բավարար լինի՝ հետազոտությունների արդյունքները հավաստի հիմնավորելու համար: Անհրաժեշտ է նախօրոք ներկայացնել եւ հիմնավորել ոչ պակաս ակտիվության չափորոշիչների կիրառումը եւ հիմնավորել դրանց կիրառման ժամանակ թույլատրելի սահմանի որոշումը: Կլինիկական փորձարկումների նախագծման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել ընտրանքի ծավալի հետ կապված հնարավոր խնդիրները: Հետազոտությունների ծրագիրը կազմելիս կարող են օգտագործվել գիտական առաջարկությունները եւ Միության իրավունքում ներառված ակտերի պահանջները:

Գլուխ 17. Պատրաստուկների կլինիկական հետազոտություններն ալերգիկ հիվանդությունների սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար

1. Ներածություն

Սույն գլուխը պարունակում է ալերգիկ հիվանդությունների (օրինակ՝ այնպիսի ալերգիկ հիվանդությունների երկարատեւ բուժումն ու կորեկցիան, ինչպիսիք են ռինոկոնյունկտիվիտը եւ միջատների թույնի նկատմամբ ալերգիան) սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար մշակված ալերգեն պատրաստուկների (ալերգենների մզվածքների, ռեկոմբինանտ ալերգենների, մոդիֆիկացված ալերգենների եւ այլնի հիման վրա պատրաստուկների) արդյունավետության եւ անվտանգության հետազոտության ծրագրի նախապատրաստման ցուցումներ:

Ամբողջ աշխարհում նկատվում է ալերգիկ այնպիսի հիվանդությունների թվի մեծացում, ինչպիսիք ալերգիկ ռինիտը (ռինոկոնյունկտիվիտը), ալերգիկ ասթման, սննդային ալերգիան են, որոնք պայմանավորված են շրջակա միջավայրի գործոններով, գենետիկական նախատրամադրվածությամբ եւ իմունային ալերգիկ ռեակցիաների բնական ձեւավորմամբ: Շրջակա միջավայրի ալերգենների (բույսերի ծաղկափոշուց, տիզերից, կենդանիների թեփից, սնկերից, միջատների թույնից եւ սննդամթերքից) հետ օրգանիզմի շփումը կարող է հանգեցնել իմունոգլոբուլին Е-ից կախված (IgE-ից կախված) սենսիբիլիզացիայի ձեւավորման, իսկ ալերգենների հետ կրկնակի շփման դեպքում կարող են առաջանալ հիվանդության ախտանիշներ:

Բացի ֆարմակոթերապիայի վրա հիմնված ախտանշական (սիմպտոմատիկ) բուժումից, կարեւոր դեր են կատարում երկարատեւ այնպիսի միջոցառումները, ինչպիսիք կանխարգելումն ու իմունոմոդուլացնող թերապիան են: Ալերգենների պատրաստուկներով սպեցիֆիկ իմունոթերապիան հիմնված է իմունոմոդուլացնող մեխանիզմների ակտիվացման համար հիվանդներին ալերգենների բազմակի ներմուծման վրա՝ ալերգիայի ախտանիշների կայուն նվազեցման, դեղամիջոցների պահանջի եւ բնական ալերգենների հետ շփման ընթացքում կյանքի որակի բարձրացման համար: Ինհալացիոն ալերգեններով պայմանավորված ալերգիայի սպեցիֆիկ իմունոթերապիան հանգեցնում է հիվանդությամբ պայմանավորված էֆեկտների փոփոխության (մոդիֆիկացման): IgE-ից կախված սննդային ալերգիան ծանր անաֆիլաքսիայի առաջացման պատճառ է, այդ թվում՝ մահվան ելքով. ընդ որում, դրա բուժումն առայժմ չի գտնվել:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի կլինիկական արդյունավետության մեխանիզմները մինչեւ վերջ ուսումնասիրված չեն. հաստատվել է, որ իմունոթերապիան փոփոխում է ալերգիկ պրոցեսի ընթացքը: Օրինակ, սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի ազդեցության ներքո տեղի է ունենում ալերգեն-սպեցիֆիկ բլոկավորող (ուղեկապող) IgG (IgG4 եւ IgA) հակամարմինների մակարդակի նվազեցում եւ ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE հակամարմինների սինթեզի նվազեցում կամ ճնշում: Ընդ որում՝ նկատվում է էֆեկտորային, այդ թվում՝ հաստ բջիջների, էոզինոֆիլների եւ բազոֆիլների բաղադրության ու ակտիվության փոփոխություն: Տվյալ էֆեկտները պայմանավորված են Т-լիմֆոցիտների ալերգենների նկատմամբ արձագանքի փոփոխություններով: Th2-տեսակի իմունային արձագանքի ակտիվության գերակշռության դեպքում, որն ալերգիայի ժամանակ ուղեկցվում է ինտերլեյկին-4 (IL) եւ IL-5-ի սինթեզի ավելացմամբ, իմունոթերապիայի ազդեցության ներքո տեղի է ունենում Th1-տեսակի արձագանքի ակտիվության եւ ինտերֆերոն գամմայի ու IL-2-ի սինթեզի ավելացում: Դա առաջացնում է Т-կարգավորող բջիջների խթանում եւ IL-10 ու TGF-բետայի սինթեզի ավելացում: Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի ազդեցության ներքո տեղի ունեցող այս փոփոխությունները հանգեցնում են մաշկի մեջ եւ թոքերում ալերգենով հարուցված Т-բջջային արձագանքի ճնշման եւ երկար ժամանակով հիվանդության այնպիսի ախտանիշների ճնշման, որոնք կարող են ձեւավորվել սպեցիֆիկ իմունոթերապիան դադարեցնելուց հետո: Այնուամենայնիվ, մինչ այժմ սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի մեխանիզմն ամբողջովին չի ուսումնասիրվել, եւ ներկայումս իմունիտետի համակարգի նշված փոփոխություններից ոչ մեկը չի կարող օգտագործվել կլինիկական ելքը կանխատեսելու համար: Միեւնույն ժամանակ, իմունիտետի համակարգի այս փոփոխությունները հարաբերակցվում են կլինիկական ցուցանիշների հետ եւ պետք է հաշվի առնվեն կլինիկական անալիզի ժամանակ:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար նոր պատրաստուկների ուսումնասիրության համար օգտագործվում են կլինիկական հետազոտությունների անցկացման մեծ քանակությամբ տարբեր սխեմաներ, որոնք տարբերվում են իրարից ըստ հետազոտվող դեղաչափերի, հետազոտության տեւողության, ներառման չափորոշիչների, վերջնակետերի, արդյունքների վերլուծության մեթոդների եւ շրջակա միջավայրի պարամետրերի վերահսկողության:

Սույն գլխում ներկայացված են սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների ուսումնասիրության պլանի մշակման, գնահատման մոտեցումների կատարելագործման եւ արդյունքների համեմատության ցուցումները:

Սույն գլխում ներկայացված են ալերգիկ պրոցեսի ցանկացած տեղայնացման դեպքում (օրինակ՝ շնչառական ուղիների, աչքերի վերին եւ ստորին հատվածներում, համակարգային ռեակցիայի դեպքում) սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի կլինիկական ուսումնասիրության անցկացմանը ներկայացվող պահանջները՝ ցանկացած հումքից ստացված ալերգենների (օրինակ՝ ծաղկափոշուց, տզերից, կենդանիների մազից, սնկերից, միջատների թույնից, սննդամթերքից), ցանկացած ալերգեն պատրաստուկների (օրինակ՝ մզվածքներից, մաքրված ալերգեններից, մոդիֆիկացված ալերգեններից, ադսորբացված ալերգեններից) օգտագործմամբ եւ պատրաստուկի ներմուծման բոլոր եղանակների (օրինակ՝ ենթամաշկային, ենթալեզվային) համար: Այս ցուցումները չեն տարածվում այնպիսի հիվանդությունների վրա, ինչպիսիք են ատոպիկ էկզեման (դերմատիտ) կամ ասթման, որոնց դեպքում ալերգենը հիվանդության առաջացման պատճառ չէ:

2. Կիրառության ոլորտը

Պատրաստուկներին վերաբերող սույն գլուխը պարունակում է ալերգիկ հիվանդությունների սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար դեղապատրաստուկների հետազոտությանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Կապն այլ գլուխների հետ

Սույն կանոնների 13-րդ եւ 14-րդ գլուխներում ընդգրկված են կենսաբանական դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումները:

4. Հիմնական ցուցումները

4.1. Բնութագիրը եւ պացիենտների ընտրությունը

4.1.1. Ախտորոշումը:

Հետազոտության մեջ պետք է ներառվեն այն հիվանդները, որոնք ունեն հիվանդության ալերգոլոգիական մանրամասն անամնեզ:

IgE-ով միջնորդավորված հիվանդությունների ախտորոշումը կատարվում է միջազգային առաջարկություններում ներկայացված չափորոշիչների հիման վրա. անամնեզում պետք է լինեն տեղեկություններ սեզոնային ալերգիկ ռինիտի (ռինոկոնյուկտիվիտի) սրացման կամ ալերգիկ ասթմայի՝ նվազագույնը 2 տարի անընդմեջ կամ մեկ տարվա սրացման մասին, եթե ալերգիկ հիվանդությունը պայմանավորված է շուրջտարյա ալերգենով: Միջատների նկատմամբ ալերգիա ունեցող հիվանդների անամնեզը պետք է պարունակի թաղանթաթեւավորների խայթոցից հետո ալերգիայի ախտանիշների մանրամասն նկարագրությունը՝ դասակարգման համաձայն:

4.1.2. Պացիենտների ընտրությունը:

Շնչառական ուղիների ալերգիկ հիվանդություններ ունեցող հիվանդների մոտ կարող են հայտնաբերվել ալերգենների տարբեր քանակություններ, որոնցով պայմանավորված է եղել սենսիբիլիզացիան: Կան քիչ թվով հիվանդներ, որոնց մոտ հայտնաբերվել է սենսիբիլիզացիա մեկ ալերգենի նկատմամբ (մոնոսենսիբիլիզացիա). հիմնականում հայտնաբերվում է պոլիսենսիբիլիզացիա մի տեսակի մի քանի ալերգենների նկատմամբ կամ պոլիսենսիբիլիզացիա տարբեր տեսակի մի քանի ալերգենների նկատմամբ: Դրանով պայմանավորված՝ շատ դժվար է ընտրել հիվանդների այնպիսի խումբ, որոնց մոտ հայտնաբերվում է մոնոսենսիբիլիզացիա: Այդ պատճառով հետազոտության մեջ պետք է ընդգրկել այնպիսի հիվանդների, որոնց մոտ հայտնաբերվում է սենսիբիլիզացիայի պատճառ դարձած ալերգենների սահմանափակ (նվազագույն) քանակություն: Ընդ որում՝ անհրաժեշտ է փաստաթղթերում նշել պատճառական ալերգենները եւ ներկայացնել մյուս այն ալերգենների գնահատականը, որոնց նկատմամբ պացիենտը սենսիբիլացվել է: Ալերգենները հայտնաբերվում են մաշկային թեստերի միջոցով եւ ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE հակամարմինների հայտնաբերման ժամանակ (IgE-ի քանակական որոշման մեթոդների օգտագործմամբ, որոնք պետք է վալիդացվեն): Ալերգենների հայտնաբերման յուրաքանչյուր դեպք պետք է փաստաթղթերով հաստատվի: Բացի այդ, անհրաժեշտ է հայտնաբերել այն ալերգենները, որոնց դեմ իմունոթերապիա չի անցկացվելու, որոնք, սակայն, կարող են ազդել հետազոտությունների արդյունքների վրա: Այս հետազոտություններն անհրաժեշտ են ծաղկափոշու կամ սնկերի պատճառով առաջացած սեզոնային ալերգիկ ռինիտի (ռինոկոնյուկտիվիտի) եւ տզերից կամ կենդանիների մազից առաջացած շուրջտարյա ալերգիկ ռինիտի (ռինոկոնյուկտիվիտի) իմունոթերապիայի ժամանակ: Հիվանդի մոտ ալերգենների նկատմամբ սեզոնային եւ շուրջտարյա սենսիբիլիզացիայի առկայության դեպքում կարող են ի հայտ գալ լրացուցիչ դժվարություններ: Նախ եւ առաջ, պետք է հաշվի առնել, որ սենսիբիլիզացիա առաջացրած ոչ բոլոր ալերգեններն ունեն կլինիկական նշանակություն: Իմունոթերապիայի ուսումնասիրության օբյեկտիվ արդյունքներ ստանալու համար խորհուրդ է տրվում հետազոտության մեջ չներառել այնպիսի հիվանդների, որոնց մոտ հայտնաբերվել է տարվա տարբեր եղանակների ալերգենների նկատմամբ կլինիկապես նշանակություն ունեցող սենսիբիլիզացիա, եւ այն հիվանդներին, որոնց մոտ սրացման ժամանակավոր շրջանները կարող են համընկնել: Նաեւ թույլ չի տրվում հետազոտության մեջ ընդգրկել այնպիսի հիվանդների, որոնց մոտ հայտնաբերվել է սենսիբիլիզացիա շուրջտարյա ալերգենների նկատմամբ, եւ որոնց մոտ ուսումնասիրվող սեզոնային ալերգենի ակտիվության շրջանում կարող է սրացում լինել: Շուրջտարյա ալերգենների ուսումնասիրության ժամանակ հետազոտության մեջ կարող են ընդգրկվել այնպիսի հիվանդներ, որոնց մոտ բացակայում է այլ շուրջտարյա ալերգենների նկատմամբ սենսիբիլիզացիան, ինչը կլինիկական նշանակություն ունի: Այն հիվանդների մոտ շուրջտարյա ալերգենների ուսումնասիրության դեպքում, որոնց մոտ սեզոնային ալերգենների նկատմամբ հայտնաբերվել է կլինիկական նշանակություն ունեցող սենսիբիլիզիացիա, արդյունավետության գնահատումը պետք է անցկացվի այն շրջանում, որը համընկնում է սեզոնային ալերգենի ակտիվության հետ:

Այն ինհալացիոն ալերգենների նկատմամբ ալերգիա ունեցող հիվանդների մոտ, որոնց նախատեսվում է ներառել հետազոտության մեջ, մինչեւ հետազոտության սկիզբը պետք է որոշվի հիվանդության համապատասխան ախտանիշների նվազագույն մակարդակը: Օպտիմալ է ախտանիշների բնութագրումը հիվանդի սկզբնական վիճակի գնահատումն անցկացնելու ժամանակ, եւ ոչ թե այն ախտանիշների բալային ներկայացումը, որոնք եղել են սկզբից: Հետազոտության մեջ թույլ չի տրվում ներառել այնպիսի հիվանդների, որոնք իմունոթերապիան ստացել են ուսումնասիրվող ալերգենի, խաչաձեւ արձագանքող ալերգենի կամ ցանկացած այլ ալերգենի օգտագործմամբ, որոնց դեպքում հետագա 5 տարիների ընթացքում չներառելու հիմքեր կան:

Միջատների խայթոցի նկատմամբ անաֆիլակտիկ ռեակցիաների ձեւավորման բարձր ռիսկով հիվանդները, որոնց պլանավորվում է ընդգրկել միջատների ալերգենների իմունոթերապիայի հետազոտության մեջ, պետք է հետազոտվեն՝ մաստոցիտոզի առկայությունը պարզելու համար: Միջատների թույնից ալերգենի իմունոթերապիայի ուսումնասիրության ժամանակ միջատների խայթոցի նկատմամբ անաֆիլակտիկ ռեակցիաների ձեւավորման բարձր ռիսկով պայմանավորված՝ արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը գնահատելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել մաստոցիտոզի առկայությունը:

Հետազոտության մեջ ընդգրկելու չափորոշիչների ընտրությունն իրականացվում է հաշվի առնելով տարիքը, սեռը, հիվանդության առանձնահատկություններն ու ծանրությունը, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը, նախորդ իմունոթերապիան եւ այլն: Հետազոտությունից դուրս հանելու չափորոշիչներին կարող են դասվել այնպիսի գործոնները, ինչպիսիք են պատրաստուկների ընդունման անհրաժեշտությունը, այլ հիվանդությունների առկայությունը եւ այլն: Չափորոշիչների ընտրությունը պետք է հիմնավորվի եւ նշվի հետազոտության արձանագրության մեջ, որպեսզի հնարավոր լինի գնահատել արդյունքների հավաստիությունը:

4.1.3. Ուղեկցող հիվանդությունները:

Շատ հաճախ մեկ հիվանդի մոտ հանդիպում է ռինիտ (ռինոկոնյուկտիվիտ) եւ ասթմա: Ռինիտի (ռինոկոնյուկտիվիտի) սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի արդյունավետության ուսումնասիրության դեպքում հետազոտության մեջ կարող են ընդգրկվել ուղեկցող ասթմայով հիվանդներ՝ իմունոթերապիայի անվտանգության եւ պատրաստուկի՝ ասթմայի վրա ունեցած ազդեցության գնահատման վերաբերյալ տվյալների ստացման համար: Չնայած նրան, որ ասթմայով հիվանդների մոտ առանձին անցկացվում է արդյունավետության գնահատում, ասթմայի թերապիայի առանձնահատկությունները պետք է պահպանվեն:

4.2. Ալերգեն չհանդիսացող դեղամիջոցները

4.2.1. Համատեղ թերապիա:

Բոլոր պատրաստուկները, որոնք հիվանդներն ընդունում են (այդ թվում՝ առանց բժշկի խորհրդի), պետք է նշվեն համապատասխան փաստաթղթերում, ընդ որում, անհրաժեշտ է որոշել այն պատրաստուկները, որոնք կարող են ազդել հետազոտության արդյունքների վրա, եւ բացառել դրանց ընդունումը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է որոշել, թե որ պատրաստուկներն է խորհուրդ տրվում նշանակել անհետաձգելի թերապիայի համար:

4.2.2. Պատրաստուկներ անհետաձգելի թերապիայի համար:

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման դեպքում պետք է անհետաձգելի թերապիայի համար պատրաստուկներ նախատեսել: Հիվանդին անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկներ նշանակելու չափանիշները (ախտանիշներից եւ (կամ) ախտանիշների լրջությունից կախված) անհրաժեշտ է նշել հետազոտության արձանագրության մեջ: Եթե հիվանդի ասթմատիկ վիճակը վերահսկվում է պատրաստուկներով, ապա դրանք պետք է դիտարկվեն որպես անհետաձգելի թերապիայի միջոցներ: Անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկի կիրառման յուրաքանչյուր դեպք պետք է նշվի պացիենտի օրագրում: Խորհուրդ չի տրվում բուժումն ավարտելուց հետո անցում կատարել ուժեղ ազդեցության պատրաստուկի ընդունմանը. նախընտրելի է կարճ ֆարմակոդինամիկ ազդեցությամբ, անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների կիրառումը: Արդյունավետության գնահատման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկները կարող են ազդել հետազոտության արդյունքների վրա:

4.3. Կլինիկական հետազոտությունները

4.3.1. Նախնական հետազոտությունները:

Առողջ կամավորների կլինիկական հետազոտությունների դասական սխեմայի I ֆազան հարմար չէ սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի ալերգենների գնահատման համար, քանի որ այն թույլ չի տալիս գնահատել պատրաստուկի արդյունավետությունն ու անվտանգությունն այդ փուլում: Այն անձինք, որոնց մոտ գերզգայունությունը բացակայում է, չեն կարողանում արձագանքել որպես սենսիբիլիզացված հիվանդներ եւ նրանց դեպքում ի հայտ չեն գալիս այն ռիսկերը, որոնք նկատվում են ալերգիայով հիվանդների մոտ: Այսպիսով, ալերգեն պատրաստուկների ուսումնասիրությունն անցկացվում է միայն ալերգիայով հիվանդների պոպուլյացիայի շրջանում, իսկ պատրաստուկի տեղային գրգռիչ ազդեցության գնահատումը հնարավոր է առողջ կամավորների մասնակցությամբ: Առավելագույն տանելի դեղաչափի անվտանգության եւ տանելիության վերաբերյալ նախնական տվյալների ստացման ու պատրաստուկի դեղաչափի մեծացման (էսկալացիայի) համապատասխան սխեմայի ընտրության համար անհրաժեշտ է ուսումնասիրել պատրաստուկի տարբեր դեղաչափեր: Պահպանողական դեղաչափին հասնելու անհրաժեշտությունը կախված է դեղաչափի մեծացման սխեմայից, ինչը պետք է արտահայտվի համապատասխան հետազոտություններում:

4.3.2. Դեղաչափի ընտրության հետազոտությունները:

Տանելի դեղաչափերի ընդգրկույթը որոշելուց հետո անհրաժեշտ է անցկացնել «դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածության ուսումնասիրություն: Տվյալ հետազոտությունները կարող են իրականացվել մի քանի կարճաժամկետ չվերահսկվող հետազոտությունների անցկացման դեպքում (օրինակ՝ 2-4 ամիս): Որպես առաջնային վերջնակետեր կարող են օգտագործվել պրովոկացիոն թեստեր (օրինակ՝ շաղկապենային /կոնյունկտիվալ/, քթային կամ բրոնխիալ պրովոկացիա կամ խցում ալերգենի էքսպոզիցիայի որոշումը) եւ կլինիկական ցուցանիշներ: Կլինիկական նշանակություն ունեցող լաբորատոր ցուցանիշները երկարատեւ հետազոտությունների անցկացման դեպքում (սպեցիֆիկ հակամարմիններ, Т-բջջային պատասխան, ցիտոկիններ) չեն կարող օգտագործվել թերապեւտիկ դեղաչափի գնահատման համար, քանի որ հետազոտության տվյալ փուլում դրանք չեն որոշվում եւ չեն հարաբերակցվում պատրաստուկի ներմուծման նկատմամբ կլինիկական պատասխանի հետ:

4.3.3. Ֆարմակոկինետիկայի եւ ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկ հատկությունների գնահատում հնարավոր չէ անցկացնել, քանի որ պլազմայում հնարավոր չէ որոշել տվյալ պատրաստուկների ազդող նյութի խտությունը: Ֆարմակոդինամիկայի սովորական հետազոտությունների անցկացումն ալերգեն պատրաստուկների դեպքում անհնար է: Սակայն, իմունային համակարգի վրա սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի ազդեցությունը ցուցադրելու համար կարելի է գնահատել իմունիտետի ցուցանիշների դինամիկան (օրինակ՝ ալերգեն-սպեցիֆիկ IgG-երի մակարդակի, Т-բջջային պատասխանի եւ (կամ) ցիտոկինների սինթեզի փոփոխությունները) եւ (կամ) օրգանի (հյուսվածքի) պատասխանի գնահատման ցուցանիշների դինամիկան (օրինակ՝ պրովոկացիոն թեստեր): Տվյալ հետազոտությունները կարող են իրականացվել պատրաստուկների հետագա հետազոտությունների շրջանակներում:

4.3.4. Հաստատող հետազոտությունները:

Հետազոտության պլանը:

Իմունոթերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների հաստատող հետազոտություններն անցկացվում են ռանդոմիզացված (ընտրանքային), պլացեբո-վերահսկվող, կրկնակի կույր հետազոտություններում: Ոչ պակաս արդյունավետության չափանիշների կիրառումը թույլ չի տալիս օբյեկտիվորեն գնահատել հետազոտությունների արդյունքները, քանի որ ալերգենների կիրառման նկատմամբ պատասխանները տատանվում են լայն ընդգրկույթում եւ կարող են անկանխատեսելի լինել:

Այս առնչությամբ առաջարկվում է անցկացնել համեմատական հետազոտություններ համեմատության պլացեբո օբյեկտի հետ: Հաշվի առնելով, որ սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի անցկացման դեպքում հաճախ ի հայտ են գալիս տեղային կողմնակի ռեակցիաներ, հիստամինի հետ պլացեբո պատրաստուկի օգտագործմամբ կլինիկական հետազոտությունները պետք է կույր լինեն:

Սակայն, միջատների խայթոցից ալերգիայի իմունոթերապիայի դեպքում պլացեբոյի օգտագործումը ստուգիչ խմբում էթիկայից դուրս է: Տվյալ դեպքում որպես հսկողություն կարող է օգտագործվել միջատների նկատմամբ ալերգիայի բուժման համար նախատեսված, գրանցված պատրաստուկը: Ընդ որում, անհրաժեշտ է ուսումնասիրվող եւ ստուգիչ պատրաստուկների ներմուծման միանման սխեմաների եւ եղանակների օգտագործմամբ անցկացվող կույր հետազոտության անցկացումը կամ հետազոտության այլ պլանի օգտագործումը (օրինակ՝ հետազոտություն կրկնակի քողարկմամբ): Հատուկ դեպքերում, երբ պետք է օգտագործել ոչ պակաս արդյունավետության հետազոտությունների անցկացումը, անհրաժեշտ է հիմնական ուշադրությունը դարձնել սենսիբիլիզացիայի գնահատման զգայուն մեթոդների ընտրությանը: Այդ պատճառով առաջարկվում է դիմել լիազորված մարմիններին՝ հետազոտության պլանը քննարկելու նպատակով:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի կլինիկական հետազոտություններում պետք է ընդգրկվեն միայն այն հիվանդները, որոնք, նախքան հետազոտության սկսվելը, ախտանիշների գոնե նվազագույն մակարդակ ունեն (համապատասխան ժամանակահատվածում): Տվյալ ընթացաշրջանում կարելի է հաշվի առնել այն ախտանիշները, որոնք նկատվել են ավելի վաղ (անամնեզի հիման վրա), սակայն խորհուրդ չի տրվում դրանք հետագայում օգտագործել արդյունքների հաշվառման դեպքում կամ համեմատական հետազոտությունների մեջ: Գերադասելի է հետազոտության հիմնական ժամանակահատվածի հետ կապված մոտեցումը, որը թույլ է տալիս գնահատել հիվանդության ախտանիշները եւ պատրաստուկի ազդեցությունը: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ ալերգենները՝ հատկապես ծաղկափոշիների, կարող են անկանխատեսելի կամ լայն տատանումներով ազդեցություն ունենալ, ինչը նվազեցնում է նշված մոտեցումներից ստացված արդյունքների բովանդակային հագեցվածությունը: Ախտանիշների անհրաժեշտ նվազագույն մակարդակ ունեցող հիվանդին հետազոտության մեջ ընդգրկելու համար կարելի է օգտագործել պրովոկացիոն թեստեր տիտրումով:

Սեզոնային ալերգիայի հետազոտության դեպքում պարտադիր է արձանագրության մեջ նշել ծաղկափոշու այն մակարդակը մթնոլորտում, որի դեպքում հնարավոր է սկսել հիվանդությունների ախտանիշների գնահատումը, ու հետազոտման հիմնական ժամանակահատվածը:

Շուրջտարյա ալերգենների կլինիկական հետազոտությունների անցկացման դեպքում անհրաժեշտ է նվազագույնի հասցնել ալերգենների մակարդակների տարբերությունները, որոնք որոշվում են շինությունների ներսում: Այդ պատճառով, եթե պլանավորվում է սանիտարական միջոցառումների անցկացում, ապա դրանք պետք է ավարտվեն նախքան կլինիկական հետազոտության սկսվելը. հիվանդության ախտանիշների գնահատումն անհրաժեշտ է անցկացնել սանիտարական միջոցառումների ավարտից հետո: Հետազոտությունների անցկացման գործընթացում սանիտարական միջոցառումներ չեն անկացվում: Բացի այդ, խորհուրդ է տրվում կոնկրետ հիվանդների տնային ալերգենների մակարդակների տատանումները՝ հատկապես ախտանիշների գնահատման գործընթացում, արտացոլել փաստաթղթավորման մեջ:

Հետազոտության տեւողությունը:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի հիմնական նպատակն է իմունային համակարգի փոփոխությունների հետեւանքով առաջացած կայուն ազդեցություն ստանալ, ինչը կարող է ապացուցվել երկարաժամկետ հետազոտություններում: Այնուամենայնիվ, ալերգիկ ռինիտի (ռինոկոնյուկտիվիտի) դեպքում սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի արդյունավետության վերաբերյալ արժանահավատ արդյունքներ կարելի է ստանալ գնահատումից հետո՝ բույսերի փոշոտման 1 սեզոնի ընթացքում կամ 1 կամ 2 ստուգիչ ժամանակահատվածի ընթացքում՝ շուրջտարյա ալերգենի դեպքում: Արդյունավետության ուսումնասիրության տեւողությունից կախված՝ հնարավոր են հետազոտությունների հետեւյալ տարբերակները՝

ալերգիկ ախտանիշների բուժման գնահատում՝ կարճաժամկետ կլինիկական հետազոտություններ, որոնք արդյունավետություն են բույսերի փոշոտման առաջին սեզոնում՝ սպեցիֆիկ իմունոթերապիան սկսելուց հետո, կամ շուրջտարյա ալերգիայի դեպքում՝ բուժման մի քանի ամսից հետո,

կայուն կլինիկական ազդեցության հասնելու գնահատումը՝ զգալի եւ կլինիկական նշանակություն ունեցող կայուն արդյունավետության ապահովումը 2-3 տարվա բուժման ընթացքում:

երկարաժամկետ արդյունավետության գնահատում եւ հիվանդության հետեւանքով առաջացած ազդեցությունների փոփոխություն՝ արժանահավատ եւ կլինիկական նշանակություն ունեցող արդյունավետության հաստատում, որը որոշվում է բուժմանը հաջորդող տարիներով,

ալերգիայի բուժում՝ ալերգիկ ախտանիշների բացակայության հաստատում, որը որոշվում է բուժմանը հաջորդող տարիներով:

Տվյալ պայմանների հիման վրա մշակվում են առանձին կոնկրետ հետազոտություններ:

Բացի այդ, երկարաժամկետ հետազոտությունները կարող են պլանավորվել որպես լրացում՝ ասթմայի զարգացման կանխարգելման ուսումնասիրության եւ այն ալերգենների սպեկտրի մեծացման համար, որոնք սենսիբիլիզացիայի (զգայագրգռման) պատճառ են դարձել: Եթե հետազոտությամբ պլանավորված են 1-ից ավելի նպատակներ, ապա անհրաժեշտ է հատուկ ուշադրություն դարձնել հետազոտության ծրագրի կազմման մեթոդաբանական կողմին (օրինակ՝բազմանպատակ հետազոտություն): Ընդ որում, խորհուրդ չի տրվում օգտագործել միջանկյալ հետազոտությունների արդյունքները, քանի որ դրանք կարող են ազդեցություն ունենալ շարունակվող հետազոտության արդյունքների վրա:

Վերջնակետերի գնահատումը սեզոնային ալերգենի դեպքում անցկացվում է յուրաքանչյուր սեզոն եւ շուրջտարյա ալերգենի դեպքում՝ մի քանի անգամ բուժման ընթացքում կամ հետազոտման ավարտին: Բուժման գործընթացում արդյունավետության բարձրացումը վկայում է պատրաստուկի ազդեցության մասին, սակայն թույլ չի տալիս վերջնական եզրակացություն կատարել դրա վերաբերյալ, քանի որ արդյունավետությունը կախված է ալերգենի էքսպոզիցիայից, որը տարբեր տարիներին կարող է տարբեր լինել: Ընդ որում, բուժման առաջին տարվա ընթացքում բարձր արդյունավետությունը կարող է հանգեցնել նրան, որ հաջորդ տարի արդյունավետության բարձրացում չի գրանցվի, եւ շարունակական բուժումը կարող է անհրաժեշտ դառնալ երկարաժամկետ կայուն ազդեցություն ստանալու համար: Այս առնչությամբ արդյունավետության գնահատման համար՝ հատկապես ալերգենի ցածր մակարդակի եւ, համապատասխանաբար, ցածր (կամ նույնիսկ զրոյական) արդյունավետութայն ժամանակահատվածում (տարիներին) կարելի է օգտագործել պրովոկացիոն թեստեր: Ընդ որում, եթե ալերգիայի ախտանիշների զարգացման համար անհրաժեշտ ալերգենի խտությունը ժամանակի ընթացքում մեծանում է, ապա դա կարող է վկայել իմունոթերապիայի արդյունավետության մասին: Սակայն, նման թեստերը չեն կարող օգտագործվել որպես արդյունավետության փոխնակ մարկերներ:

Միջատների նկատմամբ ալերգիայի բուժումը գնահատելու համար անհրաժեշտ է հիմնավորել իմունոթերապիայի անցկացման ժամանակահատվածը: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել արդյունավետության երկարաժամկետ գնահատման անհրաժեշտությունը:

Վերջնակետերը:

Հետազոտվող եւ ստուգիչ խմբերի միջեւ առաջնային վերջնակետերի կլինիկական նշանակություն ունեցող տարբերությունները պետք է նկարագրվեն եւ հիմնավորվեն հայտատուների կողմից: Հաստատող կլինիկական հետազոտությունների անցկացման դեպքում վերջնակետերի ընտրությունը կախված է հետազոտվող պաթոլոգիայից՝

ալերգիկ ռինիտ (ռինոկոնյուկտիվիտ)՝

առաջնային վերջնակետ՝

անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների կիրառում՝ ալերգիայի ախտանիշների կասեցման համար: Առաջնային վերջնակետը պետք է արտացոլի ախտանիշների լրջությունը եւ անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների կիրառումը: Պացիենտի կողմից ախտանիշների արտահայտվածության գնահատումը ալերգիկ ասթմայով ուղեկցվող կամ առանց դրա ալերգիկ ռինիտի (ռինոկոնյուկտիվիտի) կլինիկական հետազոտություններում հաճախ օգտագործվում է որպես արդյունավետության առաջնային չափանիշ: Տվյալ գնահատումը պետք է անցկացվի հիվանդի կողմից ամեն օր՝ արդյունավետության ուսումնասիրության համար սահմանված ժամանակահատվածի ընթացքում: Չնայած ախտանիշների գնահատման համար նախատեսված 4-բալլանոց սանդղակը վալիդացված չէ, այն օգտագործվում է ալերգիայի ախտանիշները գնահատելու համար.

0` ախտանիշները բացակայում են (ալերգիայի ակնհայտ ախտանիշներ (նշաններ) չկան),

1` թեթեւ ախտանիշներ (առկա են թույլ արտահայտված ախտանիշներ (նշաններ), որոնք հեշտ տանելի են),

2` չափավոր ախտանիշներ (առկա են ախտանիշներ (նշաններ), որոնք անհանգստություն են պատճառում հիվանդին, սակայն տանելի են),

3` լուրջ ախտանիշներ (առկա են ախտանիշներ (նշաններ), որոնք ծանր տանելի են, խաթարում են ամենօրյա կենսագործունեությունը եւ (կամ) քունը):

Ալերգիկ ռինիտին (ռինոկոնյուկտիվիտին) բնորոշ ախտանիշներն են քթի քորը, փռշտոցը, հարբուխը, քթի փակվածությունը, աչքերի քորը, աչքերում ավազի առկայության զգացումը, կարմրությունը եւ արցունքահոսությունը:

Ախտանիշների գնահատումն անցկացվում է դեղամիջոցների կանոնավոր կիրառության բացակայության դեպքում: Անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկներն ալերգիայի ախտանիշների արտահայտվածության եւ տեւողության վրա ունենում են տարբեր ազդեցություններ, կարող են ազդել տարբեր օրգանների եւ համակարգերի վրա, ինչը կլինիկական հիմնավորում է պահանջում՝ հաշվի առնելով ախտանիշների թեթեւացումը (ազդեցության մակարդակն ու տեւողությունը) եւ ախտանիշների տեսակը:

Հնարավոր են տարբեր մոտեցումներ՝ միաժամանակ հաշվի առնելով սանդղակի կիրառությունը՝ ախտանիշների գնահատման համար եւ անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված այն պատրաստուկների ընդունումը, որոնք պետք է հիմնավորվեն: Արդյունավետության գնահատման համակարգը, որը թույլ կտար հավասարակշռել հիվանդության ախտանիշների արտահայտվածությունը դեղամիջոցների ընդունման ֆոնին, բացակայում է: Անհրաժեշտ է անցկացնել արդյունավետության գնահատման հավասարակշռված եւ վալիդացված համակարգի սեփական մշակում:

Ալերգիայի ախտանիշները բնութագրող եւ դեղամիջոցների ընդունման հաշվառման համար օգտագործվող ցուցանիշների միավորումը տվյալ խնդրի լուծման մոտեցումներից մեկն է: Յուրաքանչյուր գործոնի ազդեցություն պետք է հիմնավորված լինի: Տվյալ համակցված մոտեցման օգտագործմամբ բոլոր հետազոտությունները պետք է հենվեն դրական պատասխանով հիվանդներից ստացված տվյալների վրա, (օրինակ՝ այն հիվանդների, որոնց մոտ համակցված ցուցանիշի օգտագործմամբ գնահատումը եղել է պատասխանի հաշվառման համար սահմանված մակարդակից ցածր): Այլընտրանքային մոտեցումը ախտանիշների հաշվառման սանդղակի եւ անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների կիրառության միավորման մեջ է, որպես ցուցանիշ օգտագործվում է առանց ախտանիշների զարգացման եւ անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների ընդունման օրերի քանակը:

Անհրաժեշտության եւ կլինիկական հիմնավորվածության դեպքում կարող են օգտագործվել այլ վերջնակետեր: Այն դեպքում, եթե առաջնային վերջնակետի գնահատման համար սահմանված որոշակի ժամանակահատվածում առկա են արդյունավետության գնահատման սահմանափակումներ, ապա դա անհրաժեշտ է արտացոլել արձանագրության մեջ:

Արդյունավետության գնահատման չափանիշի ընտրությունից անկախ՝ առաջնային վերջնակետի ցուցանիշը պետք է արտահայտված լինի միավորներով եւ ունենա կլինիկական նշանակություն: Արդյունավետության գնահատման համար միայն վիճակագրական առումով արժանահավատ արդյունքները ներկայացելը ոչ միշտ է բավարար լինում․

երկրորդային վերջնակետեր՝

որպես երկրորդային վերջնակետեր կարող են օգտագործվել ալերգիայի ախտանիշների առաջացման հաճախականությունը, պատրաստուկների ընդունման հաճախականությունը, ախտանիշների անհատական գնահատումը, կյանքի որակի գնահատումը հարցաթերթիկների միջոցով (HRQoL), ալերգիայի ախտանիշների արտահայտվածությունը՝ ըստ վիզուալ սանդղակի (VAS), առանց ախտանիշների օրերի թիվը, պացիենտի եւ բժշկի կողմից հիվանդի ընդհանուր վիճակի բարելավման գնահատումը: Պրովոկացիոն թեստերի (մաշկ, աչքեր, քիթ, բրոնխեր, ալերգենի կողմից խթանում խցիկում) եւ օբյեկտիվ հետազոտության տվյալների օգտագործումը (օրինակ՝ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE եւ IgG հակամարմինների, ցիտոկինների եւ բորբոքման այլ մարկերների մակարդակի որոշումը) թույլ է տալիս ստանալ լրացուցիչ տեղեկատվություն, բայց չի կարող օգտագործվել որպես արդյունավետության փոխնակ մարկերներ եւ փոխարինել ալերգիայի կլինիկական ախտանիշների որակական եւ քանակական գնահատմանը: Պրովոկացիոն թեստերի անցկացման դեպքում արդյունքների հաշվառումը խորհուրդ է տրվում անցկացնել գնահատման օբյեկտիվ մեթոդների օգտագործմամբ (օրինակ՝ ռինոմանոմետրիա): Արդյունավետության գնահատման հեռանկարային ցուցանիշ է պրովոկացիոն թեստը ալերգեն խցիկներում, սակայն պրովոկացիոն թեստի ուսումնասիրության արդյունքները պետք է հաստատվեն ալերգենի բնական էքսպոզիցիայի դեպքում ախտանիշների կլինիկական գնահատման արդյունքների հետ համադրելիս: Բացի այդ, պրովոկացիոն թեստերը պետք է հաստատվեն կլինիկական ախտանիշների գնահատմամբ բույսի ծաղկմանը նախորդող ժամանակահատվածում եւ ծաղկման սեզոնում (բորբոքման ազդեցություն), այդ ժամանակահատվածում հետազոտությունները կարող են համապատասխանել առաջնային վերջնակետին: Այնուամենայնիվ, ալերգեն խցիկում էքսպոզիցիայի անցկացմամբ պրովոկացիոն թեստերը կարող են կարեւոր ցուցանիշ լինել հատկապես պոլինոզի իմունոթերապիայի՝ մի քանի տարի տեւողությամբ երկարաժամկետ հետազոտությունների անցկացման դեպքում, երբ մթնոլորտում ծաղկափոշու խտության ցածր մակարդակի պատճառով բարդ է գնահատել ախտանիշների քանակն ու լրջությունը:

Բրոնխիալ ասթմայի սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի կանխարգելիչ արդյունավետության եւ նոր ալերգենների նկատմամբ սենսիբիլիզացիայի առաջացման գնահատումը կարող է անցկացվել մաշկային պրիկ-թեստի օգտագործմամբ․

ալերգիա միջատների խայթոցների նկատմամբ՝

միջատների նկատմամբ ալերգիայի իմունոթերապիայի արդյունավետությունը հաշվի է առնվում միջատների թույնի ալերգենի վերահսկվող պրովոկացիոն թեստում: Արդյունքների գնահատումն անցկացվում է դասակարգման ընդունված համակարգի համաձայն:

Մեթոդաբանության հարցերը:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի կլինիկական հետազոտությունների անցկացման պլանը կազմելիս անհրաժեշտ է ղեկավարվել համապատասխան միջազգային առաջարկություններով (ICH) եւ Միության առաջարկություններով:

Արձանագրության մեջ փոփոխություններ կատարելուց խուսափելու նպատակով հետազոտությունների ծրագիրը պատրաստելիս պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել արդյունքների գնահատման մեթոդներին: Տվյալ բաժնի բացակայության դեպքում հնարավոր չի լինի սահմանել ցուցանիշների փոփոխության արժանահավատությունը հետագա սահմանումների դեպքում: Պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել արդյունքների մշակմանը բաց թողնված արժեքների առկայության դեպքում եւ իրենց մեջ մեծ թվով ցուցանիշներ ներառող արդյունքների գնահատմանը առաջնային եւ երկրորդային վերջնակետերի ցուցանիշերի վերլուծության դեպքում: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է նշել արդյունքների գնահատման մեթոդները:

Այն հետազոտություններում, որտեղ որոշակի դեր է խաղում շրջակա միջավայրը (օրինակ՝ սեզոնային ռինոկոնյուկտիվիտ), պետք է նկարագրվեն ալերգենների էքսպոզիցիայի գնահատման մեթոդները, որոնք նույնպես անհրաժեշտ է արտացոլել արդյունքների գնահատմանը նվիրված բաժնում:

4.3.5. Սննդային ալերգիա:

IgE-միջնորդավորված սննդային ալերգիայի սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի կլինիկական հետազոտությունների անցկացումն ունի մի շարք սահմանափակումներ:

Սննդային ալերգիայի բուժման արդյունավետության գնահատման եւ ախտորոշման չափանիշ է կրկնակի կույր պլացեբո-վերահսկվող սննդային թեստի անցկացումը (DBPCFC): Քանի որ սննդային ալերգենների կիրառման դեպքում ալերգիկ ռեակցիաների զարգացման հավանականությունը մեծ է, եւ գոյություն ունի տվյալ ալերգենի սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի անցկացման ոչ մեծ փորձ, սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի կլինիկական փորձարկումների անցկացման համար անհրաժեշտ է կարգավորիչ կենտրոնների հետ անցկացնել խորհրդատվություններ՝ հաշվի առնելով հետազոտության կոնկրետ պայմանները:

4.3.6. Մաքրված ալերգենները (նատիվ, ռեկոմբինանտ, սինթետիկ պեպտիդներ):

Մաքրված ալերգենների թվին են դասվում բոլոր մաքրված ալերգենները՝ անկախ ծագումից՝ լուծամզվածքներ կամ ռոկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործման միջոցով ստացված: Բացի այդ, քիմիապես սինթեզված պեպտիդները, որոնց բաղադրությունը համապատասխանում է ալերգենին, նույնպես դասվում են մաքրված ալերգեն բաղադրիչների թվին: Եթե անցկացվում է մաքրված ալերգենների հետազոտություն, ապա անհրաժեշտ է հաշվի առնել լրացուցիչ խնդիրները:

Ալերգենների ստացման համար նախատեսված ելանյութերը կարող են պարունակել մի քանի համապատասխան ալերգեններ: Սենսիբիլիզացնող ունակության աստիճանից կախված՝ ալերգենները բաժանվում են գլխավոր (ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE-րի կապման ≥ 50 տոկոս) եւ փոքր (ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE-րի կապման <50 տոկոս) ալերգենների: Ընդ որում, պետք է նշել, որ ելանյութում առկա ոչ բոլոր ալերգեններն են հայտնի: Այն պացիենտները, որոնց մոտ հաստատվել է սենսիբիլիզացիա առանձին ալերգենների խմբի նկատմամբ, պետք է դիտարկվեն անհատական կերպով: Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար այն ալերգեն լուծամզվածքների օգտագործումը, որոնք պարունակում են ալերգենների լայն սպեկտր, բարձրացնում է այն բանի հավանականությունը, որ բուժման համար օգտագործվում է նրա ալերգիայի հետ կապված ալերգենների ամբողջ սպեկտրը, նույնիսկ եթե ոչ բոլոր ալերգենները կապ ունեն նրա անհատական ալերգիայի հետ: Սակայն, լուծամզվածքի համեմատությամբ ալերգենների ավելի քիչ քանակություն պարունակող մաքրված ալերգենների օգտագործումը իմունոթերապիայի համար թույլ է տալիս համապատասխան կերպով ընտրել համապատասխան ալերգենները եւ դրանց դեղաչափերը՝ կլինիկական ազդեցության հասնելու համար: Հայտատուն այդ պատճառով պետք է հիմնավորի ալերգենների ընտրությունը եւ հետազոտության մեջ մասնակցելու համար հիվանդների ընտրության չափանիշները (օրինակ՝ սենսիբիլիզացիայի անհատական պատկերի գնահատում):

4.3.7. Խաչաձեւ ռեակցիայի մեջ մտնող ալերգենները:

Խաչաձեւ ռեակցիայի մեջ մտնող ալերգենների (ալերգեն ընտանիքների կամ համանման կարգերի (խմբերի)) մասին հիմնական հասկացությունները կարող են օգտագործվել արդյունավետության գնահատման համար: Մեկ համանման կարգի համար բավարար է ապացուցել այն ալերգենի արդյունավետությունը, որն ընտրվել է որպես կարգի ներկայացուցիչ: Միեւնույն ժամանակ դա ենթադրում է արդյունավետության ուսումնասիրության արդյունքները այլ համանման կարգերի դեպքում արտարկելու (էքստրապոլյացիայի ենթարկելու) անհնարինությունը: Այն դեպքում, երբ համանման կարգի դրույթները տարածվում են այդ կարգի մեջ չմտնող ալերգենների վրա, հայտատուն պարտավոր է ներկայացնել հիմնավորում՝ տվյալ ալերգենը խմբի կազմում ներառելու համար: Համանման կարգերի կոնցեպցիայի կիրառումը մաքրված ալերգենների դեպքում (նատիվ, ռեկոմբինանտ, սինթետիկ) անհրաժեշտ է հիմնավորել յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքի համար:

4.3.8. Խաչաձեւ ռեակտիվություն չունեցող ալերգենները:

Կլինիկական հետազոտությունների համար խաչաձեւ ռեակտիվություն չունեցող տարբեր նյութերից (ալերգենների լուծամզվածքների խառնուրդներ) ստացված ալերգենների տարբեր համակցությունների կամ ալերգենների տարբեր տիպերի (օրինակ՝ մաքրված ալերգենների (բնական, արհեստական, գենաինժեներային տեխնոլոգիաների օգտագործմամբ ստացված)) օգտագործման դեպքում հայտատուն գիտական խորհրդատվության համար պետք է դիմի լիազորված մարմին:

4.3.9. Համադրելիության հետազոտությունները:

Արտադրական գործընթացում այնպիսի փոփոխություններ կատարելու դեպքում, որոնք կարող են ազդել պատրաստուկի ալերգիկ ակտիվության վրա, անհրաժեշտ է անցկացնել համադրելիության հետազոտություն: Կատարվող փոփոխությունների բնույթից կախված՝ պատրաստուկների համադրելիությունը փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո կարող է հաստատվել in vitro ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների համեմատական ուսումնասիրության դեպքում այնպիսի ցուցանիշներով, ինչպիսիք են ալերգենների բաղադրությունը, ակտիվությունը եւ կենսաբանական ակտիվությունը: Ընդ որում, կարող է առաջանալ մաշկային թեստավորումն օգտագործելու միջոցով կենսաբանական ակտիվության գնահատման կամ տանելիության եւ արդյունավետության հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտություն: Դրա համար անհրաժեշտ է հաշվի առնել համապատասխան նորմատիվային պահանջները: Յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքից կախված՝ հայտատուն պետք է ներկայացնի տվյալ հետազոտությունների անցկացման հիմնավորումը՝ հաշվի առնելով առաջատար կենտրոնների գիտական առաջարկությունները:

4.3.10. Ներմուծման տարբեր եղանակները:

Ներկայացված առաջարկությունները տարածվում են ներմուծման բոլոր եղանակների վրա: Դա թույլ չի տալիս ներմուծման մեկ եղանակի հետազոտության արդյունքների էքստրապոլյացիան մեկ այլ եղանակի դեպքում. համապատասխան կլինիկական հետազոտություններ պետք է անցկացվեն ներմուծման յուրաքանչյուր եղանակի համար: Ներմուծման տարբեր եղանակների համեմատական գնահատման համար կրկնակի կույր պլացեբո-վերահսկվող հետազոտությունների անցկացում, որպես կանոն, չի պահանջվում:

4.4. Կլինիկական հետազոտությունների դեպքում իմունոթերապիայի արդյունավետության ուսումնասիրությունը երեխաների մասնակցությամբ

Քանի որ սպեցիֆիկ իմունոթերապիան օգտագործվում է երեխաների բուժման համար, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ալերգեն պատրաստուկների արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը դրանք երեխաների դեպքում կիրառելիս: Տվյալ հետազոտությունների անցկացման ժամանակ անհրաժեշտ է կատարել երեխաների պոպուլյացիայի շրջանում հետազոտություններ անցկացնելու վերաբերյալ բոլոր գործող նորմատիվային պահանջները (օրինակ՝ Միության առաջարկությունները եւ այլն): Երեխաների՝ հատկապես շատ փոքր տարիքի, մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման դեպքում կան մի շարք խնդիրներ (օրինակ՝ ախտանիշների գնահատումը եւ անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների օգտագործումը, անվտանգությունը եւ հետազոտության արդյունքների դրական գնահատումը): Այդ պատճառով արդյունավետության գնահատումն անհրաժեշտ է անցկացնել երեխաների շրջանում հատուկ հետազոտությունների անցկացման դեպքում, եւ ոչ թե չափահասների ու երեխաների մասնակցությամբ համատեղ հետազոտություններում: Թույլ է տրվում անցկացնել համատեղ հետազոտություններ դեռահասների եւ չափահասների մասնակցությամբ:

Կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են տվյալ ցուցումների հիման վրա: Այն երեխաներին, որոնք ի վիճակի չեն իրենց վիճակը ինքնուրույն գնահատելու, ախտանիշները գնահատելիս եւ պատրաստուկների ընդունման մասին որոշում ընդունելիս պետք է օգնեն ծնողները: Եթե հետազոտությունների անցկացման դեպքում որպես երկրորդային վերջնակետ անցկացվում է կյանքի որակի գնահատում, ապա դրա համար անհրաժեշտ է օգտագործել հատուկ հարցաթերթիկներ՝ ալերգիկ ռինիտով (ռինոկոնյուկտիվիտով) կամ ասթմայով հիվանդ երեխաների կյանքի որակը գնահատելու համար:

4.5. Անվտանգության ուսումնասիրությունը

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման դեպքում պետք է կատարել անվտանգության գնահատման վերաբերյալ բոլոր նորմատիվային պահանջները: Անցանկալի երեւույթի բացահայտման դեպքում անհրաժեշտ է որոշել դրա ծանրությունը (թեթեւ, միջին ծանրության եւ ծանր), անցկացնել անալիզ՝ դրա կապը ուսումնասիրվող պատրաստուկի հետ որոշելու համար եւ բոլոր նյութերը ներառել համապատասխան փաստաթղթերի մեջ: Անցանկալի երեւույթների նկարագրությունն անհրաժեշտ է անցկացնել միասնականացված ծածկագրերի եւ տերմինաբանության օգտագործման միջոցով: Լուրջ անցանկալի երեւույթները՝ հատկապես բուժման հետ կապված, անհրաժեշտ է շատ մանրամասն նկարագրել: Անհրաժեշտ է առանձին տեղեկատվություն ներկայացնել սպասվող անցանկալի ալերգիկ երեւույթների մասին: Սպասվող անցանկալի ալերգիկ երեւույթները, ախտանիշներն ի հայտ գալու ժամանակից կախված, կարող են լինել արագ զարգացող եւ դանդաղ զագացող տիպերի (արագ զարգացողների թվին են դասվում այն ռեակցիաները, որոնք զարգանում են պատրաստուկի ներմուծումից հետո առաջին 30 րոպեի ընթացքում): Լոկալիզացիայից (տեղակայումից) կախված՝ դրանք կարող են լինել տեղային եւ համակարգային ռեակցիաների տեսքով (տեղային ռեակցիաների թվին են դասվում այն ռեակցիաները, որոնք զարգանում են ներմուծման տեղում, իսկ համակարգային ռեակցիաների թվին են դասվում այն ռեակցիաները, որոնք զարգանում են ներմուծման տեղից հեռու գտնվող տեղերում): Համակարգային ալերգիկ ռեակցիաների բնութագրման համար կարող է օգտագործվել Ալերգոլոգիայի եւ կլինիկական իմունոլոգիայի եվրոպական ակադեմիայի (EAACI) համակարգային էֆեկտների լրջության աստիճանի դասակարգումը: Ի թիվս անվտանգության այլ պարամետրերի՝ անհրաժեշտ է հաշվի առնել կենսական նշանակության օրգանների կլինիկական ցուցանիշները, արյան կլինիկական եւ կենսաքիմիական անալիզն ու մեզի անալիզը:

Սահմանումները

Սույն գլխում օգտագործվում են հասկացություններ, որոնք ունեն հետեւյալ իմաստը՝

«ադսորբված ալերգեններ»՝ ալերգեններ կամ ալերգենների լուծամզվածքներ, որոնք ադսորբվել են պինդ կրողի վրա (օրինակ՝ ալյումինի հիդրօքսիդ, թիրոզին) դեպոնացման ազդեցություն ստեղծելու համար,

«ալերգեն»՝ 1) դեղամիջոց, որը ալերգիկ հիվանդությունների բուժման համար պարունակում է ալերգեններ կամ ալերգենների ածանցյալներ,

2) մոլեկուլ, որն ունակ է առաջացնելու IgE պատասխանը եւ (կամ) I տիպի ալերգիկ ռեակցիան,

«համանման կարգեր»՝ ալերգենների լուծամզվածքներ, որոնք ստացվել են տարբեր ցեղերի կամ ընտանիքների պատկանող բույսերի տարբեր տեսակի ծաղկափոշիներից, եւ տվյալ լուծամզվածքներից ստացված պատրաստուկների պատրաստի ձեւեր, որոնք կարող են խմբավորվել համանման խմբերում՝ բաղադրությունից, ելանյութի ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաքիմիական հատկություններից, խաչաձեւ ռեակտիվությունից, ալերգենների կառուցվածքային համանմանությունից, պատրաստուկի պատրաստի ձեւի բաղադրությունից, արտադրական գործընթացից եւ պատրաստի ձեւից կախված,

«մոդիֆիկացված ալերգեններ (ալերգոիդներ)»՝ քիմիապես մոդիֆիկացված ալերգեններ՝ IgE-կախյալ ռեակտիվության նվազեցման համար,

«մաքրված ալերգեններ»՝ ալերգեններ, որոնք իրենց կազմի մեջ ներառում են բոլոր մաքրված ալերգեններ՝ը անկախ ծագումից (լուծամզվածքներ կամ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ ստացված ալերգեններ),

«դեղաչափի էսկալացիայի սխեմա»՝ սխեմա, որը հիմնված է ալերգենի անընդհատ մեծացվող դեղաչափերի ներմուծման վրա՝ մինչեւ անվտանգ պահպանողական դեղաչափին հասնելը,

«ալերգենի լուծամզվածք»՝դուրսբերում բնական ծագման ելքային հումքից, որը պարունակում է ալերգիկ ռեակցիա չառաջացնող ալերգենների եւ այլ մոլեկուլների խառնուրդ:

Գլուխ 18. Բակտերիոֆագերի բուժիչ-կանխարգելիչ պատրաստուկների արտադրությունը, որակը, նախակլինիկական, կլինիկական հետազոտությունները

1. Բակտերիոֆագերի արտադրությունը

1.1. Ներածություն:

Բակտերիոֆագերը բակտերիաների վիրուսներն են, դրանց բնական թշնամիներն ու պոպուլյացիան կարգավորողները: Բակտերիոֆագերը չափազանց լայնորեն ներկայացված են բնության մեջ բակտերիաների բնակության բոլոր միջավայրերում. կենսոլորտում ընդհանուր թիվը գնահատվում է մինչեւ 1030-1032 մասնիկ: Ըստ բակտերիաների հետ փոխազդեցության տիպի՝ տարբերակվում են չափավոր եւ վիրուլենտ (լիտիկ) ֆագեր: Չափավոր ֆագերն ունակ են ինտեգրվելու բակտերիայի գենոմում որպես պրոֆագ կամ կարող են բազմանալ՝ բակտերիաների մահվան պատճառ չդառնալով: Բժշկության մեջ դրանք օգտագործվում են միայն ախտորոշիչ նպատակներով (օրինակ՝ բակտերիաների ներտեսակային տիպավորման համար): Վիրուլենտ ֆագերը, ներթափանցելով բակտերիալ բջջի մեջ, անմիջապես դրա նյութափոխանակությունն ուղղում են նոր ֆագերի վերարտադրմանը, որը եզրափակվում է բակտերիայի քայքայումով: Լիտիկ գործընթացը կրկնվում է նորանոր բակտերիալ բջիջների դեպքում: Հատկապես վիրուլենտ (լիտիկ) բակտերիոֆագերն ունեն ամենամեծ թերապեւտիկ պոտենցիալը, քանի որ միայն դրանք են ունակ վերացնելու ընդունող բակտերիաների բջիջները: Այս սկզբունքի վրա է հիմնված ֆագերի օգտագործումը բակտերիալ բնույթի թարախային-բորբոքային վարակների բուժման եւ կանխարգելիչայի, դիսբիոտիկ վիճակների շտկման դեպքում: Այս պատրաստուկները բակտերիաների համապատասխան տեսակների ֆագոլիզատների մանրէազերծ մաքրված ֆիլտրատներ են: Դրանք արձակվել են բակտերիաների կենսագործունեության արգասիքներից, էնդո- եւ էկզոտոքսիններից, բակտերիալ բջիջների ֆագոլիզիսի արգասիքներից, սնուցող միջավայրերի սպիտակուցային եւ անտիգենային համալիրներից:

Ազդեցության խիստ սպեցիֆիկության շնորհիվ բակտերիոֆագերը, ի տարբերություն հակաբիոտիկների, չեն ընկճում մակրոօրգանիզմի բնական միկրոֆլորան, չեն ճնշում իմունային պաշտպանության դրա մեխանիզմները եւ չունեն տոքսիկ ազդեցություն: Բակտերիաների դիմադրողականության առկայությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ չի ազդում բակտերիոֆագերի լիտիկ ակտիվության վրա: Բակտերիոֆագերի պատրաստուկների նշանակման դեպքում կլինիկական արդյունավետության գլխավոր պայման է բակտերիալ հարուցիչի ֆագոզգայունությունը:

Բակտերիոֆագերի բուժիչ-կանխարգելիչ պատրաստուկների, ինչպես նաեւ այլ իմունոկենսաբանական դեղամիջոցների արտադրության կազմակերպումն իրականացվում է Միության եւ անդամ պետությունների սանիտարական կանոնների համաձայն՝ հաշվի առնելով Միության պատշաճ արտադրական գործունեության որակի ապահովման համակարգի պահանջները: Միեւնույն ժամանակ գոյություն ունեն արտադրական շինությունների համալրման եւ տեղաբաշխման որոշակի առանձնահատկություններ:

Պաթոլոգիական նյութից եւ արտաքին միջավայրի օբյեկտներից (հող, ջրամբարներ, կեղտաջրեր եւ այլն) անջատված բակտերիաների շտամների եւ ֆագերի հետ աշխատանքի համար անհրաժեշտ են արտադրությունից մեկուսացված, առանձնացված շինություններ՝ միկրոկենսաբանական հետազոտություններ անցկացնելու համար:

Աշխատանքի պարտադիր նախնական փուլերն են՝

բակտերիաների հեռանկարային շտամների մաքուր կուլտուրաների (այսինքն՝ բակտերիաների արտադրական շտամների թեկնածուների) անջատում,

հակաբակտերիալ ակտիվության լայն սպեկտրով վիրուլենտ բակտերիոֆագերի անջատում` մայր ֆագերի հավաքածուն համալրելու համար:

Արտադրական գոտում պետք է նախատեսված լինեն առանձին միկրոկենսաբանական մեկուսարաններ` արտադրական բակտերիալ շտամների եւ մայր ֆագերի հետ աշխատանքի համար:

Ֆագային պատրաստուկների արտադրության դեպքում անցկացվում են տեխնոլոգիական գործընթացի, տեխնոլոգիական սարքավորումների, հումքի եւ հսկողության մեթոդների վալիդացում: Արտադրության ժամանակ օգտագործվող բոլոր ելանյութերը եւ հումքերը պետք է ունենան իրենց որակը հաստատող փաստաթղթեր: Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագեր պարունակող պատրաստուկների բաղադրության մեջ մտնող օժանդակ նյութերը պետք է թույլատրված լինեն բժշկական կիրառության համար եւ օգտագործվեն մարդու մոտ տոքսիկ, ալերգիկ կամ այլ անցանկալի ռեակցիաներ չառաջացնող դեղաչափերով:

Արտադրական սնուցիչ միջավայրերը չպետք է պարունակեն մարդու մոտ ալերգիկ կամ այլ անցանկալի ռեակցիաներ առաջացնող հակաբիոտիկներ եւ բաղադրիչներ: Սնուցիչ միջավայրերը պետք է ունենան լավ տարիքային հատկություններ եւ լինեն մանրէազերծ: Սնուցիչ միջավայրերի արտադրության դեպքում կիրառվող հումքը, ռեակտիվներն ու ռեագենտները պետք է պիտանի լինեն համապատասխան նպատակների համար, եւ դրանց որակը պետք է հաստատված լինի փաստաթղթերով:

1.2. Արտադրական շտամներին ներկայացվող պահանջները

Բակտերիաների արտադրական շտամները՝ բակտերիոֆագերի պրոդուցենտներ, որոնք անջատվում են թարախային-սեպտիկ կամ աղիքային վարակներով տառապող հիվանդներից եւ ստացվում են բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի իրացման ու սպառման շրջաններում տեղակայված բակտերոլոգիական ախտորոշիչ լաբորատորիաներից: Բակտերիոֆագերի արտադրության մեջ օգտագործվող բակտերիաների արտադրական շտամների հավաքածուն պետք է ամեն տարի թարմացվի հիվանդներից նոր անջատված շտամներով՝ ոչ պակաս, քան մեկ երրորդի չափով:

Բակտերիաների արտադրական շտամները պետք է ունենան յուրաքանչյուր տեսակին բնորոշ մորֆոլոգիական, կուլտուրային, կենսաքիմիական եւ շճաբանական հատկություններ, չարտադրեն էնտերոտոքսիններ եւ չպարունակեն չափավոր բակտերիոֆագեր: Առաջացող պրոֆագերի առկայության գնահատումն անցկացվում է բակտերիաների՝ ինդուկտորներով (ուլտրամանուշակագույն ճառագայթման, միտոմիցին C-ի, նալիդիքսաթթվի) մշակման եղանակով՝ բակտերիայի գենոմի մեջ պարունակվող չափավոր բակտերիոֆագերի ակտիվացման հետեւանքով ի հայտ եկած լուծող թիթեղիկների առաջացման հետագա հսկողությամբ:

Բակտերիաների արտադրական շտամները պետք է լիզիսի ենթարկվեն մայր ֆագերի կողմից՝ Ապպելմանի մեթոդով նախատեսված տիտրերով՝ վերջնական արտադրանքի սպեցիֆիկ ակտիվության ցուցանիշներից առնվազն 1-2 անգամ բարձր: Ընդ որում, լիզիսի կայունությունը պետք է պահպանվի 37°C ջերմաստիճանում ինկուբացումից 48 ժամ հետո: Ջերմաստիճանային ռեժիմը եւ ինկուբացման ժամանակը կախված են բակտերիաների եւ դրանց ֆագերի սպեցիֆիկ առանձնահատկություններից:

Բակտերիաների արտադրական շտամները լիոֆիլիզացված վիճակում պահվում են հատուկ մեկուսացված շինություններում՝ սրվակիկների մեջ՝ 2-8°C ջերմաստիճանում 10 տարվա ընթացքում կամ բակտերիոլոգիական փորձանոթներում՝ 0,4-0,7 տոկոսանոց ագարիզացված սնուցիչ միջավայրում (Հոթթինգերի հիդրոլիզատի, մսապեպտոնային բուլյոնի (МПБ) կամ այլ սնուցիչ միջավայրերի հիմքի վրա՝ բակտերիաների սպեցիֆիկ կարիքներից կախված) մանրէազերծ վազելինային յուղի մեջ՝ 2-8°C ջերմաստիճանում եւ կանոնավոր վերացանքով յուրաքանչյուր 2-3 ամսվա ընթացքում:

Համապատասխան բակտերիոֆագերի աշխատատեւության համար օգտագործվող բակտերիաների արտադրական շտամները չպետք է օգտագործվեն որպես ստուգիչ բակտերիալ շտամներ:

Մայր բակտրիոֆագերը:

Ֆագային պատրաստուկների ստացման համար օգտագործվում են միայն վիրուլենտ բակտերիոֆագեր: Դրանց անջատում են բնական աղբյուրներից՝ կլինիկական նյութից, կեղտաջրերից, հողից, պասաժի ենթարկելով բակտերիաների՝ նոր անջատված եւ արտադրական նպատակային տեսակների շտամները: Բակտերիաների՝ թույլ լիզիսի ենթարկվող եւ ֆագո-դիմադրող շտամների համար ընտրվում են ֆագերի բարձր ակտիվության ռասաները (շտամները): Արտադրական ֆագերի ռասաների համալրումը բնական աղբյուրներից ստացված տարբեր շտամներով թույլ է տալիս հաղթահարել հարուցիչների առաջնային դիմադրողականությունը ֆագերի նկատմամբ: Մայր բակտերիոֆագերը պետք է ներառեն բակտերիաների համապատասխան տեսակի շտամների նկատմամբ ազդեցության լայն ընդգրկույթով վիրուլենտ ֆագեր, ունենան բարձր ակտիվություն, լիզիսի կայունություն, հակամանրէային ազդեցության սպեցիֆիկ ուղղվածություն եւ բարձր բերքատվություն: Ընտրության ժամանակ թեկնածու ֆագերի ռասաների (շտամների) բնութագիրը պետք է լրացվի դրանց մորֆոլոգիայի էլեկտրոնային-միկրոսկոպիկ ուսումնասիրությամբ եւ այլ ժամանակակից մոլեկուլային-կենսաբանական մեթոդներով (լիագենոմ սեկվենավորում հաջորդող կենսատեղեկատվական անալիզով): Բակտերիոֆագերի արտադրական հավաքածուն պահվում է հեղուկ վիճակում 2-8°C ջերմաստիճանում՝ 5 տարվա ընթացքում ամենամյա վերացանքով բակտերիալ շտամներում կամ լիոֆիլիզացված վիճակում: Շրջանառվող բակտերիալ հարուցիչների նկատմամբ պատրաստուկների ազդեցության ընդգրկույթի ընդլայնմանը կարելի է հասնել ձեռնարկության հավաքածուից կամ բնական աղբյուրներից ֆագերի ռասաների ընտրության եղանակով: Դա ապահովում է բակտերիոֆագերի՝ նպատակային նշանակության արտադրական սերիաների բացթողման հնարավորություն: Օրինակ՝ ֆագերի նկատմամբ դիմադրողականություն ունեցող հարուցիչներով պայմանավորված վարակի բռնկման կամ օջախի առաջացման դեպքում համաճարակային նշանակության բակտերիալ շտամի հանձնումն արտադրության համար թույլ կտա պատրաստուկը հարմարեցնել կոնկրետ համաճարակային պայմաններին՝ այդ բակտերիալ շտամի համար արտադրողի հավաքածուից ակտիվ ֆագերի ռասաների ընտրության եւ պատրաստուկի պատրաստման ժամանակ դրանց հետագա օգտագործման եղանակով:

1.3. Արտադրության հիմնական փուլերը

Արտադրական գործընթացը իր մեջ ներառում է՝ աշխատանք թարախային-սեպտիկ եւ աղիքային վարակների բակտերիալ հարուցիչների հետ, դրանց համար բակտերիոֆագերի վիրուլենտ շտամների ընտրություն, բակտերիոֆագերի բակտերիա-պրոդուցենտների ընտրություն, մայր բակտերիոֆագերի ստացում, բակտերիա-պրոդուցենտների եւ մայր բակտերիոֆագերի արտադրական շտամների կուլտիվացում՝ բակտերիոֆագերի կենսազանգված ստանալու նպատակով, եւ բակտերիոֆագերի պատրաստուկների պատրաստում: Բակտերիաների կենսագործունեության արգասիքներից, էնդո- եւ էկզոտոքսիններից, բակտերիալ բջիջների ֆագոլիզիսի արգասիքներից ֆագոլիզատների արձակումը պետք է ապահովվի մաքրման լրացուցիչ մեթոդներով (ուլտրաֆիլտրում, աֆինային քրոմատոգրաֆիա եւ այլն):

Բակտերիալ կախույթահեղուկի ֆագոլիզիսի գործընթացի ավարտից հետո իրականացվում է ֆագոլիզատների մանրէազերծող ֆիլտրում, այնուհետեւ՝ մաքրում բակտերիալ մետաբոլիտներից եւ տոքսիններից, սնուցիչ միջավայրերի բացադրիչներից, ապա ֆագոլիզատները ենթարկվում են խտացման. ստացված խտանյութերը մանրէազերծվում (ստերիլիզացվում) են:

Խտացումից հետո ֆագոլիզատներից պատրաստում են՝

հեղուկ պատրաստուկներ, որոնք վերջնական տիտրի են հասցվում բուֆերային pH 6,0-8,0 լուծույթներով, մանրէազերծվում (ստերիլիզացվում) եւ լցվում են տարբեր մանրէազերծ սրվակների մեջ, հերմետիկորեն եւ մանրէազերծված խցանափակվում են,

հաբերի, մոմիկների, քսուքների, հեղուկաքսուքների (լինիմենտների) եւ այլնի ստացման համար օգտագործվող լիոֆիլիզացված կենսազանգված:

1.4. Որակի հսկողությունը արտադրության գործընթացում ժամանակ

Բակտերիոֆագերի արտադրության գործընթացի ժամանակ տարբեր փուլերում ստացվում է միջանկյալ արտադրանք, որոնք պետք է համապատասխանեն որակի որոշակի մակարդակի:

Բակտերիաների արտադրական շտամների պատրաստման դեպքում բակտերիալ շտամ-պրոդուցենտների ցանքային կուլտուրաների հսկողությունն իր մեջ ներառում է հետեւյալ ցուցանիշները՝

մաքրությունը,

կենսաբանական հատկությունների բնորոշությունը,

հեշտ առաջացող պրոֆագերի բացակայությունը:

Մայր բակտերիոֆագերի պատրաստման դեպքում մայր բակտերիոֆագերի հսկողությունն իր մեջ ներառում է հետեւյալ ցուցանիշները՝

ֆագային մասնիկների պարունակությունը 1 մլ-ում, որը որոշվում է Գրացիայի՝ ագարային շերտերի մեթոդով,

սպեցիֆիկ ակտիվությունը, որը որոշվում է Ապպելմանի մեթոդով հեղուկ սնուցիչ միջավայրում ցանքային բակտերիալ շտամների տիտրման միջոցով,

լիզիսի կայունությունը (Ապպելմանի մեթոդով ստացված լիզիսի արդյունքների պահպանվածությունը) 37.1°C ջերմաստիճանում ինկուբացման 48 ժամվա ընթացքում: Ինկուբացման ջերմաստիճանային ռեժիմն ու ժամանակը կախված են բակտերիաների եւ դրանց ֆագերի սպեցիֆիկ առանձնահատկություններից,

մանրէազերծվածությունը:

Ֆագոլիզատների մաքրման, խտացման, ստերլիզացնող ֆիլտրման ավարտին զուգահեռ՝ անցկացվում է рН ցուցանիշների, մանրէազերծվածության, սպեցիֆիկ ակտիվության որոշում՝ Ապպելմանի մեթոդով:

Հեղուկ պատրաստուկ ստանալու համար վերջնական փուլից հետո բակտերիոֆագերը լցնում են սրվակների մեջ եւ խցանափակում:

Բակտերիոֆագերի պատրաստուկների այլ դեղաձեւեր ստանալու համար՝

խտացված բակտերիոֆագին ավելացնում են կայունարարներ եւ լիոֆիլիզացնում են: Բակտերիոֆագի չոր զանգվածը վերահսկում են սպեցիֆիկ ակտիվության եւ միկրոկենսաբանական մաքրության վերաբերյալ թեստերով,

լցանյութերի ավելացումից հետո իրականացվում են տրված դեղաձեւին (հաբեր, դեղապատիճներ, մոմիկներ, հեղուկաքսուքներ, քսուքներ) համապատասխանող տեխնոլոգիական գործընթացըեր,

պատրաստի արտադրանքը վերահսկվում է դեղաձեւին համապատասխանող բոլոր ցուցանիշներով:

Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի բնութագրման համար օգտագործվող հետազոտության սպեցիֆիկ մեթոդների թվին են դասվում Ապպելմանի եւ Գրացիայի մեթոդները:

1.5. Փոխադրումն ու պահպանումը

Փոխադրումն իրականացվում է 2-8°C ջերմաստիճանում, 1 ամսվա ընթացքում թույլատրվում է փոխադրումն իրականացնել 9-25°C ջերմաստիճանում:

Պահպանումը չոր, մութ եւ երեխաների համար անհասանելի վայրում՝ 2-8°C ջերմաստիճանում 1-2 տարվա ընթացքում: Սակայն, հնարավոր է պահպանման ջերմաստիճանային ռեժիմի ընդլայնում մինչեւ 25°C հայտագրված պիտանիության ժամկետի ընթացքում պատրաստուկի ակտիվության հաստատման դեպքում:

2. Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի նախակլինիկական հետազոտությունները

Նոր ֆագային պատրաստուկները բուժիչ նպատակներով օգտագործելու հնարավորության գնահատումը պետք է անցկացվի՝ հաշվի առնելով բակտերիալ վիրուսների կենսաբանության, գենետիկայի եւ էկոլոգիայի մասին ժամանակակից գիտելիքները: Բակտերիոֆագերի բուժիչ-կանխարգելիչ պատրաստուկների նախակլինիկական փորձարկումների վերաբերյալ հաշվետվություններում պետք է ներկայացվեն պատրաստուկի կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության արդյունքները (այդ թվում՝ դրա բաղադրության մեջ ներառված ֆագային շտամների կենսաբանական հատկությունները), փորձարարական բակտերիալ ինֆեկցիայի բուժման դեպքում ֆագային պատրաստուկի արդյունավետության, անվտանգության (սուր եւ քրոնիկ տոքսիկության, ալերգիա առաջացնող հատկությունների) ուսումնասիրության արդյունքները:

2.1. Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի կենսաբանական հատկությունները

Պատրաստուկների կառուցվածքաստեղծման ժամանակ օգտագործվում են բնական ծագման վիրուլենտ ֆագեր: Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի ելանյութ են բակտերիաների համապատասխան տեսակների ֆագոլիզատների մանրէազերծ ֆիլտրատները: Մաքրման լրացուցիչ մեթոդները պետք է ապահովեն դրանց արձակումը բակտերիաների կենսագործունեության արգասիքներից, էնդո- եւ էկզոտոքսիններից, բակտերիալ բջիջների ֆագոլիզիսի արգասիքներից: Մաքրված խտացված ֆագոլիզատները ենթակա են համապատասխան տեխնոլոգիական ընթացակարգերի՝ վերջնական պատրաստուկի (մոնո- կամ համակցված) եւ դրա դեղաձեւի տեսակից կախված: Պատրաստուկի բաղադրության մեջ պետք է մտնեն վիրուլենտ ֆագերի մի քանի շտամներ (2-3-ից ոչ պակաս). դրանցից յուրաքանչյուրի կենսաբանական հատկությունները պետք է բնութագրվեն:

2.1.1 Բակտերիոֆագերի բուժիչ-կանխարգելիչ պատրաստուկների բաղադրության մեջ մտնող ֆագային շտամների կենսաբանական հատկությունների բնութագիրը:

Բակտերիոֆագերը պետք է ունենան խիստ լիտիկ վարակիչ ցիկլ: Վիրուլենտության եւ տոքսինների գործոնների առավել ամբողջական բնութագիրը, որը թույլ է տալիս բազմակողմանիորեն գնահատել դեպի լիզոգեն ցիկլ անցում կատարող գեների առկայությունը, բակտերիոֆագի գենոմի ամբողջական հաջորդականության որոշումն է:

Այդպիսի դասակարգման համար որպես փորձարարական հատկանիշներ կարող են ծառայել վիրուսային մասնիկի մորֆոլոգիայի որոշումը՝ բացասական կոնտրաստավորման էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի միջոցով, եւ ՊՇՌ-տիպականացումը՝ ըստ բակտերիոֆագերի տվյալ խմբին բնորոշ առավել կոնսերվատիվ գեների:

Պատրաստուկում օգտագործվող ֆագային շտամներից յուրաքանչյուրը պետք է՝

ցուցաբերի բարձր սպեցիֆիկ լիտիկ ակտիվություն, որը բացահայտվում է հեղուկ սնուցիչ միջավայրում տիտրման եղանակով՝ ըստ Ապպելմանի մեթոդի,

ունենա բարձր խտություն (թիթեղիկներ առաջացնող մասնիկների քանակը 1 մլ-ում), որը որոշվում է Գրացիայի՝ ագարային շերտերի մեթոդով,

թանգարանային եւ հիվանդներից մեկուսացված բակտերիալ շտամների ներկայացուցչական հավաքածուի վրա ունենա լիտիկ ազդեցության լայն ընդգրկույթ,

ուսումնասիրվի մոլեկուլային-գենետիկ (լիագենոմ սեկվենավորման) մեթոդների միջոցով՝ դրա՝ ԴՆԹ-ի ամբողջական նուկլեոտիդային հաջորդականության որոշման համար՝ հաջորդող կենսատեղեկատվական անալիզով,

մորֆոլոգիական տեսանկյունից բնութագրվի բացասական կոնտրաստավորման էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի միջոցով, որը թույլ է տալիս de novo անջատված բակտերիոֆագը հարաբերակցել ֆագերի հայտնի խմբերի հետ, որոնք ակնհայտորեն վերաբերում են լիտիկ եւ թերապեւտիկ կիրառության համար պիտանի ֆագերի խմբերին:

Այլ բնութագրեր, որոնք պետք է սահմանվեն յուրաքանչյուր ֆագային շտամի համար՝

ֆագերի նկատմամբ դիմադրողականություն ունեցող ձեւերի գեներացման հաճախականությունը,

լատենտ ժամանակահատվածի տեւողությունը՝ վարակի ընթացքում,

մեկ վարակված բակտերիալ բջջից ֆագային մասնիկների ելքի բերքատվությունն ու քանակը:

Բացի այդ, պետք է ներկայացվի բակտերիալ շտամի բնութագիրը, որի հիման վրա անցկացվում է բակտերիոֆագի կուլտիվացումը: Շտամը չպետք է պարունակի պատրաստուկն աղտոտող, հեշտ առաջացող պրոֆագեր: Առաջացող պրոֆագերի առկայության գնահատումն անցկացվում է բակտերիաների՝ ինդուկտորներով (ուլտրամանուշակագույն ճառագայթման, միտոմիցին C-ի, նալիդիքսաթթվի) մշակման եղանակով՝ բակտերիայի գենոմի մեջ պարունակվող չափավոր բակտերիոֆագերի ակտիվացման հետեւանքով ի հայտ եկած լիզիսի թիթեղիկների առաջացման հետագա հսկողությամբ:

2.1.2. Բակտերիոֆագերի բուժիչ-կանխարգելիչ պատրաստուկների հիմնական կենսաբանական հատկությունների բնութագիրը:

Ընդհանուր առմամբ պատրաստուկին վերաբերող ներկայացված նյութերը առանձին ֆագերի վերաբերյալ բնութագրերից բացի պետք է պարունակեն հետեւյալ տեղեկատվությունը՝

սպեցիֆիկ լիտիկ ակտիվությունը, որն որոշվում է Ապպելմանի մեթոդով՝ համապատասխան բակտերիալ թեստ-շտամների (հսկիչ շտամների) օգտագործմամբ: Իրենց մորֆոլոգիական, կուլտուրային, կենսաքիմիական հատկություններով տիպիկ թեստ-շտամները (10-ից ոչ պակաս) չպետք է օգտագործվեն պատրաստուկի պատրաստման ժամանակ: Ապպելմանի մեթոդով որոշվող բակտերիոֆագի ակտիվությունն արտահայտվում է բացասական տասնորդական լոգարիթմով, որը մատնանշում է բակտերիոֆագի վերջին նոսրացումը հեղուկ սնուցիչ միջավայրում, որտեղ բակտերիալ կուլտուրայի աճը վիզուալ նկատելի չէ,

ուսումնասիրվող պատրաստուկի ազդեցության ընդգրկույթը հիվանդներից անջատված (ֆագոզգայուն շտամների 70 տոկոսից ոչ պակաս)՝ անդամ պետությունների տարածքներում (3 շրջանից ոչ պակաս) ժամանակակից պայմաններում շրջանառվող՝ իրեն համապատասխանող վարակների բակտերիալ հարուցիչների տեսակների նկատմամբ,

պատրաստուկի կայունությունը: Բակտերիոֆագերի պատրաստուկների ակտիվությունը պետք է պահպանվի ամբողջ հայտագրված պիտանիության ժամկետի ընթացքում՝ պահպանման կանոնակարգված ջերմաստիճանում: Պատրաստուկի կայունության որոշումը (բակտերիոֆագի լիտիկ ակտիվությունը պահպանելու ունակությունը) իրականացվում է Ապպելմանի մեթոդով:

Բակտերիոֆագերի հակամանրէային ազդեցության հետազոտության անցկացման դեպքում անհրաժեշտ է ապահովել արդյունքների արժանահավատությունը երաշխավորող հետեւյալ պայմանները՝

սնուցիչ միջավայրերն այն բակտերիաների կուլտիվացման համար, որոնց հիման վրա ուսումնասիրվում է բակտերիոֆագի հակամանրէային ազդեցությունը, պետք է բավարարեն արդյունքների ստանդարտության եւ վերարտադրելիության պահանջները,

ուսումնասիրվող բակտերիոֆագի շտամ-թիրախների բակտերիալ ծանրաբեռնվածության (ցանքային դեղաչափի) ստանդարտությունը:

2.2. Արդյունավետության սահմանումը

Ֆագային թերապիայի արդյունավետությունը պետք է սահմանվի փորձարարական վարակի համապատասխան մոդելի հիման վրա: Ֆագային պատրաստուկի պաշտպանական ազդեցության ուսումնասիրությունն անցկացվում է այն բակտերիալ հարուցիչի վերաբերյալ, որի դեմ մշակվել է ուսումնասիրվող պատրաստուկը:

Փորձարարական կենդանիներ:

Թերապեւտիկ արդյունավետության ուսումնասիրության դեպքում օգտագործվում են կենդանիների տարբեր տեսակներ՝ սպիտակ մկներ եւ առնետներ, ծովախոզուկներ, ճագարներ: Առաջին փուլերում նպատակահարմար է սպիտակ մկների օգտագործումը: Կենդանիների վրա անցկացվող in vivo հետազոտություններում հաստատվում է in vitro հետազոտություններում բացահայտված հակաբակտերիալ ազդեցությունը:

Փորձարարական վարակի մոդելները:

Ամենատարածված մոդելը սպիտակ մկների (18-20 կգ զանգվածով, յուրաքանչյուր խմբում 10 մկներից ոչ պակաս) գեներալիզացված (համատարածուն) վարակն է (փորձարարական սեպսիս): Բակտերիաների յուրաքանչյուր տեսակի համար վարակիչ դեղաչափը սահմանվում է նախնական փորձերում:

Վարակման եղանակները՝ ներերակային, ներորովայնային, ենթամաշկային կամ ներմկանային (վերջին 2 տարբերակները՝ բարձր վիրուլենտություն ունեցող հարուցիչների օգտագործման դեպքում):

Փորձարարական վարակի այլ մոդելների ընտրությունը կախված է հարուցիչի սպեցիֆիկությունից, դրա տրոպիզմը օրգանիզմի այս կամ այն համակարգերի նկատմամբ: Հնարավոր է քրոնիկ սեպտիկոպիեմիայի, թոքաբորբի, պիելոնեֆրիտի, մենինգիտի եւ մենինգոէնցեֆալիտի, այլ լոկալիզացված վարակիչ գործընթացների մոդելավորում:

Ուսումնասիրություն անցկացնելու կարգը:

In vivo պատրաստուկի արդյունավետության բացահայտումից հետո առաջնային սկրինինգի փուլում անցկացվում են թերապեւտիկ արդյունավետության հետազոտություններ՝ հակաբակտերիալ պատրաստուկների (հակաբիոտիկների) համեմատությամբ, որոնք ունեն նույն ուղղվածությունը, ինչ ուսումնասիրվող պատրաստուկը Ներմուծման օպտիմալ դեղաչափի դեպքում որոշվում է պատրաստուկի արդյունավետության կապը վարակի վտանգավորության աստիճանի հետ (տարբեր վարակիչ դեղաչափերի դեպքում՝ 1 LD50, 2-4 LD50, 10 LD50, 100 LD50 եւ ավելի՝ հարուցիչից կախված):

Հետազոտության նպատակից կախված՝ կատարվում է գնահատում՝

պատրաստուկի կանխարգելիչ արդյունավետության՝ պատրաստուկի ներմուծում վարակումից 1, 3, 6, 12, 24 եւ 48 ժամ առաջ,

պատրաստուկի թերապեւտիկ արդյունավետության՝ պատրաստուկի ներմուծում վարակումից 1, 3, 6, 12, 24 կամ 48 ժամ հետո:

Հետազոտություններն անցկացվում են ներմուծման տարբեր հաճախականություններով (մեկանգամյա կամ կրկնակի՝ մոդելից կախված): Ֆագոթերապիայի ավանդական մոդել՝ ներմուծվող դեղաչափի մեջ ֆագային մասնիկների որոշակի պարունակությամբ պատրաստուկի ներորովայնային ներմուծում ամեն օր՝ 10-12 օրվա ընթացքում: Հետազոտության գործընթացում որոշում են նվազագույն արդյունավետ դեղաչափը՝ հաշվի առնելով մարդու համար ենթադրվող թերապեւտիկ դեղաչափը կիլոգրամ զանգվածի վերահաշվարկով:

Յուրաքանչյուր առանձին հետազոտություն իր մեջ ներառում է 2 տեսակի հսկողություն՝

բուժում չանցնող կենդանիների մահվան հսկողություն,

բուժման արդյունավետության հսկողություն (հայտնի հակամանրէային պատրաստուկի՝անալոգային ուղղվածության հակաբիոտիկի համեմեմատ):

Որպես համեմատության պատրաստուկ կարելի է օգտագործել սնուցիչ միջավայրը, որտեղ պատրաստվել է բակտերիոֆագի ուսումնասիրվող պատրաստուկը:

Կենդանիների հետազոտման տեւողությունը կախված է վարակի ընթացքի առանձնահատկությունից կոնկրետ նոզոլոգիական ձեւի դեպքում:

Արդյունավետության գնահատումը:

Բակտերիոֆագի պատրաստուկի արդյունավետության գնահատումն անցկացվում է հետեւյալ ցուցանիշներով՝

կենդանիների համեմատական կենսակայունությունը եւ մահվան ժամկետները ստուգիչ եւ փորձնական խմբերում,

հարուցիչից ազատվելու դինամիկան ստուգիչ եւ փորձնական խմբերում (բուժման գործընթացում եւ ավարտին անցկացվում են արյան, օրգանների ցանքս՝ 1 գ-ում բակտերիաների քանակի որոշմամբ),

կլինիկական դրսեւորումներ (մարմնի ջերմաստիճան, քաշի փոփոխություններ, բրդածածկույթի վիճակը, վարքային ռեակցիաներ),

կլինիկալաբորատոր ցուցանիշներ (արյան կլինիկական անալիզ, ողնուղեղային հեղուկի անալիզի ցուցանիշներ եւ այլն),

օրգանների եւ հյուսվածքների պաթոմորֆոլոգիական փոփոխություններ՝ բուժման գործընթացում եւ դրա ավարտին:

Արդյունքները մշակվում են համապատասխան վիճակագրական մեթոդներով:

2.3. Անվտանգությունը

Բակտերիոֆագերի պատրաստուկները պետք է բավարարեն անվտանգության բոլոր պահանջները եւ չունենան բակտերիալ կամ այլ տոքսիկ աղտոտումներ: Ֆագային պատրաստուկների պատրաստման ժամանակակից տեխնոլոգիաները նախատեսում են բակտերիաների կենսագործունեության արգասիքներից, էնդո- եւ էկզոտոքսիններից, բակտերիալ բջիջների ֆագոլիզիսի արգասիքներից մաքրման բարձր աստիճան: Դա կարող է հաստատվել բակտերիալ էնդոտոքսինների, էնտերոտոքսինների եւ այլնի որոշման վերաբերյալ հետազոտությունների միջոցով՝ ուսումնասիրվող պատրաստուկի առանձնահատկություններին համապատասխան:

Պատրաստուկների մաքրման մեթոդները պետք է մանրամասն նկարագրվեն, հիմնավորվեն եւ ներառվեն նախակլինիկական հետազոտությունների արդյունքների վերաբերյալ հաշվետվություններում:

Բակտերիոֆագերի պատրաստուկների անվտանգության հաստատումն իր մեջ ներառում է տոքսիկության (սուր եւ քրոնիկ), տեղային եւ ալերգիա առաջացնող ազդեցության ուսումնասիրություն:

Տոքսիկության հետազոտությունը:

Ֆագային պատրաստուկների տոքսիկության որոշումն անցկացվում է 18-20 գ զանգվածով սպիտակ մկների վրա. յուրաքանչյուր խումբ պետք է ներառի

10-ից ոչ պակաս կենդանիներ: Հյուսվածքաբանական հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը կախված է բակտերիոֆագերի արտադրության ժամանակ օգտագործվող բակտերիալ շտամների տոքսիկություն առաջացնելու ունակությունից:

Տոքսիկության գնահատումը մեկանգամյա ներմուծման դեպքում:

Սուր տոքսիկության հետազոտությունն անցկացվում է ֆագի մեկանգամյա ներորովայնային ներմուծման դեպքում՝ մարմնի զանգվածի միավորի հաշվարկով (100-200 անգամ) մարդու համար նախատեսված միանգամյա առավելագույն դեղաչափը բազմակի գերազանցող դեղաչափով: Առավելագույն ծավալը՝ 1 մլ-ից ոչ ավելի: Հետազոտման ժամկետը՝ 7 օրվանից ոչ պակաս պատրաստուկի ներմուծումից հետո: Կենդանիները չպետք է քաշ կորցնեն, պատրաստուկի ներմուծման տեղում պետք է բացակայեն հիվանդության նշանները եւ ինֆիլտրատները: Բակտերիոֆագի ներմուծումից հետո փորձարկվող կենդանիների պերիֆերիկ արյան մեջ պետք է բացակայեն արյան պատկերի զգալի փոփոխություններ՝ ստուգիչ խմբի տվյալների հետ համեմատած: Անհրաժեշտ է անցկացնել կենդանիների ներքին օրգանների հյուսվածքաբանական հետազոտություններ:

Տոքսիկության գնահատումը բազմակի ներմուծման դեպքում:

Բազմակի ներմուծման ժամանակ տոքսիկության ուսումնասիրությունն անցկացվում է ֆագի ներորովայնային ներմուծման դեպքում ամեն օր՝ 20 օրվա ընթացքում՝ մարմնի զանգվածի միավորի հաշվարկով մարդու համար նախատեսված միանգամյա դեղաչափին առավելագույն չափով համարժեք դեղաչափով:

Կենդանիների հետազոտումն անցկացվում է ներմուծման ամբողջ ժամանակահատվածի եւ հաջորդող 7 օրերի ընթացքում՝ կենդանիների մարմնի զանգվածի, ինչպես նաեւ թունավորման հնարավոր կլինիկական ախտանիշների ամենօրյա գրանցմամբ: Բակտերիոֆագի ներմուծումից հետո փորձարկվող կենդանիների պերիֆերիկ արյան մեջ չպետք է հայտնաբերվեն լեյկոցիտների պարունակության զգալի փոփոխություններ՝ ստուգիչ խմբի համեմատ: Անհրաժեշտ է անցկացնել կենդանիների ներքին օրգանների հյուսվածքաբանական հետազոտություններ (5 կենդանուց ոչ պակաս) ֆագոթերապիայի կուրսից անմիջապես հետո եւ 7-օրյա վերականգնողական շրջանից հետո: Բակտերիոֆագի տեղային ազդեցության որոշումն իրականացվում է պատրաստուկների՝ կիրառման համար առաջարկվող դեղաչափով ներմկանային օգտագործման դեպքում: Գնահատումն անցկացվում է զննման տվյալների հիման վրա՝ պատրաստուկի ներմուծման ամբողջ ժամկետի եւ հաջորդող 7 օրերի ընթացքում:

Ալերգիզացնող հատկությունների գնահատումը:

Բակտերիոֆագերի մեծ մասը առաջնային կիրառման ժամանակ կենդանիների եւ մարդու օրգանիզմի համար նեո-անտիգեն է, այսինքն՝ օրգանիզմում նախապես դրանց դեմ հակամարմիններ առկա չեն: Փորձերով ցույց է տրված, որ ֆագոլիզատի ֆիլտրատի միանգամյա ընդունման դեպքում օրգանիզմում ֆագերի առկայության նկատմամբ իմունային պատասխանն աննշան է եւ չի ազդում ֆագի թերապեւտիկ ազդեցության վրա: Հայրենական հետազոտողների կողմից ապացուցվել է, որ մաքրված ֆագային պատրաստուկների ներմուծումը թերապեւտիկ դեղաչափերով 15-20 օրերի ընթացքում չի խթանում հակաֆագային հակամարմինների առաջացումը: Միաժամանակ առկա են տվյալներ, որ ֆագի ավելի երկար կիրառման դեպքում ադապտիվ իմունային համակարգի խթանումը պոտենցիալ հավանական է:

Բակտերիոֆագերի նոր պատրաստուկների ալերգիզացնող հատկությունների ուսումնասիրությունն անցկացվում է բժշկական իմունակենսաբանական պատրաստուկների հետազոտության ավանդական մեթոդներին համապատասխան՝ անհապաղ տիպի գերզգայունության եւ փոխարինող թերապիայի հորմոնի որոշման միջոցով:

Ֆագային պատրաստուկների ֆարմակոկինետիկան:

Բակտերիոֆագերը մակրոօրգանիզմում չեն ենթարկվում որեւէ սպեցիֆիկ նյութափոխանակության: Ֆագային մասնիկների շրջանառության առանձնահատկությունների ուսումնասիրության արդյունքները վարակիչ գործընթացի մոդելավորման դեպքում կարող են նոր պատրաստուկի հետազոտության վերաբերյալ օգտագործվել որպես լրացուցիչ տվյալներ:

3. Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի կլինիկական հետազոտությունները

Քանի որ ֆագային պատրաստուկներն ունեն խիստ սպեցիֆիկ ազդեցություն, կլինիկական հետազոտությունները պետք է նախատեսեն միայն էթիոտրոպ հակաբակտերիալ թերապիա կամ ուսումնասիրվող պատրաստուկին համապատասխանող բակտերիաների տեսակներով պայմանավորված վարակների զարգացման կանխարգելիչան: Այս առնչությամբ կլինիկական հետազոտմանը անպայման նախորդում է բակտերիալ հարուցիչների բացահայտման եւ հավաքման ու ուսումնասիրվող ֆագային պատրաստուկի նկատմամբ դրանց զգայունության որոշման վերաբերյալ աշխատանքը: Ստացված արդյունքների հիման վրա կարող է ընդլայնվել պատրաստուկի ազդեցության ընդգրկույթը՝ կայուն շտամներին դրա ադապտացման հաշվին;

Կլինիկական փորձարկումների կազմակերպման դեպքում անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն շտամների ֆագոզգայունությունը, որոնք բուժման ենթակա վարակի հարուցիչներ են: Ընդ որում, միկրոկենսաբանական հետազոտությունների համար պետք է ապահովվի լիարժեք նյութական բազա:

Ներկայումս ամենամեծ սոցիալական նշանակություն են ձեռք բերել թարախային-սեպտիկ հիվանդությունները՝ ստացիոնար հաստատություններում մնալու հետ կապված: Պայմանական-պաթոգեն բակտերիաների ավելի ու ավելի շատ տեսակներ թուլացած հիվանդների համար հիվանդանոցային պայմաններում դառնում են պաթոգեն: Այդ շտամներին բնորոշ են բազմակի դիմադրողականությունը հակաբիոտիկների նկատմամբ եւ վիրուլենտության ուժեղացումը: Այդ պատճառով կլինիկական բազայի ընտրությունը պետք է հիմնվի բակտերիալ վարակների էթիոլոգիական կառուցվածքի անալիզի վրա: Հիվանդներից մեկուսացված, բժշկական սարքավորումների լվացումից կամ հիվանդանոցային միջավայրի օբյեկտներից ստացված համաճարակային նշանակություն ունեցող շտամները ենթակա են ուսումնասիրության՝ հետազոտվող ֆագային պատրաստուկի նկատմամբ զգայունության մասով: Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի կլինիկական հետազոտությունների համար օպտիմալ մոդել են հիվանդանոցներում ձեռք բերված վարակները: Բակտերիոֆագերի ուսումնասիրվող պատրաստուկը պետք է լիզիսի ենթարկի նպատակային վարակների հարուցիչներին:

Բակտերիոֆագերի նոր բուժիչ-կանխարգելիչ պատրաստուկների կլինիկական հետազոտությունների նպատակն է դրանց արդյունավետության ուսումնասիրությունը բակտերիալ վարակների տարբեր նոզոլոգիական ձեւերի դեպքում, ինչպես նաեւ դրանց անվտանգությունն ու տանելիությունը տարբեր լոկալիզացիայի եւ լրջության աստիճանի վարակներ ունեցող պացիենտների կողմից:

Այս առնչությամբ լուծման ենթակա են հետեւյալ խնդիրները՝ ֆագային պատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության որոշումը, ֆագային պատրաստուկի միկրոկենսաբանական արդյունավետության որոշումը,

ֆագային պատրաստուկի անվտանգության եւ տանելիության որոշումը համապատասխան էթիոլոգիայի վարակի տարբեր դրսեւորումներ ունեցող պացիենտների կողմից՝ տարբեր լոկալիզացիայի եւ լրջության աստիճանի դեպքում,

ավելի օպտիմալ դեղաչափերի, ռացիոնալ սխեմաների եւ նոր ֆագային պատրաստուկի կիրառման տեւողության մշակում՝ տարբեր նոզոլոգիական ձեւերի եւ ուսումնասիրվող վարակի լրջության աստիճանի դեպքում,

ֆագային պատրաստուկի կլինիկական եւ միկրոկենսաբանական արդյունավետության եւ տանելիության համադրելիությունը տվյալ վարակի տարբեր նոզոլոգիական ձեւերի թերապիայի դեպքում կիրառվող հակամանրէային պատրաստուկների հետ:

6. Հետազոտվող պատրաստուկի նշանակման ցուցումների եւ բժշկական պրակտիկայում դրա օգտագործման հետ կապված խորհուրդների մշակումը

Որպես համեմատության խմբեր պետք է անցկացվեն համապատասխան էթիոլոգիայի անալոգային հիվանդություններ, ավանդական հակամանրէային թերապիա ստացող նոզոլոգիական ձեւեր եւ լրջության աստիճան ունեցող հիվանդների հետազոտում:

Հետազոտության պլանը (մեթոդաբանությունը):

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը սկսելու համար հիմք է հանդիսանում նոր ֆագային պատրաստուկի նախակլինիկական ուսումնասիրության վերաբերյալ հաշվետվության արդյունքները:

Կլինիկական հետազոտությունների արձանագրության պլանավորման եւ կազմման դեպքում անհրաժեշտ է վարակի հարուցիչների անջատման եւ նույնականացման մեթոդների հստակ նկարագրությունը, անջատված միկրոօրգանիզմների կլինիկական նշանակության գնահատումը, դրանց քանակական գնահատումը թերապիայի արդյունքների վերաբերյալ մեկնաբանման չափանիշներով, բակտերիոֆագերի նկատմամբ բակտերիաների զգայունության որոշման մեթոդների նկարագրությունը:

Նոր ֆագային պատրաստուկի կլինիկական հետազոտությունների պլանավորման դեպքում անհրաժեշտ է նախատեսել հետեւյալը՝

կլինիկական արդյունավետության հիմնական (առաջնային) եւ երկրորդական (երկրորդային) չափանիշներ՝ հետազոտվող վարակի յուրաքանչյուր նոզոլոգիական ձեւի դեպքում,

հետազոտության տեսակը (պրոսպեկտիվ, կրկնակի կույր, ռանդոմիզացված (ընտրանքային) հետազոտություն զուգահեռ խմբերում),

պացիենտների ռանդոմիզացիա (ընտրանք)՝ պարամետրերի նշումով՝ օրինակ լրջության աստիճանի, հիվանդության տեւողության, նախորդող հակամանրէային թերապիայի վերաբերյալ,

ներմուծման դոզավորումը եւ ռեժիմը, կուրսի տեւողությունը,

բազիսային հակաբիոտիկաթերապիայի հետ զուգակցված կիրառման հնարավորությունը, առաջին հերթին բակտերիալ հարուցիչների մի քանի տեսակների բացահայտման դեպքում (խառը վարակ),

հետազոտվող պատրաստուկի չեղարկման կամ կլինիկական հետազոտությունների ընդհատման պայմանները:

Պացիենտներին կլինիկական հետազոտությունների մեջ ներառելու չափանիշները: Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերը նեղ սպեցիֆիկ ուղղվածության հակաբակտերիալ պատրաստուկներ են, որոնք միայն ճնշում են նպատակային (համանման) հարուցիչներին: Փորձարկումների անցկացման պարտադիր պայման է վարակի զարգացումը հարուցած բակտերիալ շտամների ֆագոզգայունությունը:

Քանի որ բակտերիոֆագերի (բակտերիական վիրուսների) հակաբակտերիալ ազդեցությունը՝ ի տարբերություն հակաբիոտիկների, աստիճանաբար է զարգանում, ֆագային պատրաստուկների փորձարկման համար որպես մոնոթերապիա նպատակահարմար է ուսումնասիրվող վարակի ոչ լուրջ դրսեւորումներ ունեցող հիվանդների ընդգրկումը: Որոշակի պայմաններում (ըստ կլինիկական ցուցումների) հետազոտվողների որոշ մասի դեպքում հնարավոր է բակտերիոֆագերի եւ հակաբիոտիկների համատեղ նշանակում (որպես բազիսային հակաբիոտիկաթերապիա): Ընդ որում, անալոգային բազիսային հակաբիոտիկաթերապիան պետք է անցկացվի համեմատության խմբում:

Կլինիկական հետազոտություններում ընդգրկվում են հիվանդներ՝

որոնց մոտ բացահայտված հարուցիչը զգայուն է ուսումնասիրվող պատրաստուկի նկատմամբ,

որոնք չեն ընդունել հակամանրէային պատրաստուկներ տվյալ հիվանդության կամ ուղեկցող հիվանդությունների համար,

որոնք սկսել են հակամանրէային թերապիա անցնել (1 դեղաչափից ոչ ավել) նախքան հետազոտության մեջ ընդգրկվելը, ինչպես նաեւ ընդգրկումից 2-3 օր հետո (բացի կարճ կուրս ունեցող հակաբիոտիկներից՝ 3 օրից պակաս):

Նոր ֆագային պատրաստուկները կլինիկական հետազոտություններում չներառելու չափանիշներ են լուրջ անբարենպաստ դեղային ռեակցիաների, այդ թվում՝ որեւէ ալերգիկ դրսեւորման, ինչպես նաեւ ուղեկցող ծանր սոմատիկ հիվանդությունների վերաբերյալ անամնեստիկ տվյալները: Հղիությունն ու կրծքով կերակրելը հակացուցումներ չեն, քանի որ բակտերիոֆագերը (բակտերիական վիրուսները) բակտերիաների վիրուսներ են եւ օժտված չեն տրոպիզմով այլ օրգանիզմների բջիջների նկատմամբ: Հղի եւ կերակրող (լակտացիա) կանանց թարախային-բորբոքային հիվանդությունների բուժման ժամանակ բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի օգտագործման երկար ժամանակահատվածի ընթացքում կուտակված հաջողված փորձը վկայում է տվյալ կատեգորիայի պացիենտների համար այդ պատրաստուկների անվնաս լինելու մասին:

Կլինիկական հետազոտությունների առաջին ֆազն անցկացվում է նոր բուժիչ-կանխարգելիչ ֆագային պատրաստուկի ռեակտոգենության եւ մարդու համար անվտանգության որոշման համար, որպես կանոն, առողջ կամավորների վրա, սակայն կարելի է թույլտվություն ստանալ ֆագային պատրաստուկին համանման բակտերիալ հարուցիչի առաջացրած վարակի ոչ լուրջ դրսեւորումներ ունեցող պացիենտների սահմանափակ հետազոտությունների համար:

Առաջին ֆազի կլինիկական փորձարկումների ընթացքում անցանկալի ռեակցիաների բացահայտման համար պետք է վերահսկվեն կլինիկական եւ լաբորատոր տվյալները: Զննումները, որպես կանոն, պետք է ներառեն արյան կլինիկական համալիր անալիզ եւ մեզի կլինիկական անալիզ: Բացի այդ, անհրաժեշտ է վարակիչ հիվանդության միկրոկենսաբանական ախտորոշումը հարուցիչի քանակական բնութագրի եւ ֆագոզգայունության որոշման հետ միասին, որը նախօրոք ներկայացնում է պատրաստուկի նշանակումը: Պացիենտին հետազոտման խմբում հնարավոր է ընդգրկել միայն ուսումնասիրվող պատրաստուկի նկատմամբ բակտերիալ շտամի զգայունության բացահայտման դեպքում:

Առաջին ֆազի կլինիկական փորձարկումների ավարտին եւ նոր ֆագային պատրաստուկի անվտանգության հաստատումին հետեւում է երկրորդ ֆազի կլինիկական փորձարկումների շարունակությունը:

Կլինիկական փորձարկումների երկրորդ ֆազն անցկացվում է ուսումնասիրվող ֆագային պատրաստուկի նկատմամբ զգայուն բակտերիալ հարուցիչի առաջացրած վարակի ոչ լուրջ դրսեւորումներ ունեցող հիվանդների վերահսկվող հետազոտումների տեսքով: Խմբեր ձեւավորելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ պացիենտները չպետք է ունենան ուղեկցող լուրջ հիվանդություններ: Պատրաստուկի արդյունավետության ուսումնասիրությունն անցկացվում է տվյալ վարակի բուժման համար նախատեսված ստանդարտ հակաբակտերիալ պատրաստուկների հետ համադրումով: Որպես համեմատության պատրաստուկներ օգտագործվում են հակաբիոտիկները:

Երկրորդ ֆազի կլինիկական փորձարկումների անցկացման ընթացքում մշակվում են դոզավորումը եւ կուրսի տեւողությունը՝ հիվանդության ձեւից կամ ծանրության աստիճանից կախված: Ընդ որում, պետք է վերահսկվեն կլինիկական եւ լաբորատոր տվյալները, այդ թվում՝ արյան կլինիկական համալիր անալիզը եւ մեզի կլինիկական անալիզը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է վարակիչ հիվանդության միկրոկենսաբանական ախտորոշումը հարուցիչի քանակական բնութագրի եւ հետազոտվող ֆագային պատրաստուկի ու հակաբիոտիկների նկատմամբ ֆագոզգայունության որոշման հետ միասին: Այդ հետազոտություններն անցկացվում են նախքան հետազոտման սկիզբը եւ դրա ավարտին: Բուժման վերջնական (հեռավոր) կլինիկական եւ միկրոկենսաբանական արդյունքի որոշման եւ հեռավոր անցանկալի ռեակցիաների բացահայտման համար հիմնական ու ստուգիչ խմբերում ֆագոթերապիայի կուրսի եւ բազիսային հակամանրէային թերապիայի ավարտից հետո 3-4 շաբաթվա ընթացքում անցկացվում է պացիենտների վիճակի անալիզ: Պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել հակամանրէային պատրաստուկների (առաջին հերթին հակաբիոտիկների) նկատմամբ հարուցիչների դիմադրողականության ձեւավորման հնարավորությանը:

Երկրորդ ֆազի՝ հաջողությամբ անցկացված կլինիկական փորձարկումներից հետո անցկացվում է կլինիկական փորձարկումների երրորդ ֆազը՝ ընդլայնված վերահսկվող հետազոտումների տեսքով, որոնց գլխավոր նպատակն է նոր ֆագային պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության գնահատումը կլինիկական պրակտիկային առավելագույնս մոտեցված պայմաններում:

Հետազոտման ենթակա են պացիենտների մեծ խմբերը (մի քանի հարյուր մարդ): Արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նշել, թե ինչպիսի գործողություններ է պետք ձեռնարկել ֆագոթերապիայի անարդյունավետության դեպքում (որոշակի ախտորոշիչ հետազոտություններ, հակաբակտերիալ թերապիայի շտկում կամ ռանդոմիզացված (ընտրանքային) ծածկագրի վերծանում, եթե դա անհրաժեշտ է ընթացիկ կլինիկական իրավիճակում):

Կլինիկական փորձարկումների չորրորդ ֆազն անցկացվում է պատրաստուկի գրանցումից հետո: Իրենց կազմակերպմամբ դրանք նման են երրորդ ֆազի կլինիկական հետազոտություններին եւ անցկացվում են պատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության գնահատման կամ առանձին ասպեկտների ուսումնասիրության համար (օրինակ՝ ֆագոթերապիայի որոշակի ասպեկտների ֆարմակոտնտեսական առավելությունները)՝ պացիենտների մեծ եւ տարասեռ պոպուլյացիայի վրա:

Բոլոր կլինիական հետազոտությունները, այդ թվում՝ երրորդ եւ չորրորդ ֆազի հետազոտությունները, ենթադրում են ուսումնասիրվող ֆագային պատրաստուկի նկատմամբ զգայուն բակտերիալ հարուցիչի առաջացրած վարակի տարբեր դրսեւորումներ ունեցող հիվանդների հետազոտում:

Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի արդյունավետության որոշման չափանիշներով կլինիկական փորձարկումների դեպքում գնահատվում է պատրաստուկի ինչպես բուժիչ, այնպես էլ միկրոկենսաբանական արդյունավետությունը, այդ պատճառով արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է մանրամասն շարադրել արդյունքների գնահատման սկզբունքները:

Բուժիչ արդյունավետությունը ենթադրում է 3 կատեգորիաներ՝

արդյունավետություն՝ հիվանդության բոլոր սուբյեկտիվ եւ օբյեկտիվ կլինիկական նշանների լիարժեք անհետացումը, կլինիկական դրսեւորումների նվազեցումը կամ առաջխաղացման բացակայությունը՝ ըստ օբյեկտիվ հետազոտությունների տվյալների,

անարդյունավետություն՝ վիճակի վատթարացում, հիվանդության բոլոր սուբյեկտիվ եւ օբյեկտիվ կլինիկական նշանների ուժեղացում, նոր ախտանիշների երեւան գալը, մահվան ելք;

արդյունավետությունն անհնար է գնահատել՝ պացիենտների դուրս գալը հետազոտությունից որեւէ պատճառով, այդ թվում՝ մահվան ելք հետազոտության անցկացման ժամանակ, որը կապված չէ տվյալ հիվանդության հետ:

Պարտադիր օգտագործվում են լաբորատոր հետազոտությունների ցուցանիշները:

Միկրոկենսաբանական արդյունավետության որոշումը: Միկրոկենսաբանական արդյունավետությունը գնահատվում է ֆագոթերապիայի կուրսի ավարտից հետո եւ բուժման կուրսի անցկացումից 3-4 շաբաթ հետո՝ պացիենտի հետագա հետազոտմամբ: Հնարավոր են թերապիայի արդյունքների հետեւյալ գնահատականները՝

հարուցիչի էլիմինացում՝ հարուցիչի ցանքսի (բացահայտման) դադարեցում վարակի առաջնային լոկալիզացիայի օջախից,

կենսաբանական նյութի մեջ հարուցիչի առկայության մակարդակի նվազեցում վարակի առաջնային լոկալիզացիայի օջախից: Զգալի նվազեցումը՝ 2-3 անգամ եւ ավելի, վկայում է միկրոկենսաբանական արդյունավետության առկայության մասին,

հարուցիչի փոփոխություն կամ սուպեր վարակ,

գաղութացում՝ սկզբնական հարուցիչից տարբերվող նոր միկրոօրգանիզմների հայտնաբերում վարակի առաջնային լոկալիզացիայի տեղերում կամ այլ բիոտոպերում ակտիվ վարակիչ գործընթացի նշանների բացակայության դեպքում:

Երկու կամ մի քանի բակտերիալ ագենտների հարուցած խառը վարակի առկայության դեպքում միկրոկենսաբանական արդյունավետությունը գնահատվում է առանձին՝ ըստ բակտերիալ ագենտի յուրաքանչյուր տեսակի:

Մնացած դիրքորոշումների մասով (անվտանգությունը գնահատելը, անցանկալի ռեակցիաները, անալիզի մեթոդները եւ տվյալները ներկայացնելը) նյութի անալիզն անցկացվում է Միության պատշաճ կլինիկական գործունեության կանոնների պահանջների համաձայն:

1. 1 Սույն գլխի 3.A.2 բաժնին համապատասխան։ [↑](#footnote-ref-1)
2. 2 Սահմանային in vitro տարիքի բջիջներ` արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջներ (սույն գլխի 3.A.3 բաժնին համապատասխան)։ [↑](#footnote-ref-2)
3. 3 Թույլ է տալիս նաեւ բացահայտել այլ ագենտներ։ [↑](#footnote-ref-3)
4. 4 Անհրաժեշտ է ռետրովիրուսի վարակունակության հայտնաբերման դեպքում։ [↑](#footnote-ref-4)
5. 5 Օգտագործվում է այն բջիջների գծերի համար, որոնց մասին հայտնի է, որ դրանք վարակվել են այդպիսի ագենտներով։ [↑](#footnote-ref-5)
6. 6 Առաջին ԲԱԲ-ի դեպքում տվյալների փորձարկումը պետք է անցկացվի սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջների մասով, որոնք ստացվել են այդ ԲԱԲ-ից. հետագա ԲԱԲ-երի դեպքում մեկ in vitro եւ in vivo թեստը պետք է անցկացնել կամ անմիջականորեն ԲԱԲ-ի մասով, կամ սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջների մասով։ [↑](#footnote-ref-6)
7. 7 Սովորաբար կրծողների բջիջների գծերի համար կիրառվող մկների (MAP), առնետների (RAP), գերմանամկների (HAP) հակամարմինների արտադրանքի փորձարկումներ: [↑](#footnote-ref-7)
8. 8 Մարդուց կամ մարդակերպ պրիմատներից ստացվող բջիջների գծերի կամ այլ բջիջների գծերի փորձարկումներ՝ հանգամանքներից կախված։ [↑](#footnote-ref-8)
9. 2 Որպես վիրուսներով կոնտամինացված (դրանց՝ մարդու նկատմամբ վարակելիությունից եւ (կամ) պաթոգենությունից անկախ) նյութի՝ որպես աղբյուր օգտագործումը թույլատրվում է բացառիկ դեպքերում։ [↑](#footnote-ref-9)
10. 1 Բջջային սուբստրատի եւ (կամ) չմշակված արտադրանքի մակարդակով վիրուսի առկայության մասով փորձարկումների արդյունքները։ Որպես կանոն, վիրուսով կոնտամինացված բջջային կուլտուրաները չի թույլատրվում օգտագործել արտադրության մեջ։ Սակայն, թույլատրվում է օգտագործել էնդոգեն վիրուսները (օրինակ՝ ռետրովիրուսներ) կամ ԲԳԲ-ի ինտեգրալ (բաղադրիչ) մասը կազմող վիրուսները, եթե անցկացվել են վիրուսային մաքրման գնահատման պատշաճ ընթացակարգերը։ [↑](#footnote-ref-10)
11. 3 Վիրուսը հայտնաբերվել է ուղղակի կամ անուղղակի մեթոդների միջոցով։ [↑](#footnote-ref-11)
12. 4 Ոչ պաթոգեն համարվող։ [↑](#footnote-ref-12)
13. 5 Անհրաժեշտ է մաքրման նկարագրությունը կատարել ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների միջոցով։ [↑](#footnote-ref-13)
14. 7 Տե՛ս E իրավիճակի նկարագրությունը։ [↑](#footnote-ref-14)
15. 6 Անհրաժեշտ է գործընթացի գնահատումը կատարել «ռելեւանտ» կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների միջոցով։ [↑](#footnote-ref-15)
16. 8 Որոնելի վիրուսի հայտնաբերման նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող համապատասխան մեթոդների միջոցով անհրաժեշտ է հաստատել, որ մաքրված արտադրանքում վիրուսներ չեն հայտնաբերվում։ Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներկայացնել փորձաարդյունաբերական կամ արդյունաբերական եղանակով ստացված չմշակված արտադրանքի առնվազն երեք սերիաների մասին տվյալները։ Սակայն, որպես կանոն, չի պահանջվում մաքրված արտադրանքում ոչ վարակիչ մասնիկների առկայության որոշումը այն բջիջների գծերով (օրինակ՝ CHO բջիջներ), որոնց էնդոգեն մասնիկները լավ նկարագրված են եւ կարգավորված է դրանց մաքրումը։ [↑](#footnote-ref-16)
17. \* Ֆիզիկաքիմիական ազդեցությունների նկատմամբ դիմադրողականությունը հիմնված է արտադրության գործընթացի հետազոտությունների վրա։ Դիմադրողականությունը կապված է սպեցիֆիկ ազդեցության հետ եւ օգտագործվում է վիրուսի կենսաբանությունն ու արտադրության գործընթացի բնույթը հասկանալու համար։ Փաստացի արդյունքները պայմանավորված են ազդեցության տեսակով։ [↑](#footnote-ref-17)
18. \* Հնարավորության դեպքում բջիջների հետ կապված վիրուսները հայտնաբերելու համար փորձարկվող նյութը պետք է պարունակի բջիջներ կամ բջիջների հատվածներ։ Հեղուկանցման (պերֆուզիայի) ենթարկվող բջջային կուլտուրաների մասով արտադրողը պետք է որոշի եւ հիմնավորի փորձարկումների նպատակով բջիջներ պարունակող փորձանմուշների ընտրության համար ավելի համար փուլը։ Թույլատրվում է նաեւ ժամկետից ուշ կուլտիվացված բջիջներից փորձարկվող նյութի ստացում, որն օգտագործվում է արտադրանքի սերիայի արտադրության համար. այդ դեպքում անհրաժեշտ է հիմնավորել ընտրված մոտեցումը։ Վարակիչ ռետրովիրուսների մասով փորձարկումները կարող են բացառվել, եթե ավելի զգայուն թեստերը ցույց են տվել բացասական արդյունք։ [↑](#footnote-ref-18)
19. \*\* Ռետրովիրուսների կամ ռետրովիրուսանման մասնիկների քանակական որոշումն անհրաժեշտ է իրականացնել միայն չբաժնեծրարված արտադրանքի առաջին երեք սերիաների նկատմամբ մշակման որոշակի փուլում (կամ քիչ քանակով՝ չբաժնեծրարված արտադրանքի երեք սերիայից պակաս արտադրվելու դեպքում)։ [↑](#footnote-ref-19)