



ԵՎՐԱՍԻԱԿԱՆ ՏՆՏԵՍԱԿԱՆ ՀԱՆՁՆԱԺՈՂՈՎ

ԽՈՐՀՈՒՐԴ

ՈՐՈՇՈՒՄ

3 նոյեմբերի 2016 թվականի

թիվ 89

քաղ. Աստանա

Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման կանոնները հաստատելու մասին

«Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղամիջոցների շրջանառության միասնական սկզբունքների եւ կանոնների մասին» 2014 թվականի դեկտեմբերի 23-ի համաձայնագրի 6-րդ հոդվածին, Եվրասիական տնտեսական բարձրագույն խորհրդի 2014 թվականի դեկտեմբերի 23-ի թիվ 98 որոշմամբ հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի աշխատանքի կանոնակարգի թիվ 1 հավելվածի 88-րդ կետին ու «Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղամիջոցների շրջանառության միասնական սկզբունքների եւ կանոնների մասին» համաձայնագրի իրականացման վերաբերյալ» Եվրասիական տնտեսական բարձրագույն խորհրդի 2014 թվականի դեկտեմբերի 23-ի թիվ 108 որոշմանը համապատասխան՝ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհուրդը **որոշեց**.

1. Հաստատել Եվրասիական տնտեսական միության կենսաբանական դեղամիջոցների հետազոտությունների անցկացման՝ կից ներկայացվող կանոնները:

2. Սույն Որոշումն ուժի մեջ է մտնում «Եվրասիական տնտեսական միության շրջանակներում դեղամիջոցների շրջանառության միասնական սկզբունքների եւ կանոնների մասին 2014 թվականի դեկտեմբերի 23-ի համաձայնագրին Հայաստանի Հանրապետության միանալու մասին» 2015 թվականի դեկտեմբերի 2-ին ստորագրված արձանագրությունն ուժի մեջ մտնելու օրվանից, բայց ոչ շուտ, քան սույն Որոշման պաշտոնական հրապարակումից 10 օրացուցային օրը լրանալուց հետո:

Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի խորհրդի անդամներ՝

Հայաստանի Հանրապետությունից՝	Բելառուսի Հանրապետությունից՝	Ղազախստանի Հանրապետությունից՝	Ղրղզստանի Հանրապետությունից՝	Ռուսաստանի Դաշնությունից՝
Վ. Գաբրիելյան	Վ. Մատյուշենսկի	Ա. Մամին	Օ. Պանկրատով	Ի. Շուվալով

ՀԱՍՏԱՏՎԱԾ ԵՆ

Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի
խորհրդի 2016 թվականի նոյեմբերի 3-ի
թիվ 89 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 կիրառման 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 Միության իրավունքի մաս կազմող՝ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտի միջազգային պայմանագրերի եւ ակտերի (այդ թվում՝ Միության պատշաճ դեղագործական գործունեության կանոնների) հետ միաժամանակ:

Սույն կանոնների պահանջները տարածվում են դեղամիջոցները մշակողների, հետազոտողների եւ արտադրողների, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկների գրանցման հավաստագրերի իրավատերերի 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 իրականացվի՝ 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 կիրառման ոլորտի հետ կապված առանձնահատկությունները:

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների դասակարգում

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների շարքին են դասվում 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 անջատված կենսաբանական աղբյուրներից (մարդու հյուսվածքներից, հեղուկներից եւ օրգաններից, կենդանական ծագման հումքից, միկրոօրգանիզմներից կամ դրանց կենսագործունեության արգասիքներից)՝ մարդու քորիոնիկ գոնադոտրոպինը, մենոտրոպինը, ուրոֆոլիտրոպինը, ստրեպտոկինազան, ստրեպտոդորնազան, ուրոկինազան, ապրոտինինը, գիալուրոնիդազան, պրոտամինը, բոտուլինատոքսինները, ներմիզապարկային ներկաթեցման համար ԲՅԺ-ն, հեպարինը, խոնդրոիտինի սուլֆատը, դալտեպարինը, էնօքսապարինը, նադրոպարինը, տինզապարինը, ռեվիպարինը, պարնապարինը, ցերտոպարինը, նատրիումի դանապարոիդը, պանկրեատինը, ասպարագինազան, բժշկական կիրառության կենդանական ծագման հակա-T-լիմֆոցիտար իմունոգլոբուլինը, ոչխարի բազմակլոնալ հակադիֆթերիա, մարդու ինտերֆերոն ալֆան, եզան ինտուլինը, խոզի ինտուլինը, պեպսինը, տրիպսինը, խիմոտրիպսինը, կենդանական ծագման գլյուկագոնը, մանրէների լիզատները, հորթերի արյան ցածրամոլեկուլային ֆրակցիան, ցերեբրոլիզինը, կենդանական ծագման ֆոսֆոլիպիդները, կոլագենազան, կենդանական ծագման դեզօքսիբիբնուկլեազան, կենդանական ծագման ֆիբրինոլիզինը, միկրոօրգանիզմների բջիջների բաղադրիչները:

Ներկայացված ցանկը սպառիչ չէ, համապատասխան դեպքերում կենսաբանական դեղապատրաստուկների շարքին կարող են դասվել դեղագործական բաղադրամասեր պարունակող, վերետում 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-ով միջնորդված պատասխանի եւ (կամ) I տիպի ալերգիկ ռեակցիայի առաջացմանը.

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

«կենսահամանման դեղապատրաստուկ», «կենսանմանակ».

կենսանման դեղապատրաստուկ, բիոսիմիլյար՝ կենսաբանական դեղապատրաստուկ, որը պարունակում է գրանցված կենսաբանական օրիգինալ (համեմատման) պատրաստուկի ազդող նյութի տարբերակ, եւ որի համար օրիգինալ (համեմատման) պատրաստուկի հետ համեմատական հետազոտությունների հիման վրա ցույց են տրվել որակի, կենսաբանական ակտիվության, արդյունավետության եւ անվտանգության ցուցանիշների առումներով դրա նմանությունը (միանմանությունը) .

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

կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկ՝ դեղապատրաստուկ, որն արտադրված է կենսատեխնոլոգիական գործընթացների օգնությամբ եւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի, կենսաբանորեն ակտիվ սպիտակուցների արտադրումը կողավորող գեների հսկվող էքսպրեսիայի տեխնոլոգիաների 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 ռեպլիկացվող վարակիչ ազենտներ, 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 նման է հայտնի վիրուսների մորֆոլոգիային.

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

իմունոգենություն՝ դեղապատրաստուկի (որպես կանոն՝ կենսաբանական)՝ իր եւ ազգակցական սպիտակուցների վրա իմունային պատասխան առաջացնելու կամ իմունաբանորեն միջնորդավորված անցանկալի կլինիկական երեւույթների հանգեցնելու ունակությունը.

պատվաստանյութի իմունոգենություն՝ պատվաստանյութի դեղաբանական էֆեկտ, որը վարակիչ հիվանդության որոշակի հարուցչի կամ դրա կենսագործունեության արգասիքի նկատմամբ իմունային պատասխան առաջացնելն է, եւ որը 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՝ ձեռքբերովի սպեցիֆիկ փոփոխության ախտորոշման (մշակման) համար. իմունաբանական (իմունակենսաբանական) դեղապատրաստուկների շարքին են դասվում պատվաստանյութերը, անատոքսինները, տոքսինները, շիճուկները, իմունոգլոբուլիններն ու ալերգենները.

ինակտիվացում՝ վիրուսի վարակունակության նվազեցում, որը պայմանավորված է դրա քիմիական կամ ֆիզիկական ձեւափոխմամբ.

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

համադրելիության հետազոտություն՝ հետազոտություն՝ ուղղված անփոփոխ տեխնոլոգիայով արտադրված կենսաբանական դեղապատրաստուկի եւ դրա արտադրության տեխնոլոգիայի (գործընթացի) մեջ փոփոխություններ մտցնելուց հետո կենսաբանական դեղապատրաստուկի միջեւ կլինիկորեն նշանակալի տարբերությունների բացակայությունը հաստատելուն.

համադրելիության հետազոտություն կենսանմանության գնահատման շրջանակներում (biosimilarity exercise)՝ դեղագործական եւ կենսաբանական փորձարկումների, նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների

համալիր՝ ուղղված դեղապատրաստուկի մշակման գործընթացում օրիգինալ (ռեկեանտային) եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների միջեւ կլինիկորեն նշանակալի տարբերությունների բացակայությունը հաստատելուն.

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

բջիջների գիծ՝ բջիջների պոպուլյացիայի տիպ, որն առաջանում է առաջնային բջիջների պոպուլյացիայի հաջորդական ենթակուլտիվացման միջոցով, որից կարելի է բջիջների բանկ ձեւավորել.

բջիջների in vitro տարիք, բջիջների կյանքի in vitro տեւողություն՝ ԲԳԲ-ով կոնտեյնների հալեցման պահից մինչեւ արտադրական ծավալի ստացման ժամանակահատվածը, որը չափվում է լրացած քրոնոլոգիական ժամանակով, բջիջների պոպուլյացիայի կրկնապատկման աստիճանով կամ կուլտուրաների նոսրացման որոշակի ընթացակարգի օգնությամբ ենթակուլտիվացման ժամանակ բջիջների պասսաժի քանակով.

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՝ բջիջների գիծ, որն ունի կյանքի վերջավոր in vitro տեւողություն, եւ որի մեջ քրոմոսոմները գույգ են (էուպլոիդ) եւ կառուցվածքայնորեն նույնական են քրոմոսոմների այն տեսակներին, որոնցից եւ ստացվել են այդ բջիջները.

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

ոչ էնդոգեն վիրուս՝ վիրուս, որը ԲԳԲ է ընկել 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 էլիմինացման կամ դրա վարակունակության ինակտիվացման եղանակով.

վերահյուսվող (շարունակական) բջջային գիծ՝ բջջային գիծ, որն ունի աճի անվերջ հնարավորություն: Նման բջջային գիծը հաճախ անվանում են անմահ.

կոդմնակի 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 ընկած են 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 հարթակում 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.

«ռելեւանտային» 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 որ եւէ ռեակտիվ կամ նյութ, որը օգտագործվում է արտադրության գործընթացում.

ծնողական բջիջներ, առաջնային 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 միեւնոյն ազգին կամ ընտանիքին), ունի դրան միանման ֆիզիկական եւ քիմիական հատկություններ.

վիրուսների էլիմինացում՝ վիրուսային մասնիկների ֆիզիկական առանձնացում ամբողջական արտադրանքից.

Էնդոգեն վիրուս՝ վիրուս, որի գենոմը բջիջների 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 անմահացման 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՝	անհասպաղ տիպի գերզգայունություն
ՎՄ՝	վստահելի միջակայք
ԴՆԹ՝	Դեզօքսիռիբոնուկլեինաթթու
ԻՖԱ՝	իմունաֆերմենտային անալիզ
ԼԴ ₅₀ ՝	կենդանիների 50 %-ի մոտ մահ առաջացնող դեղաչափ
ՄՄ՝	միջազգային միավոր
ՌԿՊ՝	ռիսկերի կառավարման պլան
ՊՇՌ՝	պոլիմերազային շղթայական ռեակցիա
ՌՆԹ՝	ռիբոնուկլեինաթթու
ՏՄԷ՝	տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպատիա
ԴԴ՝	դեղադինամիկա
ԴԿ՝	դեղակինետիկա
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

Th՝ 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 էքսպրեսող կառուցվածքի հետ կապված որակի խնդիրները: Այդպիսով, բջջային սուբստրատի եւ բջջային սուբստրատը շոշափող գործընթացների հատկությունները արդյունքում կարող են ազդել դեղապատրաստուկի որակի եւ դրա կիրառման 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) հանձնարարականները, 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 կենդանական ծագման աղբյուրներից անջատված մանրէային բջիջներ կամ բջիջների գծեր, որոնք ունեն բժշկական կիրառման կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների՝ *in vivo* կամ *ex vivo* պայմաններում արտադրության համար անհրաժեշտ լիարժեք պոտենցիալ: *In vitro* պայմաններում ախտորոշական կիրառման համար նախատեսված ռեակտիվները սույն գլխում չեն դիտարկվում: Կենդանական ծագման բջիջների գծի աղբյուրներն իրենց մեջ ներառում են *Metazoa*-ի ենթաթագավորությանը պատկանող բոլոր օրգանիզմները: Նկարագրված են կյանքի անսահմանափակ *in vitro* տևողությամբ վերահյուսվող (շարունակական) բջիջների 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 բջիջների գծի ստացման ստանդարտների, մանրէային բջիջների, ինչպես նաև կենսաբանական դեղապատրաստուկների արտադրության համար օգտագործվող բջիջների բանկերի ձևավորման եւ բնութագրի վերաբերյալ հարցեր, առաջարկություններ այն տվյալների ստացման վերաբերյալ, որոնք անդամ պետություններում կենսաբանական պատրաստուկի գրանցման հայտը ներկայացնելիս անհրաժեշտ է ընդգրկել գրանցման դոսյեում:

Սույն գլուխը վերաբերում է կենսաբանական այն պատրաստուկներին, որոնք ստացվել են բջիջների բանկերից կուլտիվացվող բջիջներից՝ բացառությամբ այնպիսի մանրէային մետաբոլիտների, ինչպիսիք են հակաբիոտիկները,

ամինաթթուները, ածխաջրերն ու այլ ցածրամոլեկուլյար նյութեր: Գենային թերապիայի կամ պատվաստանյութերի համար պատրաստուկների ստացման համար օգտագործվող բջիջների բանկերը պետք է համապատասխանեն սույն գլխում նշված պահանջներին: Որոշ կենսաբանական պատրաստուկներ (օրինակ՝ որոշակի վիրուսային պատվաստանյութեր) արտադրվում 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

2.1.1. Անհրաժեշտ է ներկայացնել առաջնային փաստաթղթեր, որտեղ նկարագրվում են ընդհանուր տեղեկություններ՝ կենսաբանական պատրաստուկի արտադրության համար օգտագործվող կենսաբանական սուբստրատի, ինչպես նաև յուրաքանչյուր ծնողական բջիջների գծի մասին, որից բջջային սուբստրատն ամբողջությամբ կամ մասամբ անջատվել էր: Բջջային սուբստրատի գիտական հետազոտությունների եւ մշակման փուլում անցկացվող միջոցառումները կարող են էական ազդեցություն ունենալ կոնկրետ բջջային սուբստրատի արտադրության մեջ օգտագործման հետ կապված ռիսկերի վրա: Դրա առնչությամբ ներկայացված տեղեկատվությունը դյուրացնում է ռիսկերի բազմակողմանի գնահատումը, ինչը թույլ է տալիս երաշխավորել պատրաստուկի որակն ու կիրառման 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 բջիջների գծերի համար անհրաժեշտ է նկարագրել առաջնային դոնորի հետեւյալ բնութագրերը՝ հյուսվածքի կամ օրգանի ծագումը, էթնիկական կամ աշխարհագրական ծագումը, տարիքը, սեռը եւ ընդհանուր ֆիզիոլոգիական վիճակը: Առկայության դեպքում դոնորի՝ պաթոգեն ազենտների առկայության մասով ցանկացած թեստավորման արդյունքի հետ մեկտեղ հարկավոր է ներկայացնել տվյալներ՝ դոնորի առողջական վիճակի մասին, կամ անամնեզ: Այդ տվյալներն (առկայության դեպքում) անհրաժեշտ է ներկայացնել, քանի որ մարդու դիպլոիդ ֆիբրոբլաստների համար դոնորի տարիքը կարող է ազդել բջիջների գծի կյանքի *in vitro* տեւողության վրա: Կենդանական բջիջների գիծ օգտագործելու ժամանակ աղբյուրը նկարագրելիս անհրաժեշտ է նշել տեսակները, ցեղերը, բուժման պայմանները, հյուսվածքի կամ օրգանի ծագումը, աշխարհագրական ծագումը, տարիքը, սեռը, ինչպես նաեւ պաթոգեն ազենտների առկայության մասով՝ թեստավորման արդյունքներն ու առաջնային 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 վտանգի (եթե նման վտանգ կա) վերաբերյալ:

Պետք է փաստաթղթերով ձեւակերպվի բջիջների կուլտիվացման պատմությունը: Բջիջների կուլտիվացման *in vitro* ընթացակարգերի եւ բջիջների գծեր ստեղծելուն առնչվող բոլոր ընթացակարգերի (օրինակ՝ ֆիզիկական, քիմիական, կենսաբանական մեթոդների օգտագործում կամ նուկլեոտիդային հաջորդականությունների ներմուծում) հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է նկարագրել բջիջների անջատման համար սկզբնապես կիրառված մեթոդը: Անհրաժեշտ է նկարագրել տեղի ունեցած գենետիկական բոլոր մանիպուլյացիաները կամ գենետիկական սելեկցիան: Այդ բջիջների նույնականացմանը, բնութագրերին եւ դրանց՝ էնդոգեն կամ կոդմնակի ազենտների առկայության մասով թեստավորման արդյունքներին առնչվող հասանելի ամբողջ տեղեկատվությունը նույնպես պետք է ներկայացվի:

Կյանքի սահմանափակ *in vitro* ժամկետով դիպլոիդ բջիջների գծի համար կարելու է հետազոտության, մշակման եւ արտադրության բոլոր փուլերում կրկնապատկման թվի ճշգրիտ գնահատումը: Միկրոօրգանիզմների բջիջների համար բավարար է համարվում բջջային սուբստրատի ստեղծումից հետո ենթակուլտիվացման հաճախականության որոշման վերաբերյալ փաստեր պարունակող փաստաթղթերը ներկայացնելը:

Բջջային սուբստրատ ստանալու հետ կապված՝ հայտատուները պետք է մանրակրկիտ վերլուծության ենթարկեն այն գործընթացները, որոնց օգտագործման ժամանակ հնարավոր է վարակիչ ազենտների տարածում: 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 ազենտների ներթափանցման հնարավոր եղանակները եւ կդառնան պատրաստուկի համար «օգուտ-ոիսկ» հարաբերակցության վերլուծության բաղկացուցիչ մասը:

2.1.3. Բջջային սուբստրատի ստեղծումը (պրոդուցենտ բջիջների ստացումը)

Առանցքային փուլ է համապատասխան ծնողական բջիջների գծի ընտրությունը: Ռեկոմբինանտ պատրաստուկների համար, որպես կանոն, որպես ծնողական բջջային գիծ է ծառայում ռեցիպիենտ բջջային գիծը, որը չի ենթարկվել տրանսֆեկցիայի: Նման դեպքում խորհուրդ է տրվում օգտագործել ծնողական (ելքային) բջիջների բնութագրված բանկերը: Ծնողական (ելքային) բջիջների բնութագրված բանկից կարելի է ստանալ տվյալներ, որոնց հիման վրա կարող է անցկացվել ԲԳԲ-ի որակի գնահատում հատկապես այն դեպքերում, երբ բազմաթիվ բջջային սուբստրատներ առաջացել են միեւնոյն տիպի 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 միաձուլումը (հիբրիդացում), տրանսֆեկցիան, կլոնների ընտրությունը, գաղութների առանձնացումը, 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 որպես բջջային սուբստրատներ են ծառայում տրանսֆորմացված բջիջները, որոնք պարունակում են պահանջվող հաջորդականությունները, որոնք կլոնավորված են եղել դրանց նախորդի միակ բջջից: Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի կիրառմամբ բջջային սուբստրատներ ստեղծելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել սույն կանոնների 5.2 գլխի առաջարկությունները: Ոչ ռեկոմբինանտ պատրաստուկների համար (այդ թվում՝ ոչ ռեկոմբինանտ պատվաստանյութերի) որպես բջջային սուբստրատ են ծառայում ծնողական (ելքային) բջիջների գծից բջիջները, որոնք ընտրվել են ԲԳԲ-ի ստեղծման համար՝ առանց հետագա մոդիֆիկացիայի: Հիբրիդներից ստացվող պատրաստուկների համար որպես բջջային սուբստրատ է ծառայում հիբրիդոմային բջջային գիծը, որն ստացվել է միելոմայի ծնողական բջիջների գծի՝ այլ ծնողական բջիջների, օրինակ՝ փայծաղի իմունային բջիջների հետ միաձուլումից:

2.2. Բջիջների բանկի ստեղծումը

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների արտադրության համար սերիական ենթակուլտիվացված բջիջների օգտագործման կարելորագույն առավելություններից մեկը յուրաքանչյուր արտադրական սերիայի համար բնութագրված ընդհանուր աղբյուր ունենալու, այսինքն՝ բջիջների կոնսերվացված բանկ ունենալու հնարավորությունն է: Արտադրողները կարող են ստեղծել իրենց սեփական բջիջների 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 հայեցակարգը, երբ ԲԳԲ-ն օգտագործվում է ԲԱԲ-ի համար, որպես կանոն, համարվում է առավել պրակտիկ մոտեցում, որն ապահովում է բջջային սուբստրատի ստացումը պատրաստուկի անընդմեջ արտադրության համար: Արտադրողները պետք է նկարագրեն բանկից

(բանկերից) բջիջների չընդհատվող ստացումն ապահովելու ռազմավարությունը, ներառյալ՝ արտադրության ժամանակ բջիջների բանկի ծախսման ակնկալվող արագությունը, բջջային նոր բանկերի ստեղծման գործընթացների միջև ակնկալվող միջակայքերն ու այն ցուցանիշները, որոնցով աստեսավորվում (բնութագրվում) են բջիջների բանկերը:

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

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 կայուն 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 էքսպրեսող 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 այդպիսի 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-ի 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 մակարդակի կամ արտադրության նվազումից, կամ մշակման ընթացքում ժամանակի կորստից, որն առաջանում է կոնտամինացման արդյունքում ոչ պիտանի դարձած բջիջների բանկի կրկնակի ստեղծման անհրաժեշտության հետ եւանքով: 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 կարելու 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 տիպը, բջիջների բանկի չափսը, կոնտեյնների (սրվակներ, ամպուլաներ կամ այլ հարմար տարաներ) տեսակն ու խցանափակման օգտագործվող համակարգը, բջիջների բանկի պատրաստման մեթոդները, ներառյալ՝ օգտագործվող կրիոպրոտեկտորներն ու միջավայրը, ինչպես նաև կրիոկոնսերվացման (սառնապահպանման) եւ պահման պայմանները:

Արտադրողները պետք է նկարագրեն մանրէային կոնտամինացիայի եւ լաբորատորիայում առկա բջիջների այլ տեսակներով խաչաձեւ կոնտամինացիայի կանխարգելման համար օգտագործվող ընթացակարգերը, ինչպես նաև նկարագրեն բջիջների բանկի տարաներին հետևել թույլ տվող ընթացակարգերը: Այս միջոցառումների շարքին է դասվում փաստաթղթավորման համակարգերի, ինչպես նաև մակնշման համակարգի նկարագրությունը, որը կարող է դիմանալ կոնսերվացման, պահման եւ վերականգնման գործընթացների ժամանակ՝ առանց կոնտեյնների 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 աստիճանական ավելացման կամ մեծ չափի անոթների օգտագործման հաշվին այնքան ժամանակ, մինչև ստացվի բջիջների պուլ, որը բավական կլինի բջիջների բանկի համար բջիջներով կոնտեյններնրի անհրաժեշտ քանակություն ստեղծելու համար: Յուրաքանչյուր կոնտեյնների պարունակության համասեռ զանգված ապահովելու համար բանկի ստեղծման համար բջիջների յուրաքանչյուր պուլ պետք է պատրաստված լինի կուլտիվացման համար նախատեսված բոլոր անոթներից (ավելի քան մեկ անոթ օգտագործելու դեպքում) բջիջների միավորման միջոցով:

Կոնսերվացման համար նախատեսված միջավայրում կախույթի վիճակում գտնվող բջիջների բաժինները միավորված պուլից տեղափոխվում են մանրէագերծ կոնտեյներներ, որոնք ապա փաթեթավորվում են եւ պահվում անհրաժեշտ պայմաններում: Օրինակ՝ կրիոպրոտեկտոր պարունակող միջավայրերում կենդանիների բջիջները տրված վերահսկելի պայմաններում սառեցվում են խցանափակված կոնտեյներներում, ապա պահման համար փոխադրվում են հեղուկ ազոտի կամ դրա գոլորշիների մեջ կամ սառեցվում են 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 ե՛ւ մշտական, ե՛ւ 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 ոչ պիտանի վիճակի: Այդպիսի իրավիճակների շարքին են դասվում հրդեհները, էլեկտրամատակարարման խաթարումներն ու մարդկային գործոնը: Արտադրողները պետք է նկարագրեն այդպիսի դեպքերի համար ձեռնարկվող կանխարգելիչ միջոցառումների պլանը: Օրինակ՝ նման միջոցառումների շարքին կարելի է դասել բջիջների բանկի կոնտեյներները մի քանի սառցախցիկներում պահելը, սնուցման պահուստային աղբյուրների օգտագործումը, պահելու համար նախատեսված կոնտեյներների համար հեղուկ ազոտով ավտոմատացված լցման համակարգերի օգտագործումը, ԲԳԲ եւ ԲԱԲ մի մասի պահումը հեռավոր շինություններում կամ ԲԳԲ-ի վերականգնումը:

Արտադրության գործընթացում բջիջների in vitro տարիքը գնահատելու համար որպես ելակետ պետք է ծառայի ԲԳԲ-ով մեկ կամ մի քանի կոնտեյներների պարունակության հալման պահը: Դիպլոիդ բջիջների գծերի մասով բջիջների կյանքի in vitro տեւողությունը հարկավոր է գնահատել՝ ելնելով բջջային

պոպուլյացիայի կրկնապատկման արագությունից: Դիպլոիդ բջիջների համար հարկավոր է սահմանել բջջային պոպուլյացիայի կրկնապատկման թույլատրելի մակարդակը, այսինքն՝ այն մակարդակը, երբ սկսվում է կենսաբանական ծերացումը:

2.3. Բջիջների բանկի բնութագրերի սահմանման եւ փորձարկման ընդհանուր սկզբունքները

Բջիջների բանկից բջջային սուբստրատների բնութագրերի սահմանումն ու հետազոտությունը կենսաբանական եւ կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկների հսկողության կրիտիկական բաղկացուցիչ տարր է: ԲԳԲ-ի բնութագրերի սահմանումն արտադրողին թույլ է տալիս այդ աղբյուրը գնահատել այլ բջիջների գծերի բջիջների, կոդմնակի ազենտների, էնդոգեն ազենտների եւ մոլեկուլային կոնտամինանտների (օրինակ՝ ընդունող օրգանիզմից տոքսինների կամ հակաբիոտիկների) առկայության տեսանկյունից: Նման թեստավորման խնդիրը բջջային սուբստրատի իսկության, մաքրության եւ արտադրության մեջ օգտագործման համար պիտանիության հաստատումն է: Որոշ դեպքերում նպատակահարմար է անցկացնել այնպիսի լրացուցիչ փորձարկումներ, ինչպիսին ուռուցքածնության կամ կարիոտիպի 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 տեսակի կամ մասշտաբի վրա: Յուրաքանչյուր ԲԳԲ-ի համար արտադրողները պետք է մեկ անգամ անցկացնեն բջջային սուբստրատի՝ իսկության եւ մաքրության մասով փորձարկում, ինչպես նաեւ բջիջների կուլտիվացման ընթացքում կայունության փորձարկում՝ գրանցման ենթակա յուրաքանչյուր

դեղապատրաստուկի համար: Բացի այդ, մաքրության եւ իսկության փորձարկումները յուրաքանչյուր ԲԱԲ-ի համար հարկավոր է անցկացնել մեկ անգամ: Հայտատուները 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 դույլի կազմում:

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

Բջջային սուբստրատի բնութագիրը սահմանելիս եւ փորձարկումներ անցկացնելիս արտադրողներին խորհուրդ է տրվում օգտագործել ժամանակակից մեթոդներ եւ տեխնոլոգիական նվաճումներ (դրանց հասանելիության դեպքում)՝ պայմանով, որ նոր մեթոդների առանձնահատկությունը, զգայունությունն ու բարձր ստոյգությունն 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 առնչությամբ: Բացի այդ, իսկության փորձարկումների սահմանափակ ծավալը, որպես կանոն, անցկացվում է յուրաքանչյուր ԲԱԲ-ի առնչությամբ:

2.3.1.1. Metazoa-ի բջիջները

Որպես նեցուկային կուլտուրաներ աճեցվող՝ մարդու կամ կենդանիների բջիջների մորֆոլոգիական վերլուծությունը կարող է այլ թեստերին զուգահեռ օգտակար միջոց լինել: Դեպքերի մեծամասնության ժամանակ մարդու կամ կենդանիների բջիջների գծերի ծագումը հաստատելու համար բավարար է լինում իզոֆերմենտային վերլուծության անցկացումը, սակայն հնարավոր է նաև այլ թեստերի անցկացում՝ կախված բջիջների գծի պատմությունից: Այն օրգանիզմի տեսակը վերիֆիկացնելու համար, որից ստացվել են բջիջները, կարող են օգտագործվել այլ մեթոդիկաներ, ներառյալ, օրինակ՝ քրոմոսոմների տարբերակիչ գունավորումը (բենդինգային ցիտոգենետիկա) կամ տեսակասպեցիֆիկ հակաշիճուկների օգտագործումը: Այլընտրանքային մոտեցում է համարվում էզակի մարկերների առկայության ցուցադրումը, օրինակ՝ բենդինգային ցիտոգենետիկայի օգտագործումը՝ էզակի մարկերային քրոմոսոմը հայտնաբերելու համար, կամ ԴՆԹ-ի վերլուծությունը՝ գենոմային պոլիմորֆիզմը (օրինակ՝ ռեստրիկցիոն 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 բջիջների գծի համար ուսումնասիրված էզակի մարկերների առկայությունը: Պահանջվող արտադրանքի էքսպրեսիան կարող է որպես լրացում ծառայել իսկության հաստատման համար:

2.3.1.2. Միկրոօրգանիզմների բջիջները

Միկրոօրգանիզմների բջիջների մեծամասնության համար սելեկտիվ միջավայրերում աճի վերլուծությունը սովորաբար բավարար է լինում՝ ընդունող բջիջների բանկի եւ տրանսֆորմացված բջիջների բանկի համար տեսակի մակարդակով ընդունող բջիջների իսկությունը հաստատելու համար: Աղիքային ցուպիկի դեպքում, երբ կարող են օգտագործված լինել տարբեր շտամներ, որպես իսկության փորձարկման լրացուցիչ մեթոդներ հարկավոր է դիտարկել կենսաբանական բնութագրերի սահմանման այնպիսի մեթոդ, ինչպիսին ֆագոտիպականացումն է: Պլազմիդների բանկերի համար իսկության գնահատումը կարող է կատարվել սույն կանոնների 5.2 գլխին համապատասխան էքսպրեսող կառուցվածքի վերլուծության միջոցով: Պահանջվող արտադրանքի էքսպրեսիան կարող է նաեւ օգտագործվել էքսպրեսող կառուցվածքի իսկությունը հաստատելու համար:

2.3.2. Մաքրության փորձարկումներ

Բջիջների գծի մշակման եւ բջիջների բանկի ստեղծման կարելորագույն (կրիտիկական) ասպեկտ է ԲԳԲ-ի եւ ԲԱԲ-ի կենսաբանական մաքրության գնահատումը, այսինքն՝ ապացույցն այն բանի, որ դրանք ազատ են կոդմնակի մանրէային եւ բջջային կոնտամինանտներից: Այդ փորձարկումները պլանավորելիս եւ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել սելեկտիվ ազենտների ու հակաբիոտիկների ազդեցությունը կոդմնակի մանրէային կոնտամինանտների հայտնաբերման վրա:

2.3.2.1. Metazoa-ի բջիջները

Միկրոկենսաբանական մաքրության (կենսաբեռնվածության) գնահատման փորձարկում (բակտերիաների եւ սնկերի առկայություն) անցկացնելու համար հարկավոր է օգտագործել առանձին կոնտեյներներ (կոնտեյներների ընդհանուր թվի 1 %-ը, 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 դեղագրքով (այսուհետ՝ Միության դեղագիրք) կամ Եվրասիական տնտեսական հանձնաժողովի կոլեգիայի 2015 թվականի սեպտեմբերի 22-ի թիվ 119 որոշմամբ հաստատված՝ Եվրասիական տնտեսական միության անդամ պետությունների դեղագրքերի ներդաշնակեցման հայեցակարգին համապատասխան այլ դեղագրքերով:

ԲԳԲ-ն եւ ԲԱԲ-ը պետք է միկրոպլազմայի պարունակության որոշման փորձարկում անցնեն: Բավարար են համարվում Միության դեղագրքերի մեթոդիկաները, որոնք ընդգրկում են ազարի եւ մսապեպտոնային արգանակի վրա ցանքսը, ինչպես նաեւ ինդիկատոր բջիջների 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 մասով հսկողության ռազմավարություն, որը թույլ է տալիս համապատասխան սքրինինգ-թեստերի եւ համապատասխան սպեցիֆիկ փորձարկումների կիրառմամբ հայտնաբերել վիրուսների լայն սպեկտր՝ ելնելով բջիջների գծի կուլտիվացման պատմությունից: Հայտատուները պետք է կիրառեն սույն կանոնների 2-րդ գլխի պահանջները: Ինչ վերաբերում է սույն կանոնների 2-րդ գլխում չհիշատակված պատրաստուկների դասերին, ապա հարկավոր է ղեկավարվել կենդանական բջիջների օգտագործման վերաբերյալ ԱՀԿ առաջարկություններով:

Բջջային սուբստրատների մաքրությունը կարող է խաթարվել բջիջների այլ գծերի՝ այդ նույն կամ այլ տեսակի կենդանիներից առաջացող կոնտամինացիայի արդյունքում: Անհրաժեշտ փորձարկումների ընտրությունը կախված է բջիջ գծերով խաչաձեւ կոնտամինացիայի հնարավորության գոյությունից: Որոշ դեպքերում

անհրաժեշտ է տարբեր բջիջների գծերի աճի պահպանումը միեւնույն լաբորատորիայում: Բջիջների բանկի ստեղծմանն ուղղված՝ բաց մանիպուլյացիաների անցկացում նախատեսող ընթացակարգեր անցկացնելիս անհրաժեշտ է բացառել բջիջների այլ գծերի հետ բաց մանիպուլյացիաների միաժամանակյա անցկացումը: Եթե այն շինության մեջ, որտեղ իրականացվում են բջիջների բանկի հետ տարվող աշխատանքները, բջիջների բանկի հետ բաց մանիպուլյացիաներ անցկացնելիս (օրինակ՝ բջիջների կուլտիվացում, միավորում, ընտրված բջիջների գծի բաժինների ընտրություն) գտնվել է այլ բջիջների գիծ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել դրանցում երկրորդ բջիջների գծի բջիջների (կամ դրանցից ստացված արտադրանքի) առկայության մասով փորձարկում: Որպես կանոն, սույն գլխի 2.3.1 ենթաբաժնում նշված՝ բջիջների իսկության գնահատման մեթոդները բավարար են բջիջների գծերով խաչաձեւ կոնտամինացիան հայտնաբերելու համար: Խաչաձեւ կոնտամինացիայի բացակայության լրացուցիչ հաստատում կարող է լինել սահմանված պահանջներին համապատասխանող պատրաստուկի ստացումը:

2.3.2.2. Միկրոօրգանիզմների բջիջները

Միկրոօրգանիզմների բջիջների բանկերում կողմնակի մանրէային 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 այն լաբորատորիայում, որտեղ ստեղծվում է բջիջների բանկը: Օրինակ՝ հնարավոր է մեկուսացված գաղութների բնութագրերի տեսողական 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 այդպիսի փորձարկումների այլ արտեֆակտեր: Այդպիսի փորձարկումների նպատակն ավելի շուտ գոյություն ունեցող կոնտամինանտների հայտնաբերումն է:

2.3.3. Բջջային սուբստրատի կայունությունը:

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

Արտադրության համար կուլտիվացման ժամանակ կայունության գնահատման նպատակներով անհրաժեշտ է հետազոտություն անցկացնել ոչ պակաս, քան երկու ժամանակային կետերում. առաջին՝ նվազագույն թվով ենթակուլտիվացումների ենթարկված բջիջների վրա, երկրորդ՝ գրանցման դուայեում նկարագրված՝ արտադրության համար բջիջների սահմանային in vitro տարիքի կամ այդ տարիքը գերազանցող բջիջների վրա: Արտադրության համար բջիջների սահմանային in vitro տարիքը հարկավոր է որոշել՝ ելնելով փորձա-արդյունաբերական կամ արդյունաբերական մասշտաբով՝ մինչ էլ բջիջների սահմանային առաջարկվող in vitro տարիքը կամ վերջինս գերազանցող տարիքն աճեցված պրոդուցենտ բջիջների վրա ստացված տվյալներից: 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 էլ կուլտիվացման մեթոդներից: Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի հիման վրա էքսպրեսող կառուցվածքներ պարունակող բջիջների գծերի համար էքսպրեսող կառուցվածքի կոդավորող հատվածի անփոփոխությունը պետք է հաստատված լինի արտադրության համար նախատեսված բջիջների վրա, որոնք կուլտիվացվում են

մինչև բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքը կամ ավելի երկար: Այդ ստուգումն անցկացվում է նուկլեոտիդային հաջորդականության փորձարկման միջոցով, այդ նպատակներով նաև կարող են օգտագործվել արտադրանքի փորձարկումները՝ սույն կանոնների 5.2 գլխին համապատասխան: Այն ոչ ռեկոմբինանտ բջիջների գծերի համար, որոնցում պահանջվող արտադրանքի կողավորող հաջորդականությունն արդեն վերլուծության է ենթարկվել ԲԳԲ կամ ԲԱԲ մակարդակում, սպիտակուցի կողավորող հաջորդականության կայունությունն արտադրական գործընթացում պետք է հաստատված լինի պրոդուցենտ բջիջներում, որոնք կուլտիվացվել են մինչև բջիջների առաջարկվող սահմանային *in vitro* տարիքը կամ ավելի երկար՝ նուկլեոտիդային հաջորդականության փորձարկման կամ մաքրված սպիտակուցային արտադրանքի վերլուծության միջոցով:

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 բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքի կամ այն գերազանցող տարիքի պրոդուցենտ բջիջների բնութագրերի հետ, արտադրության գործընթացում բջջային սուբստրատի կայունության գնահատման համար կարելի է համեմատել կուլտիվացման կամ արտադրության սկզբնական փուլում գտնվող բջիջների բնութագրերը բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքի կամ այն գերազանցող տարիքի 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՝ բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքի ավելացումը պետք է հաստատված լինի այն բջիջների համար տվյալներով, որոնց կուլտիվացիան շարունակվել է մինչև բջիջների նոր առաջարկվող սահմանային *in vitro* տարիքը:

Դիպլոմի բջիջների գծերի համար պետք է ներկայացված լինեն այնպիսի տվյալներ, որոնք սահմանում են ԲԱԲ-ից բջիջների կյանքի տևողության վերջնական սահմանը՝ արտադրության ժամանակ օգտագործվող պայմանների հետ նույնական պայմաններում:

Պահման համար սահմանված պայմաններում բջիջների բանկում բջիջների կայունությունը սովորաբար հաստատում են կլինիկական հետազոտությունների համար նյութի արտադրության ժամանակ: Կոնսերվացված բջիջների կենսունակության որոշման վերաբերյալ տվյալները պետք է հաստատեն, որ բջիջները վերապրել են կոնսերվացման գործընթացն ու կարող են օգտագործվել պահանջվող արտադրանքն ստանալու համար: Կլինիկական հետազոտության համար նյութերի արտադրության վերաբերյալ տվյալները թույլ են տալիս հավաստել, որ վերականգնված բջիջներից կարելի է ստանալ պահանջվող արտադրանքը: Հասանելի տվյալները պետք է արտացոլված լինեն գրանցման դոսյեի փաստաթղթերում: Բացի այդ, պետք է ներկայացված լինի բջիջների բանկերի կայունության դիտանցման պլանը: Առաջարկվող դիտանցումը թույլատրվում է անցկացնել, երբ բջիջների բանկերի՝ կոնսերվացման ենթարկված մեկ կամ ավելի կոնտեյներների պարունակությունը հալեցվում է արտադրական նպատակներով՝ արտադրանքի հատկությունների կամ արտադրության հաստատունությանը պատշաճորեն հետևելու, կամ երբ կրիոկոնսերվացման ենթարկված մեկ կամ ավելի ԲԳԲ-ներ հալեցվում են նոր ԲԱԲ պատրաստելու նպատակով (դրա հետ մեկտեղ՝ նոր ԲԱԲ-երը պետք է պատշաճորեն որակավորված լինեն): Եթե երկար ժամանակ արտադրություն չի իրականացվել, ապա որպես պրոդուցենտ սուբստրատի աղբյուր օգտագործվող բջիջների բանկի կենսունակության որոշումը պետք է անցկացվի գրանցման դոսյեում նշված որոշակի ժամանակային միջակայքից հետո: Եթե բջջային սուբստրատի կենսունակությունն աննշան չափով է ընկնում, 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 բջիջների գծի բնութագրման համար անցկացվում են քաղցկեղածին հասկությունների կարիոտիպի որոշում եւ ուռուցքածին հասկությունների հետազոտություն՝ կախված բջիջների տեսակից, արտադրանքի եւ արտադրական գործընթացի հասկություններից: Անեուպլոիդ բջիջների համեմատական պարունակությունը որոշելու համար ընդլայնված վերլուծության կիրառումը համարվում է ոչ նպատակահարմար: Կրծողների բջիջների գծերի կամ դիպլոիդներին չվերաբերող նոր բջիջների գծերի կարիոտիպերի որոշում իրականացնելու անհրաժեշտություն չկա: Ինչպես նշված է սույն գլխի 2.3.1 եւ 2.3.2 ենթաբաժիններում, ցիտոգենետիկ վերլուծությունը բավարար մեթոդ է բջջային սուբստրատի իսկության կամ դրա մաքրության գնահատման համար: Արդեն իսկ հաստատված ուռուցքածին պոտենցիալով բջիջների վրա ուռուցքածնության կրկնակի փորձարկում չի պահանջվում:

Մաքրության բարձր աստիճան ունեցող, բջիջներ չպարունակող արտադրանքի համար ուռուցքածնության կարիոտիպի որոշումն ու հետազոտությունն, որպես կանոն, չի պահանջվում՝ պայմանով, որ արտադրության գործընթացի վալիդացման կամ բացթողման ժամանակ սերիայի փորձարկման արդյունքներով ապացուցված է ընդունող բջիջների ԴՆԹ-ի սահմանային մնացորդային պարունակության հաստատունությունը:

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 ուռուցքածնության հետազոտությունների եւ քրոմոսոմային վերլուծություն անցկացնելու նպատակահարմարությունը նոր բջջային սուբստրատների նկատմամբ հարկավոր է գնահատել յուրաքանչյուր կոնկրետ դեպքում: Հայտնի ուռուցքածին պոտենցիալ կամ անբնականոն կարիոտիպ

ունեցող բջիջների 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 արտադրության համար օգտագործվում են MRC-5 կամ WI-38 գենետիկորեն չմոդիֆիկացված բջիջներ, ապա բջջային սուբստրատներն ըստ կարիոլոգիական կամ ուռուցքածին պարամետրերի բնութագրելու անհրաժեշտություն չկա, քանի որ բջիջների այդ գծերը բավարար չափով բնութագրված, իսկ արդյունքները հրապարակված են: Այնուամենայնիվ, MRC-5 եւ WI-38 արտադրողները ստեղծված յուրաքանչյուր ԲԱԲ-ի համար 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 տ եռոդություն:

Նոր կամ նախկինում չբնութագրված դիպլոիդ բջիջների սուբստրատների համար պետք է ներկայացված լինի դիպլոիդ կարիոտիպի հաստատումը, իսկ ուռուցքածնությունը պետք է սահմանվի ԲԳԲ-ից բջիջներ օգտագործելու միջոցով: Կարիոլոգիական վերլուծության եւ ուռուցքածնության գնահատման մեթոդներն ընդգրկված են ԱՀԿ-ի «Կենսաբանական պատրաստուկներ արտադրելու համար կենդանիների բջիջները որպես *in vitro* սուբստրատներ օգտագործելու պահանջներ» փաստաթղթում (ԱՀԿ-ի՝ կենսաբանության մեջ ստանդարտացման հարցերով փորձագիտական հանձնաժողովի 47-րդ հաշվետվություն, Ժնև, ԱՀԿ: ԱՀԿ-ի տեխնիկական հաշվետվությունների շարք):

ՀԱՎԵԼՎԱԾ

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

ՊԱՀԱՆՋՆԵՐ

**դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում առաջնային բջջային
կուլտուրաների մասին տեղեկատվության ներկայացման**

1. Ներածություն

Սույն հավելվածում շարադրված սկզբունքները դեպքերի մեծամասնության ժամանակ 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 բջիջների առաջնային կուլտուրաներն օգտագործվում են առաջին պասսաժի շրջանակներում աղբյուրի հյուսվածքից ստեղծվելուց 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 նպատակով օգտագործվում է շատ առումներով սույն կանոններում շարադրվածին համանման մեթոդ:

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

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 դույլում 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 ազենտների բացակայությունը հաստատելու նպատակով: Այն դեպքերում, երբ դա հնարավոր է, դոնոր կենդանիները պետք է աճեցվեն փակ, ոչ պաթոգեն (SPF) գաղութներում կամ հոտերում: Այն կենդանիները, որոնք օգտագործվում են որպես հյուսվածքի դոնոր, նախքան դա չպետք է օգտագործված լինեն փորձարարական հետազոտությունների համար: Նախքան կենդանիներին բջիջների 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 ազենտների 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 առաջնային բջջային սուբստրատների վրա անցկացված փորձարկումները՝ 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 ազենտների բացակայությունը հաստատելու նպատակով: Այսպիսով, այդպիսի սուբստրատներում կողմնակի ազենտների 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, կուլտուրային հեղուկի ինոկուլյացիա՝ արտադրությունից հետո եւ չվարակված ստուգիչ կուլտուրաներից բջիջների տարբեր ընկալունակ ինդիկատորային կուլտուրաների մեջ, որոնք

ունակ են հայտնաբերելու վիրուսների լայն շրջանակ ցիտոպատիկ փոփոխությունների հետագա ուսումնասիրությամբ եւ հեմադսորբող վիրուսի փորձարկումներով, ինչպես նաեւ անհրաժեշտության դեպքում՝ այլ փորձարկումներ՝ սպեցիֆիկ ազենտների (օրինակ՝ կարեւոր ռետրովիրուսների) մասով: Վիրուսների մասով սպեցիֆիկ փորձարկումների մասին լրացուցիչ տեղեկությունները նկարագրված են համապատասխան ազգային (տարածաշրջանային, միջազգային) ձեռնարկներում:

Բջջիների փորձարկումների պատշաճ ռեժիմներն ու մեթոդները, որոնք օգտագործվում են որոշակի պատրաստուկների արտադրության մեջ, կարող են տարբերվել՝ որպես հյուսվածքի աղբյուր օգտագործվող դոնոր կենդանիների տեսակից, կողմնակի ազենտների հնարավոր առկայությունից, պատրաստուկի բնույթից, դրա կիրառման 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 մարդկային կամ կենդանական ծագման (կաթնասուններ, թռչուններ եւ միջատներ) բնութագրված 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 տրվող գրանցման դույլի կազմում: Սույն գլխում «վիրուս» հասկացության շրջանակներում չեն դիտարկվում այնպիսի ոչ ավանդական տրանսմիսիվ ազենտներ, ինչպիսիք խոշոր եղջերավոր անասունների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի եւ ոչխարների ու այծերի սկրեյպի հարուցիչներն են:

Սույն գլխի դրույթները վերաբերում են բնութագրված բջիջների բանկերից բջիջների կուլտուրաների կիրառմամբ ստացված դեղամիջոցներին: Դրանց թվին են դասվում այն դեղապատրաստուկները, որոնք ստացվել են in vitro բջջային կուլտուրաների կիրառմամբ, օրինակ՝ ինտերֆերոններ, մոնոկլոնալ հակամարմիններ եւ ռեկոմբինանտային ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացված պատրաստուկներ, ներառյալ՝ ռեկոմբինանտային ենթամիավորային պատվաստանյութերը: Դրանց թվին են դասվում նաեւ այն պատրաստուկները, որոնք ստացվում են in vivo հիբրիդոմային տեխնոլոգիայով ասցիտիկ հեղուկից: Վերջին դեպքի նկատմամբ ներկայացվում են հատուկ պահանջներ, բնութագրված բանկերից հետագայում in vivo աճեցված բջիջների թեստավորում անցկացնելու 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 ինակտիվացված պատվաստանյութերի, բոլոր կենդանի պատվաստանյութերի, այդ թվում՝ գենային ինժեներիայի մեթոդով ստացված պատվաստանյութերի վրա:

Վիրուսային կոնտամինացիայի 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 վիրուսային կոնտամինացիայի մասով տվյալ պատրաստուկների անվտանգությունը կարող է խելամիտ չափով ապահովվել վիրուսի առկայության մասով թեստավորման համակարգի կիրառման միջոցով, ինչպես նաև արտադրության գործընթացում վիրուսի էլիմինացման (ոչնչացման) եւ ինակտիվացման 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 մասով 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 սահմանափակում՝ 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) ինակտիվացնելու վիրուսները:

Արտադրության տարբեր ընթացաշրջաններում վիրուսների փորձարկումների եւ վիրուսներից մաքրման հետազոտությունների անհրաժեշտ տեսակներն ու ծավալները կախված են տարբեր գործոններից, որոնք անհրաժեշտ է հաշվի առնել յուրաքանչյուր ընթացաշրջանում՝ անհատական կարգով: Բջջիների բանկի բնութագրման ու որակավորման աստիճանը, հայտնաբերված վիրուսների բնույթը, սնուցիչ միջավայրերի կազմը, կուլտիվացման մեթոդները, արտադրական հարթակի կառուցվածքները եւ սարքավորումները, վիրուսների փորձարկումների արդյունքները՝ բջջիների 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 ընդհանուր 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 անդամ պետության լիազորված մարմնի կողմից փորձաքննությունը արագացնելու նպատակով մանրամասն տվյալները ներկայացնելուն՝ 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 էքսպրեսվել 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.Ե. 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 կողավորող գեների Էքսպրեսիայի խթանման
համար վիրուսի կիրառման դեպքում,

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

դեղաձեւի ստացման ժամանակ կոնտամինացված օժանդակ նյութի
օգտագործման դեպքում,

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

3. Բջիջների գծի որակավորումը (ատեստավորում)¹
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 այն փորձարկումների օրինակները, որոնք անհրաժեշտ է անցկացնել մեկ անգամ տարբեր մակարդակների բջիջների, այդ թվում՝ ԲԳԲ-ի, ԲԱԲ-ի եւ արտադրության համար բջիջների սահմանային in vitro տարիքի բջիջների դեպքում, ներկայացված են 1-ին աղյուսակում:

Աղյուսակ 1

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

Փորձարկումներ	ԲԳԲ	ԲԱԲ ¹	Սահմանային in vitro տարիքի բջիջներ ²
---------------	-----	------------------	---

Ռետրովիրուսների եւ այլ էնդոգեն վիրուսների առկայության մասով փորձարկումներ Վարակունակությունը	+	-	+
---	---	---	---

¹ Սույն գլխի 3.A.2 բաժնին համապատասխան:

² Սահմանային in vitro տարիքի բջիջներ՝ արտադրության համար սահմանային in vitro բջջային տարիքի բջիջներ (սույն գլխի 3.A.3 բաժնին համապատասխան):

Էլեկտրոնային միկրոսկոպիա ³	+ ³	-	+ ³
Հետադարձ տրանսկրիպտազա ⁴	+ ⁴	-	+ ⁴
Այլ վիրուսաապեցիֆիկ թեստեր ⁵	Եթե կիրառելի է ⁵	-	Եթե կիրառելի է ⁵
Փորձարկումներ՝ ոչ էնդոգեն կամ կոդմնակի վիրուսների առկայության մասով			
In vitro փորձարկումներ	+	- ⁶	+
In vivo փորձարկումներ	+	- ⁶	+
Հակամարմինների մշակման փորձարկումներ ⁷	+ ⁷	-	-
Այլ վիրուսաապեցիֆիկ թեստեր ⁸	+ ⁸	-	-

3.A.1. Բջջիչների գլխավոր բանկը

ԲԳԲ-ի բջջիչների վրա պետք է անցկացնել ինտենսիվ հետազոտություններ՝ էնդոգեն եւ ոչ էնդոգեն վիրուսային կոնտամինացիայի բացահայտման մասով: Հետերոհիբրիդային բջջիչների 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 բջջիչների վիրուսային կոնտամինացիան կարող է հատկապես վտանգավոր լինել:

³ Թույլ է տալիս նաեւ բացահայտել այլ ազենտներ:

⁴ Անհրաժեշտ է ռետրովիրուսի վարակունակության հայտնաբերման դեպքում:

⁵ Օգտագործվում է այն բջջիչների գծերի համար, որոնց մասին հայտնի է, որ դրանք վարակված են եղել այդպիսի ազենտներով:

⁶ Առաջին ԲԱԲ-ի դեպքում տվյալ փորձարկումը պետք է անցկացվի բջջիչների սահմանային in vitro տարիքի բջջիչների 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 բջջիչների սահմանային in vitro տարիքի բջջիչների մասով:

⁷ Սովորաբար կրծողների բջջիչների գծերի համար կիրառվող մկների (MAP), առնետների (RAP), գերմանամկների (HAP) հակամարմինների արտադրանքի փորձարկումներ:

⁸ Մարդուց կամ մարդակերպ պրիմատներից ստացվող բջջիչների գծերի կամ այլ բջջիչների գծերի փորձարկումներ՝ հանգամանքներից կախված:

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 արտադրման թեստը (MAP-mouse antibodies production), որը հարմար է հնարավոր կոնտամինացնող վիրուսների որոշման համար՝ հաշվի առնելով բջիջների գծի պասսաժների 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՝ արտադրության համար բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքի բջիջների վերլուծություն անցկացնելու միջոցով: Եթե ԲԱԲ-ում ոչ էնդոգեն վիրուսների առկայության մասով անցկացվել են փորձարկումներ, իսկ մինչև արտադրության համար բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքը կամ տարիքից ավելի երկար կուլտիվացվող բջիջները, որոնք ստացվում են ԲԳԲ-ից, փորձարկվել են կողմնակի վիրուսների առկայության մասով, ապա սկզբնական ԲԱԲ-ի մասով պարտադիր չէ անցկացնել նմանատիպ փորձարկումներ: ԲԱԲ-ի մասով հակամարմինների առաջացման թեստեր սովորաբար չեն անցկացվում: Ընդունելի է նաև այլընտրանքային մոտեցում, որին համապատասխան՝ ամբողջական ծավալով հետազոտություններ են անցկացվում 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 էնթադրվող սահմանային *in vitro* բջջային տարիքը կամ այդ տարիքից ավելի երկար աճեցված պրոդուցենտ բջիջներից ստացվող տվյալների հիման վրա: Պրոդուցենտ բջիջները ստացվում են ԲԱԲ-ի ընդարձակման միջոցով. դրանց ստացման համար թույլատրվում է նաև օգտագործել ԲԳԲ-ն: Բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքի բջիջներն անհրաժեշտ է մեկ անգամ ստուգել էնդոգեն վիրուսների առկայության մասով,

որոնք կարող էին չհայտնաբերվել ԲԳԲ-ում կամ ԲԱԲ-ում: Արտադրության համար բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքի բջիջների միանգամյա (*in vitro* եւ *in vivo*) փորձարկումն առնվազն թույլ է տալիս համոզվել, որ արտադրության գործընթացը ենթակա չէ կողմնակի վիրուսներով կոնտամինացիայի: Եթե այս փուլում հայտնաբերվում են կողմնակի վիրուսներ, ապա գործընթացն անհրաժեշտ է ենթարկել մանրակրկիտ ստուգման՝ կոնտամինացիայի պատճառը որոշելու եւ անհրաժեշտության դեպքում այն ամբողջովին վերակազմակերպելու համար:

3.Բ. Վիրուսների հայտնաբերման եւ նույնականացման համար առաջարկվող փորձարկումները

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

Վիրուսների առկայության մասով փորձարկումների օրինակներ

Փորձարկումներ	Փորձարկվող նյութը	Հայտնաբերման ունակությունը	Հայտնաբերման սահմանափակումները
Հակամարմինների առաջացումը	բջջիների լիզատը եւ դրանց մշակային միջավայրը	սպեցիֆիկ վիրուսային հակաժինները	կենդանիների թեստ-համակարգի համար ոչ վարակիչ հակաժիններ
In vivo վիրուսի սքրինինգը	բջջիների լիզատը եւ դրանց մշակային միջավայրը	մարդու համար պաթոգեն վիրուսների լայն շրջանակ	հարուցիչներ, որոնք չեն ռեպլիկացվում կամ հարուցում հիվանդություններ թեստ-համակարգերում
In vitro վիրուսի սքրինինգ՝ 1) Բջջիների Բանկի բնութագրման համար	բջջիների լիզատը եւ դրանց մշակային միջավայրը (համատեղ կուլտիվացման դեպքում հետազոտվող նյութը պետք է պարունակի ինտակտ բջջիներ)	մարդու համար պաթոգեն վիրուսների լայն շրջանակ	հարուցիչներ, որոնք ռեպլիկացման ունակ չեն կամ չեն հարուցում ախտահարումներ թեստ-համակարգերում
2) արտադրության սքրինինգի համար	չմշակված արտադրանքի հավաքում կամ բջջիների լիզատ եւ դրանց մշակային միջավայրերը արդյունաբերական ռեակտորից		
Տրանսմիսիոն էլեկտրոնային միկրոսկոպիա՝		վիրուսների եւ վիրուսանման մասնիկների	որակական վերլուծություն՝ նույնականության գնահատմամբ

Փորձարկումներ	Փորձարկվող նյութը		Հայտնաբերման ունակությունը	Հայտնաբերման սահմանափակումները
1) բջջային սուբստրատի	կենսունակ բջիջներ			
2) բջջային կուլտուրայի սուպերնատանտի	կուլտուրայի անբջիջ սուպերնատանտ			
Հետադարձ տրանսկրիպտազա (RT)	կուլտուրայի անբջիջ 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)	կուլտուրայի անբջիջ սուպերնատանտ		վարակիչ ռետրովիրուսներ	ռետրովիրուսներ, որոնք ունակ չեն ռեպլիկացվելու կամ չեն ձեւավորում դիսկրետ օջախներ կամ թիթեղիկներ 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 դիսկրետ օջախներ կամ	

Փորձարկումներ	Փորձարկվող նյութը	Հայտնաբերման ունակությունը	Հայտնաբերման սահմանափակումները
2) տրանսմիսիոն էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի վերջնակետը		թիթեղիկներ ընտրված թեստ-համակարգում 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՝ որոշ կոնցենտրացված նմուշներում բջջային ֆերմենտների, 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, հաշվի առնելով գիտական առաջընթացը, օգտագործվող մեթոդիկաների մեծամասնությունը կարող է փոփոխվել, 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 բավարար զգայունություն ու սպեցիֆիկություն երաշխավորող պատշաճ ստուգիչ նյութեր: Բոլոր այն դեպքերում, երբ ըստ կենդանու տեսակի՝ բջջային սուբստրատի ծագման աղբյուրի, կարելի է հարաբերականորեն մեծ հավանականությամբ հայտնաբերել որոշակի վիրուսի առկայությունը, կարող է պահանջվել հատուկ փորձարկումների անցկացում եւ (կամ) այլ մոտեցումների կիրառում: 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 բջիջների սահմանային *in vitro* տարիքը եւ այդ տարիքից ավելի երկար կուլտիվացվող բջիջների փորձարկման դեպքում պետք է անցկացնել փորձարկումներ՝ ռետրովիրուսների առկայության մասով, ներառյալ՝ զգայուն բջջային կուլտուրաների վրա վարակունակության գնահատումը եւ էլեկտրոնային միկրոսկոպիան: 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 բջիջների կուլտուրաներում 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 են՝ 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 (բջջային կուլտուրաներում չաճող) վիրուսների 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 մասով փորձարկումներ

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

Աղյուսակ 3

Վիրուսներ, որոնց հայտնաբերման համար անցկացվում են հակամարմինների արտադրման փորձարկումներ

Մկների (map) հակամարմինների արտադրման թեստ	Գերմանամկների (hap) հակամարմինների արտադրման թեստ	Առնետների (rap) հակամարմինների արտադրման թեստ
Էկտրոմիելիայի վիրուս ^{2,3}	Լիմֆոցիտային խորիմենինգիտի վիրուս (ավշաբջջային թավկակարծրենաբորբ) (LCM) ^{1,3}	Հանտա վիրուս ^{1,3}
Հանտա վիրուս ^{1,3}	Մկների թոքաբորբի վիրուս (PVM) ^{2,3}	Առնետների Կրիլհամի վիրուս (KRV) ^{2,3}
K-վիրուս ²	3-րդ տիպի ռեովիրուս (Reo3) ^{1,3}	Մկների էնցեֆալոմիելիտի վիրուս (Theilers, GDVII) ²
Լակտատոդեհիդրոգենազի վիրուս (LDM) ^{1,3}	Սենդայ վիրուս ^{1,3}	Մկների թոքաբորբի վիրուս (PVM) ^{2,3}
Լիմֆոցիտային խորիմենինգիտի վիրուս (LCM) ^{1,3}	SV5	Առնետների կորոնավիրուս (RCV) ²

Մկների փոքր վիրուս^{2,3}

3-րդ տիպի ռեովիրուս
(Reo3)^{1,3}

Մկների ադենովիրուս
(MAV)^{2,3}

Սենդայի վիրուս^{1,3}

Մկների
ցիտոմեգալովիրուս
(MCMV)^{2,3}

Միալոդակրիոադեիտի
վիրուս (SDAV)²

Մկների էնցեֆալոմիելիտի
վիրուս (Theilers, GDVII)²

Տոուլանի 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
(Reo3)^{1,3}

Սենդայ վիրուս^{1,3}

Ուրցագեղձի վիրուս²

¹ Վիրուսներ, որոնց մասով ապացուցված է դրանց՝ մարդուն կամ պրիմատներին վարակելու ունակությունը:

² Վիրուսներ, որոնց մասով բացակայում են մարդուն վարակելու ունակությունն 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

ընդունելիությունն 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 միացյալ մեկ կամ մի քանի հավաքակազմ 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 մշակումն արդյունաբերական կենսառեակտորից ընտրված չմշակված արտադրանքի ներկայացուցչական նմուշը ամենահամապատասխան նյութերից մեկն է, որի մասով կողմնակի վիրուսներով կոնտամինացիայի հայտնաբերման հավանականությունը բարձր է: Վիրուսների առկայության համապատասխան փորձարկումները կարելի է անցկացնել չմշակված արտադրանքի մասով, եթե միայն սկզբնական մասնակի մշակումը չի գերազանցում վիրուսների մասով փորձարկման զգայունությունը (օրինակ՝ չմշակված արտադրանքը կարող է թունավոր լինել հետազոտվող բջջային կուլտուրաների համար այն դեպքում, երբ մասամբ մշակված արտադրանքը կարող է թունավոր չլինել):

Որոշ դեպքերում ավելի ընդունելի կարող է լինել նախքան հետագա մշակումը արդյունաբերական կենսատեակտորից ընտրված ինչպես ինտակտ, այնպես էլ քայքայված բջիջներ եւ կուլտուրային սուպերնատանտներ պարունակող խառնուրդի վերլուծությունը: 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 կոդմնակի 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* սրբինինգային 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 կոդմնակի վիրուս է հայտնաբերվել, չպետք է օգտագործվի արտադրանքի արտադրության համար: Եթե այդ փուլում հայտնաբերվում են կոդմնակի 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 վիրուսներով կոնտամինացված չէ:

Վիրուսների մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործվելիք վիրուսների ընտրության ժամանակ նպատակահարմար է տարանջատել արտադրանքն այն վիրուսներից մաքրելու գործընթացների հնարավորությունների վերլուծության անհրաժեշտությունը, որոնց առկայությունը հայտնի է գործընթացի կայունության գնահատման պահանջից՝ ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներից մաքրումը նկարագրելու 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 ինակտիվացնել եւ էլիմինացնել մաքրման գործընթացում: Ինակտիվացման ընթացակարգերի ժամանակավոր կախվածության իմացությունը թույլ է տալիս համոզվել դրանց արդյունավետության մեջ: Հայտնի կոնտամինանտներից մաքրման վերլուծության դեպքում պահանջվում է ժամանակից կախված ինակտիվացման մանրակրկիտ հետազոտությունների անցկացում, ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման վերարտադրելիության հաստատում եւ գործընթացի պարամետրերի վերլուծություն: Արտադրության գործընթացը ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործմամբ մաքրման հուսալիության տեսանկյունից նկարագրելու դեպքում հետազոտության բովանդակային պլանում 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 պլանի օրինակը ներկայացված է 4-րդ աղյուսակում:

Աղյուսակ 4

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

Իրավիճակը					
Կարգավիճակը	1	2	3 ¹	4 ¹	5 ¹
Վիրուսի առկայությունը ²	-	-	+	+	(+) ³

¹ Վիրուսներով կոնտամինացված (մարդու համար դրանց վարակելիությունից եւ (կամ) պաթոգենությունից անկախ) նյութի օգտագործումը որպես աղբյուր թույլատրվում է բացառիկ դեպքերում:

² Բջջային սուբստրատի եւ (կամ) չմշակված արտադրանքի մակարդակով վիրուսի առկայության մասով փորձարկումների արդյունքները: Որպես կանոն, բջիջների վիրուսով կոնտամինացված կուլտուրաները չի թույլատրվում օգտագործել արտադրության մեջ: Սակայն թույլատրվում է օգտագործել էնդոգեն վիրուսները (օրինակ՝ ռետրովիրուսներ) կամ ԲԳԲ-ի անբաժան (բաղկացուցիչ) մասը կազմող վիրուսները, եթե անցկացվել են վիրուսներից մաքրումը գնահատելու պատշաճ ընթացակարգերը

³ Վիրուսը հայտնաբերվել է ուղղակի կամ անուղղակի մեթոդների միջոցով:

Վիրուսանման մասնիկներ ²	-	-	-	-	(+) ³
Ռետրովիրուսանման մասնիկներ ²	-	+	-	-	(+) ³
Հայտնաբերվել է վիրուս	կիրառելի չէ	+	+	+	-
Մարդու համար պաթոգեն վիրուս	կիրառելի չէ	- ⁴	- ⁴	+	հայտնի չէ
Գործողություններ					
Վիրուսներից մաքրման գործընթացի բնութագիրը ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործման դեպքում	այո ⁵	այո ⁵	այո ⁵	այո ⁵	այո ⁶
Վիրուսներից մաքրման գործընթացի գնահատումը «ռելեւանտ» կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների օգտագործման դեպքում	ոչ	այո ⁷	այո ⁷	այո ⁷	այո ⁷
Մաքրված արտադրանքում վիրուսի առկայության մասով փորձարկումներ	կիրառելի չէ	այո ⁸	այո ⁸	այո ⁸	այո ⁸

⁴ Ոչ պաթոգեն համարվող:

⁵ Անհրաժեշտ է մաքրման նկարագրությունը կատարել ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների միջոցով:

⁶ Տե՛ս E իրավիճակի նկարագրությունը:

⁷ Անհրաժեշտ է գործընթացի գնահատումը կատարել «ռելեւանտ» կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների միջոցով:

⁸ Որոնելի վիրուսի հայտնաբերման նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն էլ 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: Մակայն, որպես կանոն, չի պահանջվում մաքրված արտադրանքում ոչ վարակիչ մասնիկների առկայության որոշումն այն բջիջների գծերով (օրինակ՝ CHO բջիջներ), որոնց էնդոգեն մասնիկները լավ նկարագրված են, եւ կարգավորված է դրանց մաքրումը:

Այնուհետև ուսումնասիրվում են այդպիսի գործողությունների պլանի 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 պրոդուցենտ բջիջները, որպես կանոն, չեն օգտագործվում: Եթե առկա են համոզիչ եւ պատշաճ կերպով 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 ինակտիվացմանը 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 ինակտիվացման 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 փորձարկումն անհրաժեշտ է անցկացնել ուսումնասիրվող վիրուսի նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ: Գրանցման դույետում անհրաժեշտ է ներկայացնել մշակված արտադրանքի՝ փորձարդյունաբերական կամ արդյունաբերական եղանակով ստացված առնվազն երեք սերիաների մասին տվյալները: Պատրաստուկների արտադրության համար որպես սուբստրատներ հաճախ օգտագործվում են բջիջների այնպիսի 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՝ մարդուն վարակելու ունակությունը հայտնի չէ (օրինակ՝ սույն գլխի 3-րդ աղյուսակի 2-րդ ծանոթագրության մեջ նշված վիրուսները՝ բացառությամբ կրծողների ռետրովիրուսների (իրավիճակ 2)), ապա վիրուսների էլիմինացման եւ ինակտիվացման ուսումնասիրության վերաբերյալ հետազոտություններում անհրաժեշտ է օգտագործել հայտնաբերված վիրուսը: Եթե հայտնաբերված վիրուսը հնարավոր չէ օգտագործել, ապա մաքրման ընդունելիությունը հաստատելու նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել «ռելեւանտ» կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուս: Նույնականացված վիրուսների (կամ «ռելեւանտ», կամ սպեցիֆիկ «մոդելային»)՝ ժամանակից կախված ինակտիվացումը պետք է ինակտիվացման կրիտիկական ընթացաշրջաններում 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՝ փորձարդյունաբերական 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 ինակտիվացման 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 ինակտիվացման ընթացքում գործընթացի՝ ընտրված վիրուսները էլիմինացնելու եւ ինակտիվացնելու ունակությունը: Գործընթացի վերլուծության ընթացքում ինակտիվացման առանցքային փուլերում անհրաժեշտ է ժամանակից կախված ինակտիվացման մասին տվյալներ ստանալ: Մաքրված արտադրանքի փորձարկումը անհրաժեշտ է անցկացնել ուսումնասիրվող վիրուսի նկատմամբ բարձր սպեցիֆիկություն եւ զգայունություն ունեցող համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ: Գրանցման դույեում 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, անհրաժեշտ է համաձայնեցում անդամ պետության լիազորված մարմնի հետ:

6. Վիրուսներից մաքրման ընթացակարգերի գնահատումն ու բնութագիրը

Վիրուսների էլիմինացման եւ (կամ) ինակտիվացման ընթացակարգերի վերլուծությունն ու նկարագրությունը կարելու էր են խաղում կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) պատրաստուկների անվտանգության ապահովման մեջ:

Կենսաբանական պատրաստուկների կոնտամինացիան ազենտներով, 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, անկանխատեսելի եւ վտանգավոր վիրուսները էլիմինացվելու են: Հետազոտությունները պետք է անցկացնել պատշաճ փաստաթղթավորմամբ եւ հսկողությամբ:

Վիրուսներից մաքրման հետազոտությունների նպատակներն են արտադրության գործընթացի այն փուլերի գնահատումը, որոնք կարելի է արդյունավետ համարել վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) համար, եւ այդ փուլերի օգնությամբ 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 ապահովել դրանց անհրաժեշտ էլիմինացումն ու ինակտիվացումը: Եթե մաքրման պատշաճ մակարդակի կարելի է հասնել ավելի քիչ փուլերի ընթացքում, 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 ապահովված ինակտիվացման (էլիմինացման) վրա: Արտադրողները պետք է բացատրեն եւ հիմնավորեն վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտությունների անցկացման համար օգտագործված մոտեցումը:

Վիրուսների վարակունակության նվազեցումը կարող է ապահովվել վիրուսային մասնիկների էլիմինացման կամ դրանց ինակտիվացման հաշվին: Արտադրության գործընթացի յուրաքանչյուր ուսումնասիրված փուլում անհրաժեշտ է նկարագրել վիրուսի վարակունակության նվազեցման հնարավոր մեխանիզմները եւ նշել՝ արդյոք դրանք ապահովվել են ինակտիվացման, թե

Էլիմինացման հաշվին: Ինակտիվացման փուլերի հետազոտությունն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ փորձանմուշները վերցվեն տարբեր ժամանակային կետերում, ընդ որում, պետք է կառուցել ինակտիվացման կոր՝ սույն գլխի 6.B.5 ենթաբաժնին համապատասխան:

Վիրուսներից մաքրման գնահատման մասով հետազոտություններն անցկացվում են ԲԳԲ-ում պարունակվող վիրուսներից մաքրումը հաստատելու եւ (կամ) այն բանում համոզվածության որոշակի աստիճան ապահովելու նպատակներով, որ վերացվել են այն կողմնակի վիրուսները, որոնք կարող է եւ չհայտնաբերվեին կամ կարող էին կոնտամինացնել արտադրության գործընթացը: Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնները, որպես կանոն, արտահայտվում են լոգարիթմական կոորդինատներով, այսինքն՝ չնայած վիրուսի մնացորդային վարակունակությունը երբեք չի հասցվի զրոյի՝ այն կարելի է զգալիորեն նվազեցնել մաթեմատիկական տեսանկյունից:

Ի լրումն այն վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտությունների, որոնց առկայությունը հայտնի է՝ անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություններ գործընթացի՝ այլ վիրուսներ էլիմինացնելու եւ (կամ) ինակտիվացնելու հնարավորությունների գնահատման մասով: Տարբեր կենսաքիմիական եւ կենսաֆիզիկական հատկություններ ունեցող այն վիրուսների օգտագործմամբ հետազոտությունների նպատակը, որոնց պարունակությունը հայտնի չէ, կամ որոնց առկայությունը չի ակնկալվում, որպես կանոն, ընթացակարգերի հուսալիության ուսումնասիրության, բայց ոչ դրանց ինակտիվացման կամ էլիմինացման որոշակի աստիճանի (սպեցիֆիկ ռիսկի) ապահովման մեջ է: Ցանկալի է ապահովել արտադրության գործընթացի՝ վիրուսներն ինակտիվացնելու 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 մասով հետազոտություններում անհրաժեշտ է ներառել իրենց հատկություններով այնպիսի վիրուսներ հիշեցնող վիրուսներ, որոնք կարող են կոնտամինացնել պատրաստուկը եւ ունեն ֆիզիկաքիմիական հատկությունների լայն ընդգրկույթ: Ղեկավարվելով սույն գլխով՝ արտադրողը պետք է հիմնավորի վիրուսների ընտրությունը՝ գնահատման եւ նկարագրության մասով հետազոտությունների նպատակներին համապատասխան եւ սույն գլխի հիման վրա:

6.A.1. «Ռեյեւանտ» վիրուսներ եւ «մոդելային» վիրուսներ

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

Անհրաժեշտ է հաստատել մաքրման եւ (կամ) ինակտիվացման գործընթացի՝ «ռեյեւանտ» վիրուսները հեռացնելու եւ (կամ) ինակտիվացնելու ունակությունը: Եթե առկա չէ «ռեյեւանտ» վիրուս, կամ այն ադապտացված չէ վիրուսներից մաքրման գործընթացի գնահատման մասով 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 (C-տիպի մասնիկներ) կամ ոչ վարակիչ (A- եւ R-տիպի ցիտոպլազմատիկ մասնիկներ): Անհրաժեշտ է որոշել արտադրության գործընթացի՝ ռետրովիրուսներն էլիմինացնելու եւ (կամ) ինակտիվացնելու ունակությունն այդպիսի բջիջների օգտագործմամբ ստացված արտադրանքում:

Դրան կարելի է հասնել մկների լեյկեմիայի վիրուսի (մկներից ստացված բջիջների համար «մոդելային» վիրուս) օգտագործման միջոցով: Օրինակ՝ Էպշտեյն-Բարրի վիրուսով (EBV) B-լիմֆոցիտների անմահացման եւ մոնոկլոնալ հակամարմիններ արտազատող մարդու բջիջների գծերի ստացման դեպքում անհրաժեշտ է որոշել արտադրության գործընթացի՝ հերպեսի վիրուսն էլիմինացնելու եւ (կամ) ինակտիվացնելու ունակությունը: Որպես սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուս կարելի է նաեւ օգտագործել կեղծ կատաղության վիրուսը:

Եթե նպատակը արտադրության գործընթացի՝ վիրուսներն էլիմինացնելու եւ (կամ) ինակտիվացնելու ընդհանուր ունակության նկարագրությունն է (մաքրման գործընթացի հուսալիության նկարագրություն), ապա անհրաժեշտ է անցկացնել մաքրման բնութագրի մասով 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 հետ 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) ինակտիվացնելու 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 մասով 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 տիտրը, սակայն դա միշտ չէ, որ հնարավոր է:

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

Անհրաժեշտ է հաշվի առնել պոտենցիալ վնասը, որը կարող է հասցվել մաքրման հետազոտություններ անցկացնող անձնակազմի առողջությանը:

6.B. Վիրուսների մաքրման բնութագրերի գնահատման եւ նկարագրության մասով հետազոտությունների անցկացման բովանդակային պլանը 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 մասով 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 տեսակները, pH արժեքը, սպիտակուցի, աղի եւ արտադրանքի ջերմաստիճանն ու կոնցենտրացիան) առավելագույնս մոտեցված են արտադրության արդյունաբերական եղանակին: Անհրաժեշտ է ստանալ էյուցիայի 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 մասով 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 ինակտիվացնելու 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

վիրուսասպան բուժերային լուծույթներ, ապա որպես ամբողջ գործընթացի գնահատման մաս թույլատրվում է օգտագործել այլընտրանքային ռազմավարություններ, օրինակ՝ պակաս վիրուսասպան բուժերային լուծույթների գույքահեռ ավելացումը: Վիրուսի տիտրը անհրաժեշտ է որոշել յուրաքանչյուր հետազոտվող փուլից առաջ եւ հետո: Արդյունքների անհրաժեշտ վիճակագրական նշանակալիությունն ապահովելու նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել վարակունակության քանակական որոշման բարձր զգայունություն եւ վերարտադրելիություն ունեցող մեթոդիկաներ՝ բավարար թվով կրկնողություններով: Բավարար հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է օգտագործել քանակական մեթոդներ, որոնք ուղղված չեն վարակունակության հայտնաբերմանը: Մեթոդների զգայունությունը ապահովելու նպատակով վարակունակության որոշման բոլոր մեթոդիկաների մեջ անհրաժեշտ է ներառել պատշաճ վիրուսային հսկողություն: Բացի այդ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել ցածր կոնցենտրացիաներում վիրուսի փորձանմուշներ վերցնելու առանձնահատկությունները՝ վիրուսների մասով փորձարկումների արդյունքների մեկնաբանման վիճակագրական մոտեցումների նկատմամբ պահանջներին համապատասխան՝ համաձայն սույն գլխի թիվ 3 հավելվածի:

6.B.4. Վիրուսների ֆիզիկական էլիմինացման եւ ինակտիվացման ներդրման սահմանումը

Վիրուսի վարակունակության նվազեցմանը կարելի է հասնել դրա էլիմինացման կամ ինակտիվացման հաշվին: Արտադրության գործընթացի յուրաքանչյուր ուսումնասիրված փուլում անհրաժեշտ է նկարագրել վիրուսի վարակունակության նվազեցման հնարավոր մեխանիզմները եւ նշել՝ արդյոք դրանք ձեռք են բերվել ինակտիվացման, թե էլիմինացիայի հաշվին: Եթե արտադրության գործընթացը թույլ չի տալիս հասնել վարակունակության գոհացուցիչ նվազեցման, իսկ վիրուսի էլիմինացումը դիտարկվում է որպես պատրաստուկի անվտանգության հիմնական գործոն, ապա անհրաժեշտ է ներդնել ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման հատուկ կամ լրացուցիչ փուլեր: Որոշակի փուլում կարող է պահանջվել էլիմինացման եւ ինակտիվացման

սահմանազատումը (օրինակ՝ եթե կա հավանականություն, որ մեկից ավելի փուլերում օգտագործված բուֆերային լուծույթը կարող է ազդել ինակտիվացման վրա յուրաքանչյուր փուլում, այսինքն՝ բուֆերային լուծույթի ազդեցությունը ինակտիվացման վրա բաշխվում է մի քանի քրոմատոգրաֆիական փուլերի միջև, ընդ որում, անհրաժեշտ է որոշել այդ քրոմատոգրաֆիական փուլերից յուրաքանչյուրի հաշվին ձեռք բերված էլիմինացման աստիճանը):

6.B.5. Ինակտիվացման գնահատումը

Վիրուսի ինակտիվացումը գնահատելու 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 ինակտիվացումը առաջին կարգի պարզ գործընթաց չէ, սովորաբար այն ավելի բարդ գործընթաց է եւ ունի 1 արագ ֆազ եւ 2 դանդաղ ֆազ: Հենց այդ պատճառով հետազոտությունը պետք է այնպես պլանավորել, որ փորձանմուշներ վերցնելն անցկացվի տարբեր ժամանակային կետերում եւ կառուցվի ինակտիվացման կորը: Բացի նվազագույն էքսպոզիցիային համապատասխանող ժամանակային կետից՝ ինակտիվացման հետազոտություններում առաջարկվում է ներառել մեկից ոչ պակաս ժամանակային կետ, որը նախորդում է նվազագույն էքսպոզիցիայի կետին եւ տարբերվում է գրոյից: Լրացուցիչ տվյալները հատկապես անհրաժեշտ են, եթե «ռելեւանտ» վիրուսը պաթոգեն է մարդու համար եւ մեկնարկել է դրա արդյունավետ ինակտիվացման գործընթացը: Սակայն ինակտիվացման հետազոտություններում, որոնցում ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսները կամ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներն օգտագործվում են որպես վիրուսային մասնիկների փոխնյութեր (օրինակ՝ ներցիտոպլազմատիկ ռետրովիրուսանման մասնիկները չինական համատերիկի 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 ինակտիվացման բարձր արագությունը թույլ չի տալիս կառուցել ինակտիվացման կոր՝ գործընթացի պայմանների օգտագործմամբ, ապա անհրաժեշտ է նախատեսել պատշաճ ստուգումներ՝ հաստատելու, որ ինակտիվացման 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: Բազմակի կիրառումից հետո վիրուսներից մաքրման կայունության որոշումը արդարացնում 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: Այդպիսի հաստատման օրինակ կարող է ծառայել այն ցուցադրումը, որ մաքրման եւ ռեգեներացիայի ընթացակարգերն ինակտիվացնում կամ էլիմինացնում են վիրուսը:

6.B.7. Հատուկ նախազգուշական միջոցներ

Բարձր տիտրով վիրուսների պատրաստման դեպքում անհրաժեշտ է զգույշ լինել՝ թույլ չտալու դրանց ազդեցությունը, ինչը կարող է նպաստել ֆիզիկական էլիմինացմանը, բայց նվազեցնել ինակտիվացումը եւ այդ կերպ խախտել փաստացի արտադրության հետ համահարաբերակցությունը:

Անհրաժեշտ է նկատի ունենալ 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 քանակական որոշման զուգահեռ ստուգիչ մեթոդիկաներ:

Վիրուսների «ավելացումը» անհրաժեշտ է կատարել ոչ մեծ ծավալով, որպեսզի արտադրանքը չնուսրանա, կամ չփոփոխվեն դրա հատկությունները: Փորձարկվող սպիտակուցի փորձանմուշը դրա նուսրացումից 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 ինակտիվացումը 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 թունավորության 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 թունավոր են ինդիկատորային բջիջների համար, ապա կարող է պահանջվել ավելացված վիրուս պարունակող բուֆերային լուծույթի նուսրացում, 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 ակտիվություն չունեցող համանման սպիտակուցով կարող է արտադրության որոշ փուլերում ազդել վիրուսների վարքագծի վրա: Անհրաժեշտ է ներառել բացառապես որոշման մեթոդիկաների համար փորձանմուշների պատրաստման նպատակով օգտագործվող ընթացակարգերի՝ ավելացված վիրուսի էլիմինացման եւ (կամ) ինակտիվացման վրա ունեցած ազդեցության գնահատման համար բավարար թվով ստուգումներ (օրինակ՝ դիալիզ, պահպանում):

Մաքրման շատ սխեմաներում կրկնակի օգտագործվում են միատեսակ կամ միանման 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 վիրուսասպան են, ապա վիրուսային ծանրաբեռնվածության միագումար գործոնները (գործակիցները) կարող են թերագնահատվել, այդ դեպքում գնահատումն իրականացվում է անհատական կարգով: Հաշվի առնելով վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտությունների ներքին սահմանափակումները կամ անհամապատասխան բովանդակային պլանը՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման 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 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 վիրուսի էլիմինացված կամ ինակտիվացված լինելու 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 մեթոդիկաները կամ այլ մեթոդիկա, ինչպիսին է օրինակ՝ տրանսմիսին էլեկտրոնային միկրոսկոպիան (ՏԷՄ-ը): 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 դասերից 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 կախվածությունը ժամանակից,

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

վերլուծական մեթոդիկաների զգայունությունը (որոշելու եւ հայտնաբերելու սահմանները),

վիրուսների որոշ դասերի մասով ինակտիվացման եւ (կամ) էլիմինացման գործընթացների 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 խիստ սպեցիֆիկ հատկություններով, որոնք ազդում են նրանց՝ գելային մատրիքսների հետ փոխազդեցության եւ պրեցիպիտացիայի հատկությունների վրա: Արտադրության՝ անջատման վրա ազդող պարամետրերը ենթակա են պատշաճ նկարագրության եւ վերահսկողության: Տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել մակերեսային հատկությունների փոփոխություններով, 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 եղանակներ լինել, եթե դրանք իրականացվում են լավ վերահսկվող պայմաններում: Վիրուսների էլիմինացման արդյունավետ փուլը պետք է ունենա վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման մասով վերարտադրելիություն, ինչն անհրաժեշտ է հաստատել երկուսից ոչ պակաս անկախ հետազոտություններով:

Նվազեցման միագումար գործոնը (գործակիցը), որպես կանոն, արտահայտվում է առանձին գործոնների գումարի 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 միագումար 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 սահմանափակումները

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

Մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործված վիրուսային պատրաստուկները, որպես կանոն, ստացվում են հյուսվածքների կուլտուրայի հիմքով: Արտադրության փուլում հյուսվածքի կուլտուրայից ստացված վիրուսի վարքագիծը կարող է տարբերվել բնական վիրուսի հատկություններից, օրինակ, եթե բնական եւ աճեցված վիրուսները տարբերվում են մաքրությամբ կամ ազրեգացման 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 փուլից հետո մնացած վիրուսները կարող են ավելի կայուն լինել հետագա փուլերի ժամանակ: Օրինակ, եթե ռեզիստենտ ֆրակցիան ստանում է վիրուսային ազրեգատի ձեւ, ապա դրա վարակունակությունը կարող է կայուն լինել տարբեր քիմիական ազդեցությունների եւ տաքացման նկատմամբ:

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

Նվազեցման գործոնների (գործակիցների)՝ տիտրի նվազեցման լոգարիթմի տեսքով արտահայտումը նշանակում է, որ չնայած վիրուսի մնացորդային վարակունակության էական նվազեցմանը, 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 փորձարարարությունաբերական եղանակը կարող է տարբերվել արդյունաբերականից, նույնիսկ եթե հաշվի չառնենք փոքրացված մասշտաբով գործընթացի բովանդակային պլանը:

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

6.E. Տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը

Վիրուսների մաքրման մասով հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանման համար դրանք պետք է ներառեն տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը: Ստացված եզրակացությունները գնահատելու համար հետազոտությունների արդյունքները պետք է վիճակագրորեն նշանակալի լինեն՝ սույն գլխի թիվ 3 հավելվածին համապատասխան:

6.F. Վիրուսներից մաքրման կրկնակի գնահատումը

Արտադրության կամ մաքրման գործընթացում նշանակալի 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 աստիճանի 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 է մի շարք ռազմավարությունների նշանակությունը, ներառյալ՝

բջջային սուբստրատի ելանյութի մանրամասն նկարագրությունը (սքրինինգը)՝ վիրուսային կոնտամինանտների առկայության մասով,

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 աստիճանի,

վիրուսների ինակտիվացման եւ էլիմինացման վերլուծություններին ուղղված հետազոտությունների անցկացումը:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 1

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

ՊԱՀԱՆՁՆԵՐ

հետազայում in vivo պայմաններում աճեցված բնութագրված բջիջների բանկերից ստացված պատրաստուկներին ներկայացվող

Բջիջների բնութագրված բանկերի բջիջներով ինոկուլացված կենդանիներից ստացված հեղուկներից արտադրված պատրաստուկների համար անհրաժեշտ է ներկայացնել կենդանիների մասին լրացուցիչ տեղեկություններ:

Հնարավորության դեպքում կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) արտադրանքի արտադրության ժամանակ 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 հետազոտություն: Պետք է նկարագրել նոր ժամանած եւ հիվանդացած կենդանիների համար կարանտինային միջոցառումները, ինչպես նաեւ պետք է ապահովել բուժարանում կիրառվող մեկուսացման, մաքրման եւ դեկոնտամինացիայի բոլոր մեթոդների բավարար լինելը՝ կողմնակի ազենտների տարածումը զսպելու համար: Սա կարելի է անել ծրագիր-ազդանշանիչ օգտագործելու դեպքում: Անհրաժեշտ է ներկայացնել այն ազենտների ցանկը, որոնց նկատմամբ փորձարկումներ են անցկացվում: Բուժարանում կամ դրա անմիջական հար եւանությամբ պետք է կազմակերպել անասնաբուժական ծառայություն: Անհրաժեշտ է նկարագրել, թե որքան լավ է կենդանանոցը մեկուսացված արտադրական օբյեկտի մյուս բաժիններից:

Պատրաստուկի արտադրության ընթացքում անձնակազմի կողմից օգտագործվող մեթոդները վիրուսային անվտանգությունն ապահովելու համար պետք է բավարար լինեն:

Անհրաժեշտ է ամբողջությամբ նկարագրել կենդանիների պահման ընթացակարգերը, այդ թվում՝ օրաբաժինը, մաքրելու եւ կերակրելու ժամանակացույցը, անհրաժեշտության դեպքում պարբերաբար իրականացվող անասնաբուժական վերահսկողության մասին դրույթը, ինչպես նաեւ այն կենդանիների պահման մասին տեղեկությունները, որոնց ինոկուլացվել է հարուցիչը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել կենդանիների նախնական իմունացման, ինոկուլյանտի պատրաստման ռեժիմների նկարագրությունը, ինչպես նաեւ ինոկուլացման վայրի եւ մեթոդի մասին տեղեկություններ:

Կենդանիներից հավաքված նախնական նյութը 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 նյութում միկրոպլազմաների բացակայությունը եւ անցկացնի տեսակասպեցիֆիկ 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 ընդգրկույթ ունեցող ոչ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսներ օգտագործվում են՝

SV40 (մակականների պոլիոմավիրուս 1), մարդու պոլիոմիելիտի վիրուս 1 (Մեբինի), 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 A-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:

Վիրուսներից մաքրման մասով հետազոտություններում օգտագործվող վիրուսներ

Վիրուս	Ընտանիք	Ցեղ	Բնական կրող	Գենոմ	Թաղանթ	Չափ (նմ)	Ձեւ	Դիմակայունություն*
Բշտային բերանաբորբի վիրուս	ռաբդովիրուսներ	վեզիկուլովիրուս	ձի, կով	ՌՆԹ	այո	70x50	Գնդաձ եւ	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
Սինդրիս վիրուս	տոգավիրուսներ	ալֆավիրուս	մարդ	ՌՆԹ	այո	60-70	գնդաձեւ	ցածր
Կովերի վիրուսային լուծի վիրուս (BVDV)	ֆլավիվիրուսներ	պեստիվիրուս	կով	ՌՆԹ	այո	50-70	պլեոսֆերա	ցածր
Կեղծ կատաղության վիրուս	հերպեսվիրուսներ		խոզ	ԴՆԹ	այո	120-200	գնդաձեւ	միջին
Պոլիոմիելիտի վիրուս 1 տիպի	պոլիոմիելիտի վիրուսներ	էնտերովիրուս	մարդ	ՌՆԹ	ոչ	25-30	իկոսաէդրային	միջին

* Ֆիզիկաքիմիական ազդեցությունների նկատմամբ դիմակայունությունը հիմնված է արտադրության գործընթացի հետազոտությունների վրա: Դիմակայունությունը կապված է սպեցիֆիկ ազդեցության հետ եւ օգտագործվում է վիրուսի կենսաբանությունն ու արտադրության գործընթացի բնույթը հասկանալու համար: Փաստացի արդյունքները պայմանավորված են ազդեցության տեսակով:

Էնցեֆալոմիոկարդիտի վիրուս (EMC)	պիկոռնավիրուսներ	կարդիովիրուս	մուկ	ՌՆԹ	ոչ	25-30	իկոսաէդրային	միջին
Ռեովիրուս 3	ռեովիրուսներ	օրտոռեովիրուս	տարբեր	ՌՆԹ	ոչ	60-80	գնդաձև	միջին
SV40	պապոմավիրուսներ	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

ՊԱՀԱՆՁՆԵՐ

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 վիրուսների տիտրերի եւ դրանց հիման վրա ստացվող՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնները (գործակիցները) որոշելու ճշտությունն (accuracy) ու անցկացնել մեթոդիկայի վալիդացում: Վիճակագրական վերլուծության նպատակն է հաստատել վիրուսաբանական տվյալների՝ կոմպլեքսության 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 հյուսվածքի կուլտուրայի վրա փորձարկվող վարակիչ դեղաչափի մեթոդիկաները (TCID), որոնցով հաշվարկվում է վարակված եւ չվարակված կենդանիների կամ բջիջների քանակը: Այնուհետեւ, ըստ վարակված կենդանիների կամ բջիջների տոկոսի, որոշվում են վարակիչ տիտրերը: Քանակական մեթոդիկաներում որոշվող վարակելիությունը պայմանավորված է վիրուսային ծանրաբեռնվածությամբ:

Որակական մեթոդիկաների թվին են դասվում թիթեղիկների առաջացման մեթոդիկաները, որոնցում 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 վարիացիա (between-assay variation)) այդպիսի էֆեկտների մեծությունը մեկ ցիկլի ներսում ստացված արդյունքներից (վարիացիա մեկ ցիկլի ներսում (within-assay variation)) ավելի բարձր է լինում:

4. Մեկ ցիկլի ներսում արդյունքների 95 % վստահելի միջակայքերի սահմանները, որպես կանոն, պետք է լինի միջինից $\pm 0,5 \lg$ միջակայքում: Ցիկլի ներսում փոփոխականությունը գնահատվում է ստանդարտ վիճակագրական թեստերի միջոցով: Ցիկլերի միջև փոփոխականությունը կարելի է որոշել այն համեմատվող պատրաստուկը ներառելու միջոցով, որի ակտիվության (potency) արժեքը պետք է լինի լաբորատորիայի սահմանած միջին արժեքի $\pm 0,5 \lg$ -ի սահմանում՝ մեթոդիկան կիրառելի լինելու համար: Պատշաճ հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է օգտագործել նվազագույն ստույգություն ունեցող մեթոդիկան:

5. Հնարավորության դեպքում «համապատասխան» եւ սպեցիֆիկ «մոդելային» վիրուսների կիրառմամբ մաքրման հետազոտություններում անհրաժեշտ է հաշվարկել 95% վստահելի միջակայքի սահմանները՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու սահմանված գործոնի (գործակցի) համար: Եթե ելանյութի ուսումնասիրության վիրուսաբանական մեթոդիկաների համար

95 % վստահելի միջակայքերի սահմանները հավասար են $\pm s$, իսկ մշակման հաջորդ փուլում նյութի ուսումնասիրության վիրուսաբանական մեթոդիկաների համար հավասար են $\pm a$, ապա նվազեցման գործոնի (գործակցի) համար 95 % վստահելի միջակայքի սահմանները հավասար են.

$$\pm\sqrt{s^2 + a^2} \quad (1)$$

Ցածր կոնցենտրացիայում վիրուսների հայտնաբերման հավանականությունը

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

$$p = \left(\frac{V-v}{V}\right)^n,$$

որտեղ՝

V ՝ փորձարկման ենթակա նյութի ընդհանուր ծավալը (լ).

v ՝ փորձանմուշի ծավալը (լ).

n ՝ V ծավալում վիճակագրորեն բաշխված վարակիչ մասնիկների բացարձակ քանակը:

Եթե $V \gg v$, ապա հավասարումը մոտավոր նկարագրվում է Պուասոնի բաշխմամբ.

$$p = e^{-cv},$$

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

$$C = \ln\left(\frac{P}{-v}\right)$$

Օրինակ. Եթե փորձարկվող նմուշի ծավալը 1 մլ է, ապա հավանականությունը (p), որ այն չի պարունակի վիրուս, որի իրական կոնցենտրացիաները տատանվում են մեկ լիտրում 10-1000 վարակիչ մասնիկների ընդգրկույթում, հավասար է.

C	10	100	1000
P	0,99	0,90	0,37

Այսինքն՝ մեկ լիտրում 1000 վիրուս կոնցենտրացիայի դեպքում 1 միլիլիտր ծավալով փորձանմուշների 37%-ը 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 փորձանմուշների ընդհանուր քանակի մեջ՝ արդյունքները դրական լինելու համար: Ստացված արժեքն անհրաժեշտ է հաշվի առնել վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնը հաշվարկելիս: Առաջարկվում է հաշվարկել 95 % վստահելի միջակայքերը: Այնուամենայնիվ, որոշ դեպքերում հաշվի առնելով նյութի անբավարար քանակը՝ դրանց հաշվարկն անհնար է դառնում:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 4

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

ՑՈՒՑՈՒՄՆԵՐ

**վիրուսներից մաքրումը որոշելու մասով հետազոտություններում
վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնների
(գործակիցների) հաշվարկի**

Մաքրման կամ ինակտիվացման առանձին փուլում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործոնը (գործակիցը) արտահայտվում է մաքրումից առաջ վիրուսային ծանրաբեռնվածության եւ հաջորդ փուլ փոխանցելու համար պատրաստ նյութում մաքրումից հետո վիրուսային ծանրաբեռնվածության հարաբերակցության տասնորդական լոգարիթմի տեսքով: Եթե էլանյութի ծավալը v' է, իսկ տիտրը՝ $10^{a'}$, ապա վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը հավասար է $(v') \times (10^{a'})$, իսկ մաքրման (ինակտիվացման) փուլն անցած արտադրանքի ծավալը v'' է, տիտրը՝ $10^{a''}$, իսկ դրա վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը հավասար է $(v'') \times (10^{a''})$, ապա նվազեցման առանձին գործոնները (գործակիցները) (R_i) հաշվարկվում են հետեւյալ բանաձեւով.

$$10^{R_i} = \frac{v' \times 10^{a'}}{v'' \times 10^{a''}}$$

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 միագումար գործոնը (գործակիցը) հաշվարկելու համար օգտագործվող նվազեցման առանձին գործոնը (գործակիցը) պետք է գերազանցի 1-ը:

Արտադրության ամբողջ գործընթացում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման միագումար 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 մնացորդային 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 կիրառելի է այն վիրուսների մասով, որոնց համար կարելի է հաշվարկել դրանց նախնական քանակը, օրինակ՝ էնդոգեն վիրուսների համար:

Օրինակ:

1. Պայմանները: Բջջիների կուլտուրաների մեջ վիրուսների չափված կամ հաշվարկված կոնցենտրացիան հավասար է 10^6 /մլ:

Վիրուսներից մաքրման հաշվարկային գործոնը $>10^{15}$ է:

Պատրաստուկի մեկ դեղաչափ պատրաստելու համար անհրաժեշտ կուլտուրայի հավաքման ծավալը հավասար է 1 լ-ի (կամ 10^3 մլ-ի):

2. Մեկ դեղաչափի մեջ մասնիկների մոտավոր քանակի հաշվարկը.

$$\frac{(10^6 \text{ վիրուսային մասնիկ/մլ}) \times (10^3 \text{ մլ/դեղաչափ})}{\text{մաքրման գործոն} > 10^{15}} =$$

$$\frac{10^9 \text{ վիրուսային մասնիկ/դեղաչափ}}{\text{մաքրման գործոն} > 10^{15}} = < 10^{-6} \text{ վիրուսային մասնիկ/դեղաչափ}$$

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 հնարավորության դեպքում տարբեր անդամ պետություններ 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 կուլտիվացված 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 են 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 մասով, որոնք պարունակում են ռեկոմբինանտ վիրուսներ կամ մանրէներ (թե՛ բազմացող, թե՛ չբազմացող), կամ կենդանի թուլացված (ատենուիրացված) կամ ինակտիվացված պատվաստանյութեր: *In vivo* պայմաններում աճեցված հիբրիդոմային 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 մասով: Այն չի տարածվում բացառապես նախակլինիկական փորձարկումներում հետազոտվող դեղապատրաստուկների վրա: Գրանցման դույլում 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 կլինիկական հետազոտություններում, պետք է արտադրվեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններին 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՝

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

մշակման գործընթացների կուլտիվացմանը հաջորդող վարակիչ վիրուսներից մաքրումն ապահովելու հնարավորությունների գնահատում,

սույն կանոնների 2-րդ գլխին 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 կամ չնշակված, արտադրության ավարտին չբաժնեծրարված արտադրանքի մեջ պրոդուցենտ բջիջներում վիրուսների առկայության գնահատման ծավալի վերաբերյալ, երկրորդ՝ սույն գլխի 4.2.4 ենթաբաժնին համապատասխան՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցումը վալիդացնելու փորձարկումների ծավալի 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: 4.2.4 ենթաբաժնին համապատասխան՝ արտադրողի սեփական դեղագործական 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 ազենտներով կոնտամինացիայի հնարավորությունը,

արտադրողի՝ օգտագործվող բջիջների գծի հետ աշխատելու փորձը,

արտադրողի կողմից վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման այնպիսի հատուկ մեթոդիկաներ կիրառելու փորձը, որոնք օգտագործվելու են, հրապարակված տվյալները:

4.2. Հետազոտվող կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների

վիրուսային անվտանգության ապահովումը

4.2.1. Բջիջների գծի որակավորումը. վիրուսների առկայության մասով փորձարկումներ

I ֆազի 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 ստեղծելուց հետո այն պետք է փորձարկվի սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան: Ամեն դեպքում չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքը սույն գլխի 4.2.3 ենթաբաժնին համապատասխան փորձարկելիս չի պահանջվում արտադրության համար սահմանային *in vitro* տարիք ունեցող բջիջների փորձարկում:

Քանի որ էնդոգեն ռետրովիրուսները կամ ռետրովիրուսանման մասնիկները առկա են ներկայումս օգտագործվող բջիջների գծերի մեծ մասում եւ կա հավանականություն, 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 առումով 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 փաստաթղթեր: Անհրաժեշտ է ուղղորդվել ցուլի շիճուկն օգտագործելիս անվտանգության ապահովման վերաբերյալ փաստաթղթերով եւ կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի փոխանցման ռիսկի նվազեցման վերաբերյալ Միության դեղագրքի պահանջներով:

4.2.3. Չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքի փորձարկումը վիրուսների առկայության մասով

Անկախ հետազոտության փուլից՝ այն չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիա, 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 ազենտների 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:

Չմշակված, չբաժնեծրարված արտադրանքի փորձարկումներին ներկայացվող պահանջները

	In vitro փորձարկումներ	Փորձարկումներ՝ ռետրովիրուսների առկայության մասով*	In vivo փորձարկումներ*
CHO	Այո, ստացված չբաժնեծրարված ամբողջ արտադրանքը**	Ոչ	Ոչ
NS0 Sp2/0	Այո, ստացված բոլոր բալք պատրաստուկները**	Այո, 1 անգամ արտադրության տրված մասշտաբի համար	Ոչ
Բջջիների մյուս բոլոր գծերը	Այո, ստացված բոլոր բալք պատրաստուկները**	Այո, 1 անգամ արտադրության տրված մասշտաբի համար	Այո, 1 անգամ արտադրության տրված մասշտաբի համար

* Հնարավորության դեպքում բջջիների հետ կապված վիրուսները հայտնաբերելու համար փորձարկվող նյութը պետք է պարունակի բջջիներ կամ բջջիների հատվածներ: Հեղուկանցման (պերֆուզիայի) ենթարկվող բջջիների կուլտուրաների մասով արտադրողը պետք է որոշի եւ հիմնավորի փորձարկումների նպատակով բջջիներ պարունակող փորձանմուշների ընտրության համար ավելի հարմար փուլը: Թույլատրվում է նաեւ ժամկետից ուշ կուլտիվացված բջջիներից 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:

** 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):

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 աղբյուրին 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:

Անկախ վիրուսների մասով պրոդուցենտ բջիջների գծի անմիջական փորձարկումների ծավալից՝ վիրուսների հայտնաբերման մեթոդիկաների սահմանափակման առնչությամբ պահպանվում է բջիջների անհայտ կոնտամինացիայի հնարավորությունն այն վիրուսով, որն ի սկզբանե առկա է եղել բջիջներում կամ պարունակվում է պրոդուցենտ 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 հետազոտությունն 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: Մույն 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 բջիջների գծի վիրուսային անվտանգությունը, օրինակ՝ էնդոգեն ռետրովիրուսային կոնտամինացիայի տեսակը եւ մակարդակը կամ արտադրության ընթացքում մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութերի օգտագործումը, ինչպես նաեւ կոնտամինացիայի հնարավոր մակարդակը: Մույն 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 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, այդ թվում՝ այնպիսի մանր ոչ թաղանթավոր վիրուսների լայն շրջանակով, 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 որոշակի ընթացաշրջաններ օգտագործելու հարցում արտադրողի նախորդ փորձը: Եթե արտադրողն 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 մաքրման: 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 սյունակի չափերը, ներառյալ՝

լցանյութի շերտի բարձրությունը, բեռնվածությունը, բուֆերային լուծույթի եւ արտադրության միջանկյալ արտադրանքի բաղադրությունը, ինչպես նաեւ քրոմատոգրաման 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 փուլը երկու դեպքում էլ ունի վիրուսային կոնտամինանտներն ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) նույնանման կարողություն: Եթե այդ փուլի համեմատությունը համոզիչ չէ, կամ տվյալների բազան բավականաչափ համոզիչ չէ գործընթացի՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը 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 քրոմատոգրաման 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 ձեռով

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 սյունակների եւ պատրաստուկի փոքր քանակով սերիաների օգտագործմանը, ապա սյունակների հետագա օգտագործման եւ վերականգման մասով հատուկ հետազոտություններ, որպես կանոն, չեն պահանջվում: Ամեն դեպքում հետազոտվող դեղապատրաստուկների արտադրության համար սյունակների 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 ֆազի 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 կախված՝ անհրաժեշտ է վերանայել վիրուսների ընտրությունը եւ անհրաժեշտության դեպքում ներմուծել լրացուցիչ վիրուսներ՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման գործընթացի հնարավորություններն ապահովելու համար: Նույնիսկ եթե սույն կանոնների 2-րդ գլխին համապատասխան երկարաձգված կլինիկական հետազոտությունների հետագա ընթացաշրջաններում (օրինակ՝ III ֆազում) 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 վալիդության չափանիշները: Դեղագրքային մեթոդիկաներ օգտագործելիս անհրաժեշտ է կատարել ճշգրիտ հղումներ:

Անհրաժեշտության դեպքում բջիջների բանկերի եւ այլ էլանյութերի 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 ցիտոտոքսիկոսիտիկոսիտի նորոշման վրա բուֆերային լուծույթի (մաստրիցաների) 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 մասնիկների ենթադրվող 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 թիվը, որոնք կենթարկվեն էքսպոզիցիայի, հետազոտության տեսականությունը եւ պացիենտների իմունոլոգիական

կարգավիճակը: Այդ համատեքստում անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն հանգամանքը, որ այդ պարամետրերից մի քանիսը կարող են 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 ձեռագրեր

Կլինիկական հետազոտության անցկացման թույլտվություն ստանալու համար դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել վիրուսային եւ SUE 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 գնահատում: 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՝ որպես հաշվետվության մաս, կարող են ներկայացվել պայմանագրային կամ մասնավոր լաբորատորիաների կողմից: Եթե հայտատուն 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 հիմնական 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 էլանյութով, օրինակ՝ կենդանական ծագման բջիջների բանկերով, մարդու արյամբ, մարդու կամ կենդանիների հյուսվածքներով, կողմնակի ազենսոները կարող են ներմուծվել արտադրության գործընթաց, օրինակ՝ բջիջները կուլտիվացնելիս կենդանիների շիճուկներ օգտագործելու դեպքում:

1.4. Սույն գլխի 1.3 կետով նախատեսված՝ վիրուսների փոխանցման հիմնական պատճառը էլանյութի 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 տարիներ անց, քանի որ կոնտամինացիան տեղի է ունեցել վարակիչ ազենսոների 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՝

էլանյութերի ընտրություն եւ հայտնաբերվող վիրուսների բացակայության մասով փորձարկում,

արտադրական գործընթացների՝ վիրուսներ ինակտիվացնելու կամ էլիմինացնելու կարողության փորձարկում,

արտադրության համապատասխան փուլերում 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 տեսակի 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 փորձանմուշներ վերցնելու 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 ազենտներով, 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 իրականացման եւ այն վիրուսաբանական մոտեցման սկզբունքները, որոնք անհրաժեշտ է 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 դույետում պետք է բացատրեն եւ հիմնավորեն վիրուսներն 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 հանգեցնել 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 հիմքբիդոմաներ: Գենետիկ մանիպուլյացիա իրականացնելու համար նախատեսված բջիջների զծերը կարող են

կոնտամինացվել վիրուսներով, ինչի առումով անհրաժեշտ է ուշադիր լինել դրանց ընտրության հարցում եւ հայտնաբերվող կողմնակի ազենտների բացակայության մասով փորձարկումներ անցկացնել դեռ գենետիկ մանիպուլյացիայից առաջ՝ պատշաճ ձևով բնութագրված բջիջների գծերի հետ աշխատանքը սկսելու համար:

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

2.3. Բջիջների արտադրական գծեր ստեղծելիս կարող են ներմուծվել կենդանիների այլ տեսակների 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՝ արտադրության 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 գործընթացն 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 մեծ 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, հյուսվածքները 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 էլանյութը (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 գծերն 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 կոդմնակի վիրուսներով կոնտամինացիայի եզակի դեպքերի մասին:

3.6. Պահանջվող վալիդացիոն հետազոտությունների անցկացման հիմնավորումը եւ դրանց ծավալը կախված են արտադրության գործընթացից եւ պատրաստուկի տեսակից (օրինակ՝ էլանյութի աղբյուր հանդիսացող կենդանիների տեսակից, էլանյութի 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 շտամներ, որոնք հեշտ է ստանալ եւ քանակապես որոշել: Վիրուսների տարբեր լաբորատոր շտամներ 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՝ մակարդելիոսի 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 (C-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,

հերպես վիրուս՝ որպես խոշոր ԴՆԹ-վիրուս:

Նախորդ վալիդացիոն հետազոտություններում օգտագործված վիրուսների օրինակները ներկայացված են աղյուսակում:

Վիրուսների վալիդացիոն հետազոտություններում օգտագործված վիրուսների օրինակներ

Վիրուս	Ընտանիք	Ցեղ	Բնական տեր	Գենոմ	Թաղանթ	Չափ (նմ)	Ձեւ	Ֆիզիկաքիմիական մշակման նկատմամբ դիմակայունությունը
Բշտային ստոմատիտի վիրուս	ռաբդովիրուսներ	վեզիկուլովիրուս	ձի, կով	ԲՆԹ	այո	70x150	գնդակ	ցածր
Պարագրիպի վիրուս	պարամիքսովիրուսներ	պարամիքսովիրուս	տարբեր	ԲՆԹ	այո	100-200	պլեոսֆերա	ցածր
Մարդու իմունային անբավարարության վիրուս	ռետրովիրուսներ	լենտիվիրուս	մարդ	ԲՆԹ	այո	80-100	գնդաձեւ	ցածր
Մկների լեյկոզի վիրուս	ռետրովիրուսներ	C տիպի օնկովիրուս	մուկ	ԲՆԹ	այո	80-110	գնդաձեւ	ցածր
Մինդիպի վիրուս	տոգավիրուսներ	ալֆավիրուս	մարդ	ԲՆԹ	այո	60-70	գնդաձեւ	ցածր
Ցուլի վիրուսային դիարեայի վիրուս	տոգավիրուսներ	պեստիվիրուս	կով	ԲՆԹ	այո	50-70	պլեոսֆերա	ցածր
Կեղծ կատաղության վիրուս	հերպես վիրուսներ	վարիցելովիրուս (ջրծաղկի վիրուս)	խոզ	ԴՆԹ	այո	120-200	գնդաձեւ	միջին

Վիրուս	Ընտանիք	Ցեղ	Բնական տեր	Գենոմ	Թաղանթ	Չափ (նմ)	Ձեւ	Ֆիզիկաքիմիական մշակման նկատմամբ դիմակայունությունը
1 տիպի պոլիոմեխիետի վիրուս	պիկոռնավիրուսներ	էնտերովիրուս	մարդ	ԲՆԹ	ոչ	25-30	իկոսաէդրային	միջին
Էնցեֆալոմիոկարդիտի վիրուս	պիկոռնավիրուսներ	կարդիովիրուս	մուկ	ԲՆԹ	ոչ	25-30	իկոսաէդրային	միջին
Ռեովիրուս 3	ռեովիրուսներ	օրտոռեովիրուս	տարբեր	ԲՆԹ	ոչ	60-80	գնդաձեւ	միջին
Հեպատիտ A	պիկոռնավիրուսներ	հեպատովիրուս (հեպատիտի վիրուս)	մարդ	ԲՆԹ	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 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. Ոչխարի, այծի եւ ցուլի հյուսվածքներից ստացվող պատրաստուկները կարող են կոնտամինացված լինել տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպատիայի այնպիսի ազենտներով, ինչպիսիք սկրեյպի հարուցիչներն են, որոնք կուտակվում են կենտրոնական նյարդային համակարգում եւ լիմֆոիդ հյուսվածքներում: Այդ ազենտների 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 առանձին փուլը: Վալիդացիոն հետազոտության առարկա պետք է դարձնել միայն այն փուլերը, որոնք, ամենայն հավանականությամբ, ներդրում կունենան վիրուսի ինակտիվացման (էլիմինացման) 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 վիրուսաբանության եւ արդյունաբերական կենսաինժեներիայի աշխատանքային փորձ ունեցող անձնակազմը: Հետազոտությունները պետք է անցկացնել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության 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, սյունակի բարձրությունը (column bed height), հոսքի գծային արագությունը, բարձրության նկատմամբ հոսքի արագության հարաբերությունը (bed height), ողողման պրոֆիլի եւ փուլի (օրինակ՝ էլքի, 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 գործընթացի 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 էլիմինացումն 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 պարամետրեր, ինչպիսիք են հոսքի արագությունը, տեղաշարժվելու արագությունը, սյունակի չափերը, սյունակի կրկնակի կիրառությունը եւ այլն,

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

5.6. Ելանյութում պարունակվող հակամարմինները բաժանման եւ ինակտիվացման փուլում կարող են ազդել վիրուսի վարքագծի վրա: Վալիդացիոն հետազոտություններում պետք է հաշվի առնել տվյալ հանգամանքը:

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

5.8. Նման եւ նույն գործընթացների՝ վիրուսներն ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) կարողության վերաբերյալ հրատարակված աշխատանքները կարող են հնարավորություն ստեղծել հայտնաբերել առավել արդյունավետ փուլերը: Այնուամենայնիվ, վալիդացիոն հետազոտություններին բնորոշ եւ գործընթացը մոդելավորելու, օգտագործվող վիրուսներն ընտրելու եւ լաբորատոր մասշտաբներով լիամասշտաբ արտադրության պարամետրերը որոշելու

անհրաժեշտությամբ պայմանավորված փոփոխականությունը նշանակում է, որ վալիդացման մասին տվյալները պետք է հիմնվեն հենց իր՝ հայտատուի ներկայացրած փորձարարական հետազոտությունների վրա:

5.9. Ուսումնասիրության ենթակա արտադրական փուլում ելանյութերին ավելացված վիրուսի քանակությունը պետք է լինի հնարավորինս մեծ, որպեսզի հնարավոր լինի որոշել արտադրական փուլի՝ վիրուսները պատշաճ կերպով ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) կարողությունը: Այնուամենայնիվ, ավելացվող վիրուսի քանակությունը չպետք է էականորեն խախտի արտադրվող նյութի բաղադրությունը (ավելացվող վիրուսի քանակությունը սովորաբար կազմում է 10%-ից պակաս): Հնարավորության դեպքում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման հաշվարկված գործոնները պետք է հիմնվեն վիրուսի այն քանակության վրա, որը հնարավոր է հայտնաբերել ելանյութի մեջ՝ դրան վիրուս ավելացնելուց հետո, եւ ոչ թե նյութի մեջ ավելացված վիրուսի նախնական քանակությամբ:

5.10. Մոդելային փորձերից վերցված նմուշներից ստացված վիրուսը հնարավորության դեպքում 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 որոշել, թե ինչ ազդեցություն են թողնում այդ ընթացակարգերը հետազոտության արդյունքների վրա: Հայտնաբերման համակարգի վրա նմուշի ազդեցությունը, այդ թվում՝ թունավոր էֆեկտները պետք է փաստաթղթավորել, քանի որ նմուշներն ազդում են հայտնաբերման սահմանների վրա:

5.11. Վարակելիության քանակական որոշում պետք է իրականացնել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոններով սահմանված սկզբունքներին համապատասխան.

դրանք կարող են ներառել թիթեղիկների առաջացումը, ցիտոպլազմիկ այլ էֆեկտների հայտնաբերումը, ինչպիսիք են օրինակ՝ սինցիտիումի կամ օջախի առաջացումը, վերջնակետերով տիտրումը (օրինակ՝ TCID50-ի որոշման մեթոդիկայի), վիրուսային հակաձինների սինթեզի հայտնաբերումը եւ այլ մեթոդներ: Արդյունքի պատշաճ վիճակագրական ճշտությունն ապահովելու համար մեթոդը պետք է լինի բավականաչափ զգայուն եւ վերարտադրելի, եւ պետք է իրականացվի բավարար անգամ եւ հսկողության բավարար միջոցների կիրառմամբ՝ սույն գլխի թիվ 1 հավելվածին համապատասխան:

5.12. Նուկլեինաթթուների ամպլիֆիկացման մեթոդները (օրինակ՝ ՊՇՌ) համարվում են վիրուսային գենոմների հայտնաբերման 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 կարելուր սահմանափակում է գենոմի ամպլիֆիկացման մեթոդով ինակտիվացված վիրուսի հայտնաբերումը, ինչը կարող է նվազեցնել վիրուսային ինակտիվացիայի մակարդակը, որը ձեռք է բերվել պոտենցիալ 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 դրանք վալիդացման գործընթացի մեջ դնելը, անհրաժեշտ է չափազանց մեծ զգուշավորություն դրսևորել ինչպես դրական, այնպես էլ բացասական արդյունքների մեկնաբանման ժամանակ:

5.13. Անհրաժեշտ է պատշաճ կերպով ոչնչացնել ցանկացած վիրուս, որը պոտենցիալ կերպով կարող է մնացած լինել համակարգում՝ նախքան այդ համակարգի կրկնակի օգտագործումը (օրինակ՝ այունակների մաքրման միջոցով եւ այլն):

6. Տվյալների մեկնաբանություն

6.1. Վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլի արդյունավետությունը որոշելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել գործոնների համակցությունը: Բացառապես վիրուսի ինակտիվացման (էլիմինացման) քանակության հիման վրա 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 դրանք 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-ի կամ գերազանցում են այն, վկայում են հետազոտության ենթակա փորձարկվող կոնկրետ վիրուսի վրա միանշանակ ազդեցության մասին: Սրա հետ մեկտեղ պետք է նշել, որ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման թվային 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 ինակտիվացման, որպես կանոն, առաջին կարգի պարզ ռեակցիա չէ, սովորաբար այն բաղկացած է լինում սկզբնական արագ ֆազից, որին հաջորդում է դանդաղ ֆազը: Ինակտիվացման արագության էական նվազեցումը ժամանակի հետ կարող է վկայել ինակտիվացնող ազենտի արդյունավետության նվազման մասին կամ այն մասին, որ վիրուսների մնացորդային պարունակությունը դիմակայուն է ինակտիվացնող ազենտի նկատմամբ, իսկ դա նշանակում է, որ փուլը ոչ բարձր արդյունավետություն ունի եւ ոչ էլ կայուն 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՝ L/Դ-ի մշակումն արդյունավետ է թաղանթավոր, բայց ոչ արդյունավետ՝ 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 ընդհանրական գնահատականի հիման վրա որոշում է կայացվում վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) կարողության առումով տվյալ փուլը արդյունավետ, որոշակի արդյունավետություն ունեցող կամ ոչ արդյունավետ փուլերի շարքին դասելու մասին:

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

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

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

Եթե գործընթացի փուլ ներմուծվել է 6,0 և վիրուս, եւ ներմուծված քանակության մեջ հայտնաբերվել է 2,0 և վիրուս, ապա էլիմինացվել է վիրուսի զգալի քանակություն: Պատրաստուկը վիրուսաբանական տեսանկյունից մանրէազերծ չի համարվում: Այնուամենայնիվ, եթե վիրուսների պարունակության նման նվազեցումը վերարտադրելի է, եւ դրա վրա չեն ազդում փոփոխական գործընթացները, ապա այդ գործընթացն ունի որոշակի արդյունավետություն: Այն ներդրում ունի վիրուսային ծանրաբեռնվածության ընդհանուր նվազեցման մեջ եւ կարող է համարվել գործընթաց, որը նվազեցնում է վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը,

Եթե գործընթացի փուլ ներմուծվել է 6,0 և վիրուս, եւ վիրուսը չի հայտնաբերվում պատրաստուկում զգայունության սահմաններում, որը հավասար է 2,0 և վիրուսի, ապա հաստատվում է մոտավորապես 4,0 և վիրուսի էլիմինացման մակարդակ: Այս ցուցանիշը համարվում է էական, իսկ գործընթացը փաստացի կարող է երաշխավորել առավել մեծ քանակությամբ վիրուսի էլիմինացում, ինչը կարելի է որոշել քանակական հետազոտությամբ կամ այդ մասին հայտնել մասնագրի մեջ,

Եթե վիրուսը ենթարկվում է ինակտիվացման, ապա կարելու 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 վիրուսասպան էֆեկտ, ինչը հաճախ կարելի է հաստատել: Այնուամենայնիվ, եթե վարակելիությունը դանդաղ է նվազում, իսկ հայտնաբերման սահմաններին կարելի է հասնել մշակման վերջում, փուլը ցածր երաշխիքներ է տալիս վիրուսային անվտանգության առումով:

6.3. Բաժանման գործընթացներն 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 հատկություններից, որոնք ազդում են գելային մատրիցաների հետ նրա փոխազդեցության վրա, ինչպես նաև պրեցիպիտացիայի առանձնահատկություններից: Ուստի «մոդելային» վիրուսի բաժանումը կարող է լիովին չհամապատասխանել թիրախային վիրուսի պրոֆիլային բաժանմանը՝ կախված այնպիսի մակերեսային հատկությունների հարաբերականորեն փոքր տարբերություններից, ինչպիսին գլիկոզիլացումն է: Նույնիսկ լաբորատոր պայմաններում ստացված «ռելեւանտ» վիրուսը «վայրի» վիրուսի համեմատ կարող է այս առումով այլ հատկություններ դրա եւորել: 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 չափամասը հնարավոր է հարկ եղածի նման առանձնացնել ենթադրաբար վիրուս պարունակող չափամասից, ապա նման գործընթացը կարող է համապատասխանել արդյունավետ փուլի չափանիշներին:

6.4. Վալիդացման նպատակը վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) արդյունավետ փուլերի հայտնաբերումը եւ արտադրության գործընթացի՝ դրանք ինակտիվացնելու (էլիմինացնելու) 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: Վիրուսներից մաքրման վալիդացիոն հետազոտությունների առկա սահմանափակումների պատճառով վիրուսային տիտրի նվազեցումը 1,0 Ig-ով եւ դրանից պակաս համարվում է ոչ հուսալի, 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 դիմակայման հավանականությունը, որը կենդանի է մնացել մի փուլում, հաջորդ փուլում կամ ընդհակառակը՝ այն ունի բարձր ընկալունակություն: Ընդհանուր առմամբ բարձր արդյունավետություն ունեցող մեկ փուլը վիրուսային անվտանգության ավելի մեծ երաշխիքներ է տալիս, քան մի քանի փուլեր, որոնք միասին վերցրած՝ ապահովում են նման արդյունավետություն:

6.5. Եթե արտադրության գործընթացի միջոցով 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 կուսումնասիրվեն անհատական կարգով:

6.7. Անհրաժեշտ է խստորեն պահպանել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների սկզբունքները, որոնցով նախատեսվում են վիրուսների ինակտիվացման (էլիմինացման) արդյունավետ փուլն անցած նյութի եւ չմշակված նյութի սահմանազատում:

7. Վալիդացիոն հետազոտությունների սահմանափակումները

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

7.1. Վիրուսների տարբեր լաբորատոր շտամները կարող են տարբերվել մշակման միեւնույն տեսակի նկատմամբ իրենց զգայունությամբ: Այսպիսով, հետազոտության ժամանակ ընտրված որոշակի վիրուսը կարող է չարտահայտել այն վիրուսի հատկությունները, 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 վարքագիծը կարող է տարբերվել բնական վիրուսի վարքագծից, օրինակ եթե բնական եւ կուլտիվացված վիրուսները տարբերվում են մաքրությամբ կամ ազդեցացման մակարդակով: Անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել վիրուսի շտամները, դրանց կուլտիվացումը եւ քանակական որոշումը, ինչպես նաեւ նմուշների նախապատրաստումն ու պահպանումը:

7.2. Որոշ դեպքերում վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման լոգարիթմական գործոնների գումարումն անթույլատրելի է: Օրինակ, եթե մատրիցան ունակ է ադսորբացնելու 104 միավոր վարակիչ վիրուսեւ դրանից հետո ունակ չէ ադսորբացնելու համադրելի աֆինությամբ նյութ, ապա կհեռացվեն ներմուծված բոլոր՝ թվով 104 միավոր վարակիչ վիրուսները, բայց միայն 1 % վիրուս՝ 106 միավոր վարակիչ վիրուս ներմուծելու դեպքում: Այսպիսով, չափվող կլիրենսը կտարբերվի կախված ներմուծված տիտրից:

7.3. Վիրուսային վարակելիության ինակտիվացումը հաճախ երկֆազանի կոր է՝ արագ սկզբնական ֆազով եւ ավելի դանդաղ հետագա ֆազով: Չի կարելի բացառել, որ վիրուսը, որը առաջին փուլի ժամանակ խուսափել է ինակտիվացումից, ավելի կայուն կլինի հետագա փուլերում: Որպես հետեւանք, պարտադիր չէ, որ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման ընդհանուր գործոնը լինի յուրաքանչյուր այն փուլում հաշվարկված նվազեցման գործոնների հանրագումարը, որի ժամանակ ներմուծվել է նոր պատրաստված վիրուսի

դեղակախությո՛ր: Օրինակ, եթե դիմակայուն չափամասը ստանում է վիրուսային ազրեգատների ձեւ, ապա վարակելիությունը կարող է կայուն լինել տարբեր քիմիական մշակման եւ տաքացման տեսակների նկատմամբ:

7.4. Մոդելային մասշտաբով մշակումը, որպէս կանոն, կտարբերվի լիամասշտաբ մշակումից՝ անկախ ապախոշորացված գործընթացի անցկացումից:

7.5. Բնական վիրուսի 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 ճշտությունը որոշելը կարող է դժվար լինել: Հակամարմինների պարունակությունը կարող է գործընթացի էական փոփոխական լինել:

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

8. Կրկնակի հետազոտությունները

8.1. Արտադրության գործընթացի փոփոխության համար կարող է պահանջվել նոր վալիդացիոն հետազոտության անցկացում:

8.2. Տեսական գիտելիքների կուտակմանը զուգընթաց մաքրման վալիդացման գործընթացների համար կպահանջվի վերստուգում՝ 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 հաստատելն 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 շրջանում վարակելիության որոշման մեթոդիկաները եւ հյուսվածքների կուլտուրաների համար վարակելիության դեղաչափի որոշման մեթոդիկաները (TCID), որոնցում որոշվում են վարակված եւ չվարակված կենդանիների կամ բջիջների 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

թիթեղիկների առաջացման մեթոդիկաները, որի ժամանակ յուրաքանչյուր թիթեղիկ համապատասխանում է մեկ վարակված միավորի: Ինչպես քվանտային, այնպես էլ քանակական մեթոդները ենթակա են վիճակագրական գնահատման:

3. Մեթոդիկաների փոփոխականությունը կարող է պայմանավորված լինել նոսրացման ընթացքում թույլ տված 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 $\pm 0,5$ lg կամ պակաս: Վերլուծական ցիկլերի միջեւ փոփոխականությունը պետք է վերահսկել՝ գործարկելով սեփական ստանդարտ պատրաստուկը, որի ակտիվության գնահատումը պետք է լինի լաբորատորիայում որպես կիրառվող մեթոդիկայի համար ընդունելի սահմանված միջին գնահատականից մոտավորապես $\pm 0,5$ lg սահմաններում: 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 ստույգությունը ցածր է նշված թիրախային արժեքներից:

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

$$\pm\sqrt{(s^2 + a^2)},$$

որտեղ՝

$\pm s-95\%$ ՝ ելանյութում վիրուսների պարունակության դեպքում,

$\pm a-95\%$ սահմաններ՝ ինակտիվացման (էլիմինացման) փուլն 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 վարակիչ միավորին հավասար կամ դրանից պակաս՝ փորձարկված ամենամեծ խտության ծավալով: Փորձանմուշում վարակելիության նշանների բացակայությունը բնորոշ կլինի ինակտիվացման հզոր գործընթացների կիրառությունից հետո: Ինակտիվացման արդյունավետ գործընթացի օգնությամբ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման նվազագույն հաշվարկային գործոնը առավելագույնս ավելացնելու համար անհրաժեշտ է վերցնել հնարավորինս մեծ քանակությամբ մշակված չնոսրացված 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՝

$$R = \log \frac{V1 \times T1}{V2 \times T2}$$

որտեղ՝

R՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության
նվազեցման գործոնն է,

V1՝ էլանյութի ծավալն է,

T1՝ էլանյութում 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, ինչը նշանակում է, որ վիրուսային վարակելիության նույնիսկ զգալի նվազեցման դեպքում այն երբեք հավասար չի լինի զրոյի: Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագրքի «Մանրէագերծ պատրաստուկների

պատրաստման մեթոդները» հողվածի (մենագրության) պահանջների համաձայն՝ մանրէազերծման մեթոդների մասով բավարար են համարվում այն գործընթացները, որոնք բակտերիաների, բորբոսների եւ խմորասնկերի առնչությամբ ապահովում են մանրէազերծման երաշխավորված մակարդակ (ՄԵՄ), որը փոքր կամ հավասար է 10^{-6} -ի: 10^{-6} -ի հավասար ՄԵՄ-ը նշանակում է դեղապատրաստուկի 1×10^6 մանրէազերծ միավորի մեջ մեկից ոչ ավելի կենսակայուն միկրոօրգանիզմի պարունակության հավանականություն:

Գլուխ 5.1. Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի մեթոդով ստացված
կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների արտադրությունը եւ
որակի հսկողությունը

1. Կիրառության ոլորտը

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

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

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի միջոցով պատրաստուկներ մշակելիս ընդհանուր ռազմավարությունը վեկտորում բնական կամ միտոմնավոր ձեւափոխված բնական հաջորդականությունների կամ նոր նուկլեոտիդային հաջորդականությունների ներդնումն 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 միջոցով նոր օրգանիզմ ներմուծվող օտարածին գեների էքսպրեսիայի վրա ազդում են մի շարք գործոններ, ուստի պատրաստուկի մշակման կարելուր ասպեկտ է կլոնավորված ԴՆԹ հաջորդականությունների կայուն կառավարվող էքսպրեսիան:

Այդ պատրաստուկների որակի վերահսկման նպատակով անհրաժեշտ է պահպանել ճկուն մոտեցում, որպեսզի արտադրության փորձի կուտակմանն ու կիրառմանը զուգընթաց, ինչպես նաև նոր տեխնոլոգիաների մշակման արդյունքում կատարվեն ներկայացված պահանջների ձևափոխություններ: Առանձին պատրաստուկների մասով այդ պահանջների կատարումը պետք է արտացոլի դրանց ենթադրյալ կլինիկական կիրառությունը:

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

2. Արտադրության հետ կապված հարցերը

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացված դեղապատրաստուկների արտադրողները պետք է համապատասխանեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոններով ներկայացված պահանջներին, զենետիկորեն 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 պատշաճ որակը, ինչպես նա եւ կուլտիվացման միջավայրի բաղադրիչները, դրանց մասնագրերը պետք է ներառել գրանցման դոսյեում, դրանք պետք է համապատասխանեն Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերով սահմանված բոլոր գործող պահանջներին (օրինակ՝ դեղապատրաստուկի միջոցով սպունգանման էնցեֆալոպատիայի հարուցչի փոխանցման ռիսկի նվազեցման պահանջներին): Համապատասխան մասնագրերն անհրաժեշտ է ներառել դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում:

Ավանդական մեթոդներով ստացվող պատրաստուկների վրա ակտիվության, պիրոգենների, մանրէազերծության եւ այլնի մասով կատարվող փորձարկումները կիրառելի են նաեւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացվող պատրաստուկների դեպքում: Պատրաստուկների արտադրության ժամանակ խորհուրդ չի տրվում կիրառել այնպիսի ազենտներ, որոնք կարող են որոշ մարդկանց շրջանում զգայունակություն առաջացնել (օրինակ՝ պենիցիլին եւ β-լակտամային այլ հակաբիոտիկներ):

Չնայած դեղապատրաստուկի բազմակողմանի բնութագրի կարեւորությանը՝ անհրաժեշտ է մեծ ուշադրություն դարձնել ներարտադրական հսկողությանը: Այս հայեցակարգի իր բարձր արդյունավետությունն ապացուցվել է ավանդական եղանակներով արտադրված մանրէային եւ վիրուսային պատվաստանյութերի որակի հսկողության ժամանակ:

Որոշ գործոններ կարող են բացասաբար անդրադառնալ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացված 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 սելեկցիայի միջոցով, իսկ օտարածին գեները, որոնք ներմուծվում են ընդունողի նոր բջիջներ, կարող են դրսևորել բարձր գենետիկ անկայունություն: Մոլեկուլային գենետիկ հետազոտությունների նպատակն է ցույց տալ, որ ճիշտ հաջորդականությունը ստացվել է ներմուծվել է ընդունող բջիջ, եւ որ ներմուծված հաջորդականության օրինակների կառուցվածքն ու թիվը բջիջում անփոփոխ են մնում կուլտիվացման ընթացքում՝ մինչեւ արտադրության ավարտը: Նման հետազոտությունները կարող են նշանակալի տեղեկություններ հաղորդել, որոնք պետք է ուսումնասիրել թիրախային սպիտակուցի հետազոտման արդյունքների հետ մեկտեղ՝ պատրաստուկի որակն ու հատկությունների կայունությունն ապահովելու համար,

վերջնական արտադրանքը, որը էքսպրեսվում է օտարածին պրոդուցենտ բջիջներով, կարող է կառուցվածքային, կենսաբանական կամ իմունաբանական առումներով տարբերվել իր բնական անալոգներից: Նման փոփոխություններ կարող են առաջանալ հետտրանսլյացիոն մակարդակում կամ արտադրության կամ մաքրման ընթացքում եւ կարող են հանգեցնել անցանկալի կլինիկական հետեւանքների: Պետք է ցույց տալ, որ նման փոփոխությունների առկայությունը թույլատրելի է, այսինքն՝ չի հանգեցնում անցանկալի կլինիկական հետեւանքների: Այս առնչությամբ պետք է հիմնավորել նման փոփոխություններով վերջնական արտադրանքի առկայությունը եւ հաստատել մշտական հսկողության առկայության փաստը,

արտադրության տեխնոլոգիայի ընտրությունն ազդում է դեղապատրաստուկում պոտենցիալ խառնուկների հատկությունների, բազմազանության եւ քանակության վրա, ինչպես նաեւ որոշում է, թե մաքրման ինչ գործընթացների դեպքում է անհրաժեշտ հաստատել այդ գործընթացների՝ խառնուկները էլիմինացնելու կարողությունը (օրինակ՝ մանրէային բջիջներում ստացվող պատրաստուկների էնդոտոքսինները, կաթնասունների բջիջներում ստացվող պատրաստուկներում օտարածին ազենտները եւ ԴՆԹ-ն),

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

լաբորատոր մշակումից լիամասշտաբ արդյունաբերական արտադրության անցնելիս տեղի է ունենում ֆերմենտացման եւ (կամ) մաքրման գործընթացների մասշտաբի զգալի ընդլայնում, ինչը կարող է զգալիորեն ազդել արտադրանքի որակի, այդ թվում՝ դրա տարածական կառուցվածքի, էլքի 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՝ ստացվող պատրաստուկի հատկությունների անփոփոխությունը հաստատելու համար:

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

3. Գենետիկ մշակումը

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

3.1. Թիրախային գենը, վեկտորը եւ ընդունող բջիջը

Պետք է ներկայացնել կլոնավորված գենի մանրամասն նկարագրությունը: Այդ նկարագրությունը պետք է ներառի տվյալներ դրա ծագման, իսկության եւ ստացման, ինչպես նաեւ տվյալներ էքսպրեսող վեկտորի ծագման եւ կառուցվածքի մասին: Անհրաժեշտ է ներկայացնել ընդունող շտամի կամ բջիջների գծի նկարագրությունը, այդ թվում՝ ելակետային շտամի կամ բջիջների գծի պատմությունը, դրանց նույնականացման նշանները եւ պոտենցիալ վիրուսային կոնտամինանտները: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել այլ բջիջներով կամ վիրուսներով խաչաձեւ կոնտամինացման հնարավորությանը:

3.2. Էքսպրեստող կառուցվածքը

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մանրամասն տեղեկություններ՝ թիրախային գենի նուկլեոտիդային հաջորդականության եւ էքսպրեստող վեկտորի կողահար հսկիչ հատվածների մասին՝ հաստատելու համար, որ գենի կառուցվածքը նույնական է ցանկալիի հետ: Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել էքսպրեստող կառուցվածքի հավաքման փուլերը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել 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: Ֆրագմենտների լիգավորման կետերի շրջանում 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, եւ դրանում ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի վիճակը (ինտեգրված կամ արտաքրոմոսոմային, օրինակների թիվը եւ այլն): Արտաքրոմոսոմային էքսպրեստող համակարգերի առնչությամբ անհրաժեշտ է սահմանել բջիջների տոկոսը, որոնք պահպանում են էքսպրեստող կառուցվածքը: Ռեկոմբինանտ պատրաստուկը կողավորող էքսպրեստող կառուցվածքի հաջորդականությունը անհրաժեշտ է ստուգել բջիջների բանկի մակարդակով: Այն համակարգերում, որոնք պարունակում են ամպլիֆիկացիայի արդյունքում կամ առանց դրա ստացված գենի բազմաթիվ ինտեգրված օրինակներ, մԲՆԹ-ի եւ կԴՆԹ-ի մոլեկուլների սեկվենավորումից բացի անհրաժեշտ է անցկացնել մանրամասն հետազոտություն տարբեր ռեստրիկցիոն ֆերմենտների եւ Սաուդերն-բլոտինգի օգտագործմամբ՝ տրամադրելու համար համոզիչ տվյալներ էքսպրեսվող գենի (գեների) ամբողջականության մասին:

3.4. Էքսպրեսիան

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

3.5. Էքսպրեսող համակարգի կայունությունը

«Ընդունող վեկտոր» համակարգի գենետիկ եւ ֆենոտիպային բնութագրերի կայունությունն անհրաժեշտ է հետազոտել ընթացիկ արտադրության մեջ օգտագործվող պոպուլյացիայի եւ գեներացիայի թվի կրկնապատկման մակարդակին հասնելուց առաջ եւ հետո (արտադրության համար սահմանային in vitro տարիքի բջիջներ): Էքսպրեսող կառուցվածքը պետք է վերլուծել արտադրության համար սահմանակային in vitro տարիքի բջիջներում՝ առնվազն 1 անգամ բջիջների յուրաքանչյուր գլխավոր բանկի համար:

Կայունության հետազոտության արդյունքներով անհրաժեշտ է նաեւ ստանալ մանրամասն տեղեկություններ՝

կուլտուրայի արտադրողականության համեմատ գենի օրինակների թվի մասին, դելեցիաների եւ (կամ) ներդիրների մասին, որոնք ազդում են էքսպրեսող վեկտորի ցանկացած հատվածի վրա,

արտադրված սպիտակուցի մասին:

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 վալիդացում եւ դրա համար պետք է որոշվի հայտնաբերման սահմանը:

4. Բջիջների բանկերի հսկողությունը

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

5. Ֆերմենտացումը կամ բջիջների կուլտիվացումը

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 կուլտիվացումը վաղաժամ դադարեցնելու չափանիշները:

Ցանկացած մանրեային կոնտամինացիայի առկայությունը, աստիճանը եւ բնույթը կուլտիվացման համար նախատեսված անոթներում պետք է ուշադիր ուսումնասիրել համապատասխան ընթացաշրջանում՝ ցանկացած արտադրական ցիկլի վերջում: Անհրաժեշտ է մանրամասն տեղեկություններ ներկայացնել կոնտամինացիայի հայտնաբերման համար օգտագործվող մեթոդների բավարար զգայունությունը հաստատելու համար եւ անհրաժեշտ է սահմանել կոնտամինացիայի թույլատրելի սահմանները:

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

5.1. Մեկանգամյա հավաքով արտադրություն

Պետք է որոշել արտադրության ընթացքում պասաժների կամ պոպուլյացիայի կրկնապատկումների առավելագույն թույլատրելի թիվը: Այս

ցուցանիշները որոշելիս անհրաժեշտ է հիմնվել «բջիջ-ընդունող վեկտոր» համակարգի կայունության մասին տվյալների վրա բջիջների՝ արտադրության համար սահմանային *in vitro* եւ այն գերազանցող տարիքում: Անհրաժեշտ է տվյալներ ներկայացնել կուլտուրայի աճի հաստատունության եւ որոշակի սահմաններում պատրաստուկի ելքն ապահովելու մասին: Արտադրական ցիկլերի 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 որակը մի շարք սպեցիֆիկ պատրաստուկների առումով մնում են անփոփոխ:

5.2. Բազմակի հավաքով արտադրություն

Անհրաժեշտ է որոշել շարունակական կուլտիվացման շրջանը՝ հենվելով համակարգի կայունության եւ արտադրանքի որակի հաստատունության մասին տվյալների վրա այդ շրջանում եւ ավելի երկար ժամանակահատվածի համար: Կուլտիվացման ընթացքում անհրաժեշտ է իրականացնել արտադրության համակարգի դիտանցում: Դիտանցման պահանջվող հաճախականությունը եւ տեսակը կախված են մի քանի գործոններից, այդ թվում՝ էքսպրեսող համակարգի եւ պատրաստուկի տեսակից, ինչպես նաեւ շարունակական կուլտիվացման ժամկետի ընդհանուր տևողությունից: Հետագա մշակման համար հավաքի ընդունելիությունը պետք է մեծապես կախված լինի դիտանցման կիրառվող ռեժիմից: Անհրաժեշտ է հաստատել, որ պատրաստուկի ելքը գտնվում է տրված սահմաններում եւ պատրաստուկի հիմնական հատկություններն ու որակը մի շարք սպեցիֆիկ պատրաստուկների առումով մնում են անփոփոխ:

6. Արտադրանքի մաքրումը

6.1. Մեթոդները

Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել, հիմնավորել եւ վալիդացնել

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

Անհրաժեշտ է հանգամանորեն սահմանել ամբողջ միջանկյալ արտադրանքի եւ պատրաստի չբաժնեծրարված արտադրանքի կրկնակի մշակման չափանիշները, անցկացնել վալիդացում եւ հիմնավորել դրանց կիրառելիությունը:

6.2. Մաքրման ընթացակարգի վալիդացում

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

Անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություն հանգամանորեն 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 սպիտակուցային 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 օգտագործման երկարատեւության հիմնավորում: Սյունակները նույնպես անհրաժեշտ է ենթարկել վալիդացման՝ սյունակի ծառայելու ակնկալվող ժամկետի ընթացքում լիզանդների լվացման (օրինակ՝ գունանյութի, աֆինային լիզանդի եւ այլն) եւ (կամ) քրոմատագրական սուբստրատի մասով:

7. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը

7.1. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերի սահմանումը

7.1.1. Ֆիզիկաքիմիական բնութագիր, հարաբերական մոլեկուլային զանգված, իզոէլեկտրական կետ

Անհրաժեշտ է ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներով հանգամանորեն սահմանել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերը: Հատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել վերլուծական մեթոդիկաների լայն ընդգրկույթի օգտագործմանը, 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 մանրամասն նկարագրության պահանջվող մակարդակը կախված է մոլեկուլների չափից եւ բարդությունից, ինչպես նաեւ բնութագրերի սահմանման համար կատարվող այլ փորձարկումներ օգտագործելուց: Շատ դեպքերում հաջորդականության գնահատման համար կարելի է կիրառել բաժանում ԲԱՀԲ-ի միջոցով՝ ֆերմենտատիվ ճեղքմամբ ստացված պեպտիդների հետագա սեկվենավորման օգնությամբ: Պետք է ուշադրություն դարձնել N-ծայրային մեթիոնինին եւ N-ֆորմիլմեթիոնինին, ազդանշանային եւ լիդերային հաջորդականություններին, այլ հնարավոր N եւ C-ծայրային ձ եւափոխություններին (պրոտեոլիտիկ վերամշակում): Առաջնային կառուցվածքի բնութագրման ժամանակ պետք է դիտարկել զանգվածասպեկտրաչափության ժամանակակից մեթոդների կիրառման հնարավորությունը:

7.1.3. Հետտրանսլյացիոն ձ եւափոխություններ

Պրոտեոլիտիկ վերամշակումից բացի՝ հետտրանսլյացիոն ձ եւափոխությունների պոստենցիալ տեսակներ են N եւ O-գլիկոզիլացումը եւ օրինակ՝ ացետիլացումը, հիդրօքսիլացումը եւ γ-կարբօքսիլացումը: Բացի այդ, գոյություն ունեն հետտրանսլյացիոն ձ եւափոխություններ, որոնք առաջանում են ճեղքման, օրինակ՝ դեզամինացման եւ օքսիդացման գործընթացների արդյունքում:

Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի որոշ պատրաստուկներ գլիկոպրոտեիններ են: Գոյություն ունի օլիգոսախարիդային կառուցվածքների հսկայական բազմազանություն, որոնք բնութագրվում են գլիկոձեւերի հետերոգենությամբ ինչպես իրենց բնական վիճակում, այնպես էլ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով առաջացած վիճակում: Նման հետերոգենության բնույթի վրա կարող են ազդել տարբեր գործոններ: Մոլեկուլի գլիկոզիլացման պրոֆիլը կարող է կարելուր դեր խաղալ դրա ակտիվությունը հատկապես *in vivo*

որոշելիս: Անցկացվող անալիզի ծավալը պետք է որոշվի ածխաջրային խմբերի ունեցած նշանակությամբ, եթե այդ տվյալները հայտնի են: Պետք է դիտարկել տարբեր վերլուծական մեթոդների ամբողջ ընդգրկույթը (օրինակ՝ իզոէլեկտրական կիզակետում կամ մագաանոթային էլեկտրոֆորեզ, անիոնափոխանակիչ քրոմատագրում՝ մոնոսախարիդային բաղադրիչի անալիզի համար եւ օլիգոսախարիդների որոշման համար, լեկտին-աֆինային քրոմատագրում 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 նպատակներին համապատասխանող մեթոդների օրինակներ են պոլիակրիլամիդային գելում էլեկտրոֆորեզը, իզոէլեկտրական կիզակետումը, բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրումը (էքսկլյուզիոն (մոլեկուլային մաղով), հակադարձ-ֆազային, իոնափոխանակիչ, աֆինային), պեպտիդների քարտեզավորումը՝ հետագա սեկվենավորմամբ, լուսացրումը, ուլտրամանուշակագույն սպեկտրադիտումը, շրջանային երկգունությունը եւ զանգվածասպեկտրադիտումը: Ջգալի տեղեկություններ են ստացվում արտադրանքի լրացուցիչ հետազոտություններ կատարելիս, որոնց ժամանակ կիրառվում են, օրինակ՝ միջուկամագնիսային ռեզոնանսային սպեկտրադիտումը, ռենտգենյան բյուրեղագրությունն ու համապատասխան իմունաքիմիական մեթոդները:

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

Կենսաբանական եւ իմունաբանական բնութագրման համար հարկավոր է կիրառել մեթոդների առավել լայն կազմ: Անհրաժեշտ է սահմանել մանրակրկիտ մաքրում անցած նյութի տեսակարար ակտիվությունը (ակտիվության միավորները արտադրանքի զանգվածի հաշվով):

Հնարավորության դեպքում արտադրանքի կենսաբանական ակտիվությունը եւ դրա ֆիզիկական բնութագրերը, ներառյալ՝ ամինաթթուների

հաջորդականությունը հարկավոր է համեմատել մանրակրկիտ մաքրում անցած՝ բնական ծագման նյութի համանման ցուցանիշների հետ:

7.2. Մաքրությունը

Անհրաժեշտ է տվյալներ ներկայացնել կոնտամինանտների մասին, որոնք ենթադրաբար առկա են լինելու պատրաստի մշակված արտադրանքում: Անհրաժեշտ է հիմնավորել կոնտամինացիայի թույլատրելի մակարդակը եւ ներկայացնել արտադրական սերիայի ընդունելիության կամ խոտանման չափանիշներ: Կարելի է գնահատել պատրաստուկի մաքրությունը՝ մեթոդիկաների հնարավորինս լայն ընդգրկույթի կիրառմամբ, այդ թվում՝ ֆիզիկաքիմիական եւ իմունաբանական: Անհրաժեշտ է անցկացնել անցանկալի նյութերի առկայության փորձարկումներ, որոնք առաջանում են ընդունող բջիջներից, ինչպես նաեւ այն նյութերից, որոնք կարող էին օգտագործված (ավելացված) լինել արտադրության գործընթացում կամ մաքրման ժամանակ, կամ եթե կիրառելի է, վիրուսներով կամ նուկլեինաթթուներով կոնտամինացիայի ժամանակ:

8. Պատրաստի չբաժնեծրարված (բալք) դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերի հաստատունությունը եւ սերիաների հսկողությունը

Իսկության, մաքրության եւ ակտիվության բնութագրերի հաստատունությունը սահմանելու նպատակով անհրաժեշտ է անցկացնել արտադրանքի սկզբնական սերիաների բազմակողմանի անալիզ: Որպես հետեւանք՝ կարելի է սահմանափակվել ստորեւ ներկայացված սեղմ թվով փորձարկումներով: Հարկավոր է հստակ տարանջատել վերլուծական փորձարկումները, որոնք անցկացվում են պատրաստուկի մշակման ընթացքում դեղագործական բաղադրամասի բնութագրերն ամբողջությամբ սահմանելու նպատակով, եւ այն փորձարկումները, որոնք սովորաբար կատարվում են մաքրված, չբաժնեծրարված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիայի հետ:

8.1. Բնութագրերի հաստատունությունը

Չբաժնեծրարված, մշակված արտադրանքի անալիզի ենթարկված հաջորդական սերիաների թիվը պետք է կազմի առնվազն 5 սերիա (բավարար հիմնավորման դեպքում թույլատրելի է առավել պակաս թվով սերիաներ): Դրանք պետք է բնութագրել հնարավորինս ամբողջական՝ հաստատելու համար կազմի հաստատունությունը: Արտադրանքի բազմակի հավաքման պայմաններում արտադրություն իրականացնելիս, որպես կանոն, պետք է հետազոտել կուլտիվացման տարբեր ցիկլերում գտնվող արտադրանքը: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրման եւ անալիզի համար հարկավոր է կիրառել կենսաբանական, ֆիզիկաքիմիական եւ իմունաբանական մեթոդներ (այդ թվում՝ գլիկոպրոտեինների գլիկոզիլացման պրոֆիլի հաստատունությունը հավաստող մեթոդներ) եւ խառնուկների հայտնաբերման ու նույնականացման մեթոդներ: Սերիաների միջեւ հայտնաբերված բոլոր տարբերություններն անհրաժեշտ է փաստաթղթավորել:

8.2. Սերիաների որակի հսկողությունը

8.2.1. Իսկությունը

Պատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի իսկությունը հաստատելու համար անհրաժեշտ է ընտրել մաքրված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի բնութագրման համար օգտագործված փորձարկումների մի մասը՝ սույն գլխի 7.1 բաժնի ցուցումներին համապատասխան: Օգտագործվող մեթոդները պետք է ներառեն ֆիզիկաքիմիական եւ իմունաբանական հատկությունների փորձարկումները՝ ակնկալվող կենսաբանական ակտիվության փորձարկումների հետ միասին: Կախված իսկության այլ փորձարկումների մասշտաբներից՝ հարկավոր է անցկացնել N- կամ C-ծայրային ամինաթթվային հաջորդականության վերիֆիկացում կամ կիրառել այլ մեթոդներ, օրինակ՝ պեպտիդային քարտեզավորում:

8.2.2. Մաքրությունը

Ցանկալի է հասանելի մաքրության աստիճանը կախված կլինի մի քանի գործոններից՝ արտադրանքի բնույթից էլ նպատակային նշանակությունից, դրա արտադրության էլ մաքրման մեթոդից, ինչպես նաև արտադրական գործընթացի բնութագրերի հաստատունության աստիճանից: Կիրառելով ժամանակակից տեխնոլոգիական գործընթացները՝ կարելի է հասնել պատրաստուկների մեծ մասի մաքրության բավականին բարձր մակարդակի:

Անհրաժեշտ է որոշել արտադրանքի մաքրությունը յուրաքանչյուր սերիայի համար, այն պետք է մնա տրված սահմաններում: Անալիզը պետք է ներառի ընդունող բջջի ԴՆԹ-ի էլ (կամ) այն վեկտորի հետազոտման զգայուն ու հուսալի մեթոդներ, որին պետք է ենթարկվի կաթնասունների բջիջների գծերից պատրաստված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիա, ընդ որում, անհրաժեշտ է սահմանել ԴՆԹ-ի վերին սահմանային պարունակությունը: Առաջարկվում է փորձարկումներ անցկացնել նաև այլ էուկարիոտիկ բջիջների համակարգերից ստացված չբաժնեծրարված արտադրանքի յուրաքանչյուր սերիայում ԴՆԹ-ի պարունակության մասով էլ սահմանել ԴՆԹ-ի առավելագույն պարունակությունը: Պրոկարիոտիկ էքսպրեսող համակարգերում պետք է անցկացնել ԴՆԹ-ի փորձարկումներ, եթե դա անհրաժեշտ է պատրաստուկի որակն ապահովելու համար: Անհրաժեշտ է նաև քանակական որոշման բավականաչափ զգայուն մեթոդի օգնությամբ սահմանել մնացորդային բջիջների սպիտակուցները՝ համապատասխան զգայունությամբ անալիզ անցկացնելու միջոցով (օրինակ՝ parts per million (ppm)՝ յուրաքանչյուր մեկ միլիոնի հաշվով մասերի), էլ սահմանել դրանց պարունակության վերին առավելագույն սահմանը: Որոշ դեպքերում պոտենցիալ խառնուկները, օրինակ՝ ԴՆԹ-ն, կարող են հայտնաբերվել մաքրման միջանկյալ արտադրանքում՝ առավել վաղ փուլում:

8.2.3. Ակտիվության փորձարկում

Հարկավոր է որոշել պատրաստուկի յուրաքանչյուր սերիայի ակտիվությունը (օրինակ՝ յուրաքանչյուր մեկ միլիլիտրի հաշվով կենսաբանական ակտիվությունը միավորներով)՝ հնարավորության սահմանում կիրառելով համապատասխան ազգային կամ միջազգային ստանդարտ պատրաստուկ, որը ստուգաճշտված է կենսաբանական ակտիվության միավորներով, ինչպես նշված է սույն գլխի 9-րդ բաժնում:

Հարկավոր է գնահատել պատրաստուկի տեսակարար ակտիվությունը (պատրաստուկի միավոր զանգվածի հաշվով միավոր կենսաբանական ակտիվությունը): Գնահատված սահմանային ակտիվությունն անհրաժեշտ է ամրագրել փաստաթղթերով: Սահմանային ակտիվության սահմանման ստանդարտացման նպատակով անհրաժեշտ է կիրառել մանրակրկիտ մաքրում անցած ստանդարտ պատրաստուկ՝ սույն գլխի 9-րդ գլխին համապատասխան:

Առաջարկվում է ակտիվության որոշման արդյունքների միջև համահարաբերակցությունը գնահատել անալիզի կենսաբանական մեթոդներով ու ֆիզիկաքիմիական մեթոդներով եւ ներկայացնել ստացված տվյալները: Հնարավորության դեպքում հարկավոր է ստանդարտացնել սերիաները՝ օգտագործելով ճշգրիտ ֆիզիկաքիմիական մեթոդիկաներ, իսկ կենսաբանական անալիզը հարկավոր է կիրառել «նշված սահմաններում» պարտաստուկի կենսաբանական ակտիվությունը հաստատելու համար:

9. Մասնագիրը եւ ստանդարտ նյութերը

Սույն գլխի 7-րդ բաժնում նշված հետազոտությունները թույլ են տալիս պատրաստել պատրաստուկի վերջնական մասնագիրը, եթե դրանք հաստատվում են այն տվյալներով, որոնք ստացվել են հաջորդական սերիաների հետազոտություններ կատարելիս եւ սերիաների հսկողության տվյալների հիման վրա՝ սույն գլխի 8-րդ բաժնին համապատասխան:

Պատրաստուկի ճիշտ ընտրված, գերադասելի է՝ կլինիկորեն ուսումնասիրված սերիան հարկավոր է ամբողջությամբ բնութագրել դրա քիմիական բաղադրության, մաքրության, ակտիվության եւ կենսաբանական ակտիվության, այդ թվում՝ հնարավորության դեպքում ամբողջական ամինաթթվային սեկվենացման տեսանկյունից: Պատրաստուկի նման ձեռով հետազոտվող սերիան առաջարկվում է պահպանել՝ որպես քիմիական եւ կենսաբանական ստանդարտ նյութ օգտագործելու համար:

Անհրաժեշտ է սահմանել կիրառության շարունակականության (պիտանիության ժամկետի) եւ (կամ) հնարավոր կրկնակի փորձարկման ու ստանդարտ նմուշների որակավորման չափանիշները:

10. Դեղապատրաստուկը եւ դեղագործական մշակումը

Դեղապատրաստուկի մշակումն անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել եւ հիմնավորել՝ հատուկ ուշադրություն դարձնելով կայունարարի (օրինակ՝ ալբումինի եւ (կամ) դետերգենտների) առկայության եւ պարունակության նկարագրությանը: Անհրաժեշտ է հաստատել, որ վերջնական կոնտեյներներում դեղապատրաստուկը համապատասխանում է Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագրքի եւ դեղամիջոցների շրջանառության ոլորտում Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի պահանջներին: Փորձարկումներ կատարելու անհնարինության դեպքում արտադրողը պետք է հիմնավորի դրանք հանելը:

Սահմանումները

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

պատրաստի չբաժնեծրարված դեղագործական բաղադրամաս՝ չբաժնեծրարված հավաքակազմից արտադրական գործընթացի ավարտին

ստացված արտադրանք, որը պահվում է մեկ կոնտեյներում կամ անհրաժեշտության դեպքում մի քանի միանման կոնտեյներներում եւ օգտագործվում է պատրաստի դեղաձեւի արտադրության ժամանակ: Պատրաստի արտադրանքի սերիայի արտադրությունը պետք է հստակ նկարագրվի եւ մանրամասն փաստաթղթավորվի արտադրողի կողմից,

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

չբաժնեծրարված հավաքակազմ՝ առանձին հավաքակազմերի կամ լիզատների միատարր պուլ, որը մշակվում է մաքրման մեկ ցիկլի ընթացքում:

Գլուխ 5.2. Ռեկոմբինատ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացված սպիտակուցային պատրաստուկների արտադրության մեջ օգտագործվող բջիջների էքսպրեսող կառուցվածքի անալիզը

1. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլուխը պարունակում է էուկարիոտիկ եւ պրոկարիոտիկ բջիջներում ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով սպիտակուցային պատրաստուկների սինթեզի համար նախատեսված էքսպրեսող կառուցվածքի բնութագրերը որոշելու ցուցումներ եւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի հիմքով սպիտակուցների արտադրության մեջ օգտագործվող էքսպրեսող կոնստրուկցիաների կառուցվածքի գնահատման համար կար եւոր տվյալներ: Ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով ստացված դեղապատրաստուկների որակի բոլոր ասպեկտների դիտարկումը սույն գլխի ուսումնասիրության առարկան չէ:

Էքսպրեստող կոնստրուկցիա՝ էքսպրեստող վեկտոր, որը պարունակում է ռեկոմբինանտ սպիտակուցը կողավորող հաջորդականություն: Դեղապատրաստուկի որակը եւ հատկությունների հաստատունությունն ապահովելու համար հարկավոր է վերլուծել էքսպրեստող կոնստրուկցիաների ոլորտները՝ օգտագործելով մաքրված ռեկոմբինանտ սպիտակուցների անալիզի համար կիրառվող մոտեցումների համադրությամբ նուկլեինաթթուների ուսումնասիրման մեթոդներ: Էքսպրեստող կոնստրուկցիաների անալիզը նուկլեինաթթուների մակարդակում մաքրման ամբողջական գործընթացի որակի տարր է, ընդ որում, նման հետազոտության ժամանակ գնահատվում է միայն կողավորող ռեկոմբինանտ գենի հաջորդականությունը, բայց ոչ տրանսլյացիայի ճշգրիտ լինելը կամ ռեկոմբինանտ սպիտակուցի մյուս բնութագրերը, օրինակ՝ երկրորդային, երրորդային կառուցվածքները եւ հետտրանսլյացիոն ձեւափոխությունները:

2. Էքսպրեստող կոնստրուկցիայի անալիզի հիմնավորումը

Էքսպրեստող կոնստրուկցիայի անալիզի նպատակը հաստատելն է, որ ընդունող բջիջում ներդրվել է արտադրանքի ճիշտ կողավորվող հաջորդականություն, եւ այն կուլտիվացման ընթացքում պահպանվում է դրա մեջ մինչեւ արտադրական գործընթացի ավարտը: Ռեկոմբինանտ սպիտակուցների՝ կենդանի բջիջներում սինթեզվող գենետիկ հաջորդականությունը կարող է ենթարկվել մուտացիաների, որոնք կարող են փոխել սպիտակուցի հատկությունները, ինչը կարող է հանգեցնել պացիենտների շրջանում բացասական հետեւանքների: Փորձնական ոչ մի մոտեցում թույլ չի տալիս հայտնաբերել սպիտակուցների միաժամանակ բոլոր հնարավոր ձեւափոխությունները: Էքսպրեսվող սպիտակուցի ամինաթթվային հաջորդականությունը եւ հետտրանսլյացիոն ձեւափոխություններով, օրինակ՝ պրոտեոլիտիկ վերամշակմամբ, գլիկոզիլացմամբ, ֆոսֆորացմամբ եւ ագլոտիլացմամբ պայմանավորված կառուցվածքային առանձնահատկությունները

ուսումնասիրելու համար կարելի է օգտագործել սպիտակուցային անալիզի մեթոդներ: Սպիտակուցային անալիզի միջոցով կարող է չհայտնաբերվել ռեկոմբինանտ սպիտակուցի կառուցվածքի՝ այն կողավորող հաջորդականության մուտացիաներով պայմանավորված բոլոր փոփոխությունները: Այդ դեպքում նուկլեինաթթուների անալիզի տվյալները կարող են հատուկ նշանակություն ունենալ: Նուկլեինաթթուների եւ սպիտակուցների անալիզի հարաբերական կարեւորությունը տարբեր պատրաստուկների դեպքում տարբեր է:

Նուկլեինաթթուների անալիզը կարելի է կիրառել կողավորող հաջորդականության վերիֆիկացման, ինչպես նաեւ էքսպրեսող կոնստրուկցիայի ֆիզիկական վիճակի գնահատման համար: Նուկլեինաթթուների անալիզ անցկացնում են, որպեսզի համոզվեն, որ էքսպրեսվող սպիտակուցն ունի ճիշտ ամինաթթվային հաջորդականություն, սակայն այդ մեթոդը նախատեսված չէ հաջորդականությունների՝ փոքր քանակությամբ տարբերակների հայտնաբերման համար: Եթե պրոդուցենտ բջիջները պարունակում են էքսպրեսող կոնստրուկցիայի ներկառուցված բազմաթիվ օրինակներ, որոնցից ոչ բոլորն են տրանսկրիպցիայի ենթարկվում, ապա առավել հարմար մեթոդ կարող է լինել հենց տրանսկրիպցիայի արտադրանքի հետազոտությունը՝ մԲՆԹ-ի կամ կԴՆԹ-ի անալիզի եւ ոչ թե գենոմային ԴՆԹ-ի հետազոտման օգնությամբ: Բոլոր նուկլեինաթթուների ամբողջության ուսումնասիրությանն ուղղված վերլուծական մոտեցումները, որոնք անցկացվում են, օրինակ, կլոնների պուլի կամ պուլիմերազային շղթայական ռեակցիայի օգնությամբ ամպլիֆիկացված նյութի հիմքով, կարելի է դիտարկել որպես այլընտրանք ԴՆԹ-ի առանձին կլոնների ընտրությունից կախված մեթոդներին: Հնարավոր է օգտագործել այլ մեթոդիկաներ, որոնք թույլ կտան էքսպրեսող կոնստրուկցիայում արագ եւ բավականաչափ զգայունությամբ վերիֆիկացնել ռեկոմբինանտ սպիտակուց կողավորող հաջորդականությունը:

Սույն գլխում նկարագրվում են տվյալներ, որոնք պետք է հաշվի առնել արտադրական գործընթացի մշակման եւ վալիդացման ընթացքում էքսպրեսող կոնստրուկցիայի բնութագրերը կազմելիս: Վերլուծական մեթոդները պետք է

անցնեն վալիդացում՝ հաջորդականությունը հայտնաբերելու կարողությունը հաստատելու համար: Վալիդացիոն փաստաթղթերն առնվազն պետք է ներառեն տարբերակային հաջորդականությունների հայտնաբերման սահմանների հաշվարկը, դրա համար անհրաժեշտ է նուկլեինաթթուների կամ սպիտակուցների սեկվենավորման մեթոդիկաների վալիդացում: Անալիզի վերաբերյալ սույն գլխում նկարագրված սկզբունքները եւ առաջարկություններն անհրաժեշտ է պարբերաբար վերանայել՝ նոր տեխնոլոգիական ձեռքբերումները եւ գիտական տվյալները հաշվի առնելու նպատակով:

3. Էքսպրեստող համակարգի բնութագրերի սահմանումը

3.1. Բջիջների գլխավոր բանկ ստեղծելու համար օգտագործված

էքսպրեստող կոնստրուկցիան եւ բջիջների կլոնը

Արտադրողը պետք է նկարագրի սպիտակուցը կողավորող նուկլեոտիդային հաջորդականության ծագումը: Այդ նկարագրության մեջ պետք է ներառվի բջիջների նույնականացումը եւ սկզբնաղբյուրը, որից ստացվել է նուկլեոտիդների ելակետային հաջորդականությունը: Անհրաժեշտ է կից ներկայացնել սպիտակուցը կողավորող ԴՆԹ-ի ստացման համար օգտագործված մեթոդների նկարագրությունը:

Անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել էքսպրեստող կոնստրուկցիայի հավաքման փուլերը: Այդ նկարագրության մեջ պետք է ներառվի կոնստրուկցիայի բաղադրիչների, օրինակ՝ ռեպլիկացիայի օրիջինների (սկզբնակետերի), հակաբիոտիկների նկատմամբ դիմակայունության գեների, ակտիվարարների, էնհանսերների սկզբնաղբյուրը եւ ֆունկցիան, ինչպես նաեւ այն՝ արդյոք սպիտակուցը միաձուլման (քիմերային) արտադրանք է: Անհրաժեշտ է ներկայացնել բաղադրիչների մանրամասն քարտեզը եւ պլազմիդների լիարժեք հաջորդականությունը՝ նշելով կոնստրուկցիան ստեղծելու ընթացքում սեկվենավորված հատվածները եւ այն հատվածները, որոնց հաջորդականությունը վերցվել է գրական տվյալներից: Անհրաժեշտ է

նշել այլ էքսպրեսվող սպիտակուցներ, որոնք կողավորվում են այդ պլազմիդով: ԴՆԹ-ի սեկվենավորման միջոցով անհրաժեշտ է սահմանել թիրախային գենը կողավորող հատվածի նուկլեոտիդային հաջորդականությունը, ինչպես նաև դրա հետ կապված կողահար շրջանները, որոնք ներմուծվել են վեկտոր, այդ թվում՝ լիգավորման կետերի շրջանում:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել էքսպրեսող կոնստրուկցիան ընդունող բջիջ ներմուծելու մեթոդի նկարագրությունը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել էքսպրեսող կոնստրուկցիայի ամպլիֆիկացման համար օգտագործված մեթոդները եւ որպես ապագա պրոդուցենտ բջիջների կլոնի ընտրության չափանիշները:

3.2. Բջիջների բանկերի համակարգը

Ռեկոմբինանտ սպիտակուցների սինթեզի համար անհրաժեշտ է կիրառել միայն պատշաճ կերպով բնութագրված ԲԳԲ եւ ԲԱԲ: Բջիջների բանկը որոշակի պայմաններում պահպանվող, նույն բաղադրությունն ունեցող կոնտեյներների լրակազմ է, որոնցից յուրաքանչյուրը պարունակում է բջիջների նույն պուլից ընտրված մեկ բաժին: ԲԳԲ-ն սովորաբար ստանում են բջիջների ընտրված կլոնից, որը պարունակում է էքսպրեսող կոնստրուկցիա: ԲԱԲ-ն ստանում են մեկ կամ մի քանի ԲԳԲ կոնտեյներներից ստացված բջիջներ կուլտիվացնելու միջոցով: Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել բջիջների գծի ստացման եւ բջիջների բանկի ձեւավորման գործընթացը, այդ թվում՝ կուլտիվացնելիս կիրառվող մեթոդները եւ ռեագենտները, բջիջների *in vitro* տարիքը եւ պահպանման պայմանները: Բջիջների բոլոր բանկերում պետք է որոշվի այն նշանակալի գենոտիպային եւ ֆենոտիպային մարկերների առկայությունը, որոնք կարող են ներառել ռեկոմբինանտ սպիտակուցի էքսպրեսիա եւ էքսպրեսող կոնստրուկցիայի առկայություն:

ԲԳԲ-ում էքսպրեստող կոնստրուկցիան պետք է անալիզի ենթարկել փորձարկումների՝ ստորել ներկայացված հաջորդականության համաձայն: Եթե ԲԳԲ-ի համար նման անալիզ հնարավոր չէ կատարել, ապա այն պետք է կատարել աշխատանքային բանկերից յուրաքանչյուրի համար:

Էքսպրեստող կոնստրուկցիայի օրինակների թիվը որոշելու, դրանում ինսերցիաներն ու դելեցիաները հայտնաբերելու, ինչպես նաև ինտեգրման հատվածների թիվը որոշելու համար անհրաժեշտ է կիրառել ռեստրիկցիոն էնդոնուկլեազի օգտագործմամբ քարտեզավորում կամ այլ համապատասխան մեթոդներ: Արտաքրոմոսոմային էքսպրեստող համակարգի համար անհրաժեշտ է որոշել էքսպրեստող կոնստրուկցիան պահող ընդունող բջիջների տոկոսը:

Անհրաժեշտ է հաստատել (վերիֆիկացնել) էքսպրեստող կոնստրուկցիայի՝ ռեկոմբինանտ սպիտակուցը կոդավորող հաջորդականության ճիշտ լինելը: Արտաքրոմոսոմային էքսպրեստող համակարգերի դեպքում պետք է մեկուսացնել էքսպրեստող կոնստրուկցիան եւ վերիֆիկացնել սպիտակուցը կոդավորող նուկլեոտիդային հաջորդականությունը՝ առանց հետագա կլոնավորում կատարելու: Սպիտակուցը կոդավորող նուկլեոտիդային հաջորդականության էքսպրեստող կոնստրուկցիան քրոմոսոմների պատճեններով բջիջների համար անհրաժեշտ է հաստատել կրկնակի կլոնավորման եւ քրոմոսոմների պատճենների սեկվենավորման միջոցով: Որպես այլընտրանքային տարբերակ՝ սպիտակուցը կոդավորող նուկլեոտիդային հաջորդականությունը կարելի է վերիֆիկացնել կԴՆԹ-ի կլոնների պուլի կամ պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի օգնությամբ ամպլիֆիկացված նյութի սեկվենավորման միջոցով: Կոդավորող հաջորդականությունը պետք է լինի նույնական այն հաջորդականությանը (օգտագործվող մեթոդիկայի հայտնաբերման սահմանի շրջանակներում), որը պահանջվում է սույն գլխի 3.1 ենթաբաժնում նկարագրված էքսպրեստող կոնստրուկցիայի համար, բացի այդ, այն պետք է համապատասխանի սպիտակուցի ակնկալվող ամինաթթվային հաջորդականությանը:

3.3. Բջիջների՝ արտադրության համար սահմանային in vitro տարիքը

Բջիջների՝ արտադրության համար սահմանային in vitro տարիքը անհրաժեշտ է սահմանել պրոդուցենտ բջիջների կուլտիվացման ժամանակ ստացված տվյալների հիման վրա՝ մինչև բջիջների առաջարկվող in vitro տարիքը կամ ավելի մեծ ժամանակահատվածում՝ փորձարդյունաբերական կամ արդյունաբերական արտադրության շրջանակներում: Որպես կանոն, պրոդուցենտ բջիջներ ստանում են՝ կուլտիվացնելով ԲԱԲ-ից բջիջներ, այդ դեպքում պրոդուցենտ բջիջների պատրաստման համար ԲԳԲ-ն պետք է կիրառել միայն պատշաճ հիմնավորման դեպքում:

ԲԳԲ-ում պրոդուցենտ բջիջների էքսպրեսող կոնստրուկցիան անհրաժեշտ է վերլուծել մեկ անգամ (սույն գլխի 3.2 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Սպիտակուցը կոդավորող էքսպրեսող կոնստրուկցիայի հաջորդականությունը պրոդուցենտ բջիջներում հնարավոր է ստուգել նուկլեինաթթուների անալիզի կամ պատրաստի սպիտակուցային պատրաստուկի անալիզի միջոցով: Բջիջների՝ արտադրության համար նախօրոք սահմանված սահմանային in vitro տարիքը կարելի է ավելացնել՝ հենվելով միայն մինչև բջիջների սահմանային in vitro տարիքը կուլտիվացված բջիջներից ստացված տվյալների վրա, որը հավասար է կամ գերազանցում է բջիջների նոր սահմանային in vitro տարիքը:

4. Եզրակացությունը

Էքսպրեսող կոնստրուկցիայի եւ պատրաստի մաքրված սպիտակուցի բնութագրերի սահմանումը ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով արտադրված պատրաստուկի արտադրության հաստատունության ապահովման կարևոր փուլն է: Նուկլեինաթթուների եւ պատրաստի մաքրված սպիտակուցի անալիզի արդյունքներով ստացված վերլուծական տվյալների գնահատումն անհրաժեշտ է ռեկոմբինանտ սպիտակուցային պատրաստուկների պատշաճ որակն 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 բջիջների գծի շտամը:

Դրանք պետք է ներառեն ռեկոմբինանտ սպիտակուցի էքսպրեսիան կամ էքսպրեսիոն կոնստրուկցիայի առկայությունը,

բջիջների in vitro տարիք՝ ԲԳԲ-ով կոնտեյներների հալեցման պահից սկսած մինչև արտադրական տարայում պատրաստուկի հավաքումն ընկած ժամանակահատվածը, որը չափվում է կուլտիվացման ժամանակի շարունակականությամբ, բջիջների պոպուլյացիայի կրկնապատկման աստիճանով կամ ենթակուլտիվացման ժամանակ բջիջների պասսաժների թվով՝ կուլտուրաների նոսրացման որոշակի գործընթացի օգնությամբ,

փորձաարդյունաբերական արտադրություն՝ ռեկոմբինանտ սպիտակուցի ստացում տեխնոլոգիական այն գործընթացների միջոցով, որոնք ամբողջությամբ կրկնում կամ նմանակում են լիամասշտաբ արդյունաբերական արտադրությունը: Բջիջների կուլտիվացման, արտադրանքի հավաքման եւ դրա մաքրման մեթոդները պետք է լինեն նույնական՝ բացառությամբ արտադրության մասշտաբի,

ինտեգրման սայտ՝ հատված, որտեղ բջջի գենոմում տեղակայվում են էքսպրեսող կոնստրուկցիայի մեկ կամ մի քանի պատճեններ,

կոդահար հսկողության գոտիներ՝ չկոդավորող նուկլեոտիդային հաջորդականություններ, որոնք կցված են արտադրանքը կոդավորող նուկլեինաթթվի նուկլեոտիդների հաջորդականության 5'- եւ 3' վերջերին: Կոդահար հսկողության գոտիները պարունակում են կարելուր տարրեր, որոնք ազդում են կոդավորող հաջորդականության տրանսկրիպցիայի, տրանսլյացիայի կամ կայունության վրա: Այդ հատվածները ներառում են, օրինակ՝ պրոմոտորներ, էնհանսերներ եւ սպլայսինգային հաջորդականություններ եւ չեն պարունակում ռեպլիկացիայի օրիջիններ ու հակաբիոտիկների նկատմամբ կայուն գեներ,

Էքսպրեստող կոնստրուկցիա՝ էքսպրեստող վեկտոր, որը պարունակում է ռեկոմբինանտ սպիտակուցը կողավորող հաջորդականություն եւ դրա էքսպրեսիայի համար անհրաժեշտ տարրեր:

Գլուխ 5.3. Կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացված դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական գնահատումը (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 ճիշտ լինելը եւ այդ դեղապատրաստուկների գրանցման հնարավորությունը հաստատելու համար:

Անվտանգության նախակլինիկական գնահատման հիմնական խնդիրները՝

մարդուն ներմուծելիս դեղապատրաստուկի սկզբնական անվտանգ դեղաչափի եւ դեղաչափը հետազայում ավելացնելու սխեմայի որոշում,

պոտենցիալ թիրախ օրգանների հայտնաբերում, որոնց մասով ի հայտ է գալիս պատրաստուկի թունավոր ազդեցություն, եւ թունավորության դրս եւորումների դարձելիության սահմանում,

դեղապատրաստուկի անվտանգության պարամետրերի որոշում՝ կլինիկական հետազոտության ընթացքում դրանց հետագա դիտանցման համար:

Սույն գլխում ներկայացված պահանջների պահպանումն անհրաժեշտ է դեղապատրաստուկների կենսաբանական մշակմանն ուղեկցող անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների որակը բարելավելու, անցկացումը համաձայնեցնելու եւ արդյունքները գնահատելու համար:

1.2. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխի դրույթներում ներկայացվում է կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացված դեղապատրաստուկների անվտանգության նախակլինիկական գնահատման բազային մոդելների նկարագրությունը: Այդ մեթոդները կիրառելի են տարբեր էքսպրեսող համակարգերի օգնությամբ բնութագրված այնպիսի բջիջներից ստացված պատրաստուկների համար, որոնց շարքին են դասվում բակտերիալ եւ խմորասնկային բջիջները, միջատների, բույսերի եւ կաթնասունների բջիջները: Ենթադրվող կիրառության ցուցումները կարող են ներառել *in vivo* ախտորոշում, բուժում եւ կանխարգելում: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերը սպիտակուցներ, պեպտիդներ, դրանց ածանցյալներ եւ այնպիսի պատրաստուկներ են, որոնց բաղադրության մեջ դրանք մտնում են: Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերը կարող են անջատվել բջիջների կուլտուրաներից կամ կարող են ստացվել ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ, ներառյալ՝ տրանսգենային բույսերի եւ կենդանիների օգնությամբ արտադրությունը: Դրանց թվին պատկանում են ցիտոկինները, պլազմինոգենի ակտիվացնողները, արյան պլազմայի ռեկոմբինանտ գործոնները, աճի գործոնները, հիբրիդ սպիտակուցները (ֆյուժն սպիտակուցներ, քիմերային սպիտակուցներ), ֆերմենտները, ռեցեպտորները, հորմոնները եւ մոնոկլոնային հակամարմինները:

Սույն գլխի պահանջները, որոնք կիրառելի են նաեւ ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայի օգտագործմամբ ստացված պատվաստանյութերի, քիմիական եղանակով սինթեզված պեպտիդների, պլազմայից ստացված պատրաստուկների, մարդու հյուսվածքներից անջատված էնդոգեն սպիտակուցների, օլիգոնուկլեոտիդների հիմքով դեղապատրաստուկների համար:

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

2. Հետազոտվող նյութի վերաբերյալ մասնագիրը

Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների կիրառման անվտանգության հետ կապված ռիսկը կարող է պայմանավորված լինեն դրանցում խառնուկների կամ կոնտամինանտների առկայությամբ: Առավել նախընտրելի է մաքրման գործընթացի միջոցով հեռացնել խառնուկները կամ կոնտամինանտները, քան դրանց անվտանգությունը գնահատելու համար հենվել նախակլինիկական հետազոտությունների վրա: Ամեն դեպքում անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունները պատշաճ պլանավորելու համար անհրաժեշտ է միշտ բազմակողմանի բնութագրել դեղապատրաստուկի հատկությունները:

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

Որպես կանոն, դեղաբանական եւ թունաբանական նախակլինիկական հետազոտությունների ժամանակ ուսումնասիրված պատրաստուկը պետք է համադրելի լինի այն պատրաստուկի հետ, որն առաջարկվում է սկզբնական կլինիկական հետազոտությունների համար: Այնուամենայնիվ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ հետազոտության ծրագրերի իրականացման ընթացքում կարող են տեղի ունենալ արտադրական գործընթացի փոփոխություններ, որոնք ուղղված են պատրաստուկի որակի եւ դրա արտադրության գործընթացի բարելավմանը: Կենդանիների վրա կատարված փորձարարական հետազոտություններից ստացված տվյալները մարդու վրա արտարկելու դեպքում անհրաժեշտ է դիտարկել արտադրության տեխնոլոգիայում կատարված փոփոխությունների հնարավոր ներգործությունը պատրաստուկի հատկությունների վրա եւ գնահատել նման փոփոխությունների պոտենցիալ նշանակությունը, այդ թվում՝ պատրաստուկի ակտիվ նյութի սպիտակուցի հետտրանսլյացիոն ձեւափոխությունների նշանակալիությունը:

Եթե մշակման ծրագրի ընթացքում ներմուծվում է նոր արտադրական գործընթաց, ապա ձեւափոխվում է ընթացիկ արտադրական գործընթացը, կամ տեղի են ունենում են դեղապատրաստուկի կամ դրա բաղադրության այլ նշանակալի փոփոխություններ, այդ դեպքում անհրաժեշտ է հաստատել հետազոտվող այն դեղապատրաստուկի բնութագրերի համադրելիությունը, որն ստացվել է դրա տեխնոլոգիական գործընթացը փոփոխելուց առաջ եւ հետո: Համադրելիությունը կարող է սահմանվել կենսաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների համեմատական գնահատման արդյունքներով (այսինքն՝ իսկության, մաքրության, կայունության եւ ակտիվության որոշման միջոցով): Առանձին դեպքերում կարող են պահանջվել լրացուցիչ հետազոտություններ (այսինքն՝ դեղակլինետիկ պարամետրերի, դեղադինամիկ հատկությունների եւ (կամ) անվտանգության հետազոտություններ): Պատրաստուկների համադրելիության գնահատման համար անհրաժեշտ է ներկայացնել կիրառվող մոտեցման գիտական հիմնավորումը: Արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս պատրաստուկների համադրելիության գնահատման մասին տեղեկատվությունը ներկայացված է սույն կանոնների 9.1-9.2 գլուխներում:

3. Անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունները

3.1. Ընդհանուր սկզբունքներ

Անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների նպատակն այն պատրաստուկի դեղաբանական եւ թունաբանական ազդեցությունները որոշելն է, որը գնահատվում է ամբողջ կլինիկական մշակման ընթացքում եւ ոչ միայն մարդու մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունների մեկնարկին նախորդող փուլում: Նման բնութագրման համար կարող են պահանջվել թե՛ *in vivo* եւ թե՛ *in vitro* հետազոտություններ: Ընդ որում, կենսաբանական դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք կառուցվածքային եւ դեղաբանական առումով համադրելի են կլինիկական գործունեության մեջ արդեն լայն կիրառություն ունեցող պատրաստուկի հետ, թունավորության հետազոտությունները կարող են պակաս ծավալուն լինել:

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

կենդանիների այնպիսի համապատասխան (ռելեւանտ) տեսակների ընտրությունը, որոնք առավել զգայուն են դեղաբանական եւ թունաբանական ազդեցության առումով,

փորձարարական կենդանիների տարիքը,

կենդանիների ֆիզիոլոգիական վիճակը,

դեղապատրաստուկի ներմուծման եղանակը, այդ թվում՝ դեղաչափի հաշվարկը, ներմուծման ուղին եւ դրավորման ռեժիմը,

հետազոտվող նյութի կայունությունը հետազոտության պայմաններում: Թունաբանական հետազոտությունները պետք է անցկացվեն Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոնների պահանջներին համապատասխան: Առանձին հետազոտությունները, որոնք պահանջում են սպեցիֆիկ թեստ-համակարգերի կիրառում, որոնք հաճախ անհրաժեշտ են կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների

հետազոտության ժամանակ, մասամբ կարող են չհամապատասխանել Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոնների պահանջներին: Այս դեպքերում անհրաժեշտ է նշել անհամապատասխանության ոլորտները եւ գնահատել անվտանգության ընդհանուր գնահատման առումով դրանց նշանակալիության աստիճանը: Առանձին դեպքերում Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ լաբորատոր գործունեության կանոնների պահանջներին թունավորության հետազոտությունների լիակատար համապատասխանության բացակայությունը կլինիկական հետազոտության անցկացման եւ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի գրանցման անցնելու համար լուրջ խոչընդոտ չէ:

Դեղապատրաստուկների թունավորության հետազոտման համար օգտագործվող ավանդական մոտեցումները կարող են ոչ լիարժեքորեն համապատասխանել կենսաբանական դեղապատրաստուկների համար: Դրա պատճառը կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների կառուցվածքային եւ կենսաբանական հատկությունների յուրահատկությունն ու բազմազանությունն է, մասնավորապես՝ տեսակի սպեցիֆիկությունը, իմունոգենությունը եւ անկանխատեսելի պլեյոտրոպ ազդեցությունները:

3.2. Կենսաբանական ակտիվությունը (դեղադինամիկան)

In vitro փորձարկումների օգտագործմամբ թույլատրվում է գնահատել կենսաբանական ակտիվությունը՝ նպատակ ունենալով սահմանել դեղապատրաստուկի կլինիկորեն նշանակալի ազդեցությունները: Հնարավոր է օգտագործել բջիջների գծերը եւ (կամ) բջիջների առաջնային կուլտուրաները՝ բջիջների ֆենոտիպի եւ դրանց պրոլիֆերացիայի վրա պատրաստուկի անմիջական ազդեցությունը գնահատելու համար: Բազմաթիվ կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների տեսակի սպեցիֆիկության հետ եւանքով դրանց թունավորությունը ուսումնասիրելու համար անհրաժեշտ է ընտրել կենդանիների համապատասխան տեսակներ: In vivo փորձերում

ակտիվության կանխատեսման, ինչպես նաև տարբեր տեսակի կենդանիների, ինչպես նաև մարդու հարաբերական զգայունության քանակական գնահատման համար տվյալ կենսաբանական դեղապատրաստուկի մասով կարող են օգտագործվել *in vitro* փորձեր կաթնասունների բջիջներից ստացված բջիջների գծերի վրա: Նման հետազոտությունների նպատակը կարող է լինել, օրինակ, ռեցեպտորի հետ կապվելու սպեցիֆիկության եւ աֆինության եւ (կամ) դեղաբանական ազդեցությունների սահմանումը: Բացի այդ, այդ հետազոտությունների արդյունքների հիման վրա կարող են ընտրել կենդանիների համապատասխան տեսակներ, որոնք կօգտագործվեն հետագա *in vivo* դեղաբանական եւ թունաբանական հետազոտություններում: *In vitro* եւ *in vivo* հետազոտությունների ընդհանրացված արդյունքները թույլ են տալիս իրականացնել ստացված փորձարարական տվյալների արտարկում մարդու վրա: Կլինիկական հետազոտություններում դեղապատրաստուկի առաջարկվող կիրառությունը հիմնավորելու համար հաճախ օգտագործվում են *in vivo* հետազոտությունների արդյունքներ, որոնցով գնահատվում է դեղաբանական ակտիվությունը, այդ թվում՝ պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմի սահմանումներ:

Մոնոկլոնային հակամարմինների դեղապատրաստուկները հետազոտելիս անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել դրանց՝ ենթադրվող իմունոլոգիական հատկություններից տարբերվող հատկությունները, մասնավորապես՝ հակաձնային 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 տեսակների (կենդանիների մոդելի) ընտրություն

Կենսաբանական ակտիվության առկայությունը, ինչպես նաև կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացված բազմաթիվ դեղապատրաստուկների տեսակային եւ (կամ) հյուսվածքային սպեցիֆիկությունը հաճախ խոչընդոտում են կենդանիների լայնորեն օգտագործվող տեսակների (օրինակ՝ առնետների եւ շների) վրա թունավորության ստանդարտ հետազոտությունների անցկացմանը: Անվտանգության հետազոտությունների ծրագրերը պետք է ներառեն կենդանիների համապատասխան տեսակների օգտագործում: Համապատասխան է համարվում կենդանու այն տեսակը, որի վրա հետազոտություն անցկացնելիս ուսումնասիրվող նյութը դեղաբանական տեսանկյունից ակտիվ է պատրաստուկի (կամ էպիտոպի, եթե խոսքը մոնոկլոնային հակամարմինների մասին է)՝ ռեցեպտորի հետ փոխազդեցության հաշվին: Կենդանիների համապատասխան տեսակներ որոնելու 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 թունավորության մասին:

Մոնոկլոնային հակամարմինների հետազոտման ընթացքում կենդանիների համապատասխան տեսակներ համարվում են այն տեսակները, որոնց դեպքում էքսպրեսվում է անհրաժեշտ էպիտոպ, եւ որոնց հյուսվածքների դեպքում հնարավոր է ցուցադրել մարդու հյուսվածքների համեմատ խաչաձեւ ռեակտիվության համանման պրոֆիլ: Դա թույլ է տալիս ճիշտ գնահատել էպիտոպի կամ ոչ սպեցիֆիկ խաչաձեւ հյուսվածքային ռեակտիվության հետ պատրաստուկի փոխազդեցությամբ պայմանավորված թունավորությունը: Կենդանիների այն տեսակների օգտագործումը, որոնց շրջանում անհրաժեշտ էպիտոպ չի էքսպրեսվում, կարող է օգտակար լինել թունավորության գնահատման համար այն դեպքում, եթե ցույց է տրվել մարդու հյուսվածքների հետ պատրաստուկի համեմատելի ոչ սպեցիֆիկ ռեակտիվություն:

Անվտանգության գնահատման ծրագիրը, որպես կանոն, պետք է ներառի կենդանիների 2 համապատասխան տեսակների հետազոտություն: Առանձին հիմնավորված դեպքերում բավական է կիրառել կենդանու 1 համապատասխան տեսակ (օրինակ՝ եթե գտնվել է ընդամենը 1 համապատասխան տեսակ կամ եթե կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի կենսաբանական ակտիվությունը լավ է ուսումնասիրվել): Բացի այդ, նույնիսկ այն դեպքերում, երբ թունավորության բնութագրման համար կարճաժամկետ հետազոտություններում անհրաժեշտ է օգտագործել կենդանու 2 տեսակ, ապա թունավորության հետագա երկարաժամկետ հետազոտություններում կարող է բավական լինել կենդանու միայն 1 տեսակի օգտագործումը (օրինակ՝ եթե կարճաժամկետ հետազոտություններում թունավորության պրոֆիլը կենդանիների 2 տեսակի մոտ համադրելի է):

Կենդանիների ոչ համապատասխան տեսակների վրա անցկացված թունավորության հետազոտությունների արդյունքները կարող են շփոթմունք ստեղծել, ուստի խորհուրդ չի տրվում դրանք անցկացնել: Եթե կենդանիների համապատասխան տեսակներ չկան, ապա կարելի է օգտագործել տրանսգենային կենդանիների համապատասխան տեսակներ, որոնց շրջանում էքսպրեսվում են ռեցեպտորներ, որոնք կառուցվածքով նման են մարդու ռեցեպտորներին (հումանիզացված սպիտակուց-ռեցեպտորներ), կամ կարելի է օգտագործել հոմոլոգային սպիտակուցներ: Եթե պատրաստուկի եւ մարդու ռեցեպտորի միջեւ փոխազդեցությունը թողնում է նման ֆիզիոլոգիական ազդեցություն, որը համեմատելի է մարդու մոտ ակնկալվող ազդեցության հետ, ապա տրանսգենային կենդանիների այն մոդելների վրա կատարվող հետազոտությունների ընթացքում ստացված տեղեկատվությունը, որոնց շրջանում էքսպրեսվում է մարդու ռեցեպտորը, համարվում են ամենապատշաճը: Օգտակար տեղեկատվություն կարելի է ստանալ նաեւ հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործմամբ: Ընդ որում, պետք է հաշվի առնել, որ արտադրական գործընթացը, խառնուկների (կոնտամինանտների) պրոֆիլը, դեղակիներտիկան եւ հոմոլոգային ձեւի ու կլինիկական օգտագործման համար նախատեսված՝ հետազոտվող

դեղապատրաստուկի ազդեցության դեղաբանական մեխանիզմները կարող են տարբերվել: Եթե տրանսգենային մոդելների եւ հոմոլոգային սպիտակուցների կիրառությունը հնարավոր չէ, ապա նպատակահարմար է գնահատել պոտենցիալ թունավորության որոշ հայեցակետեր՝ կենդանիների մեկ տեսակի վրա իրականացվող թունավորության սահմանափակ հետազոտությունների շրջանակներում: Օրինակ՝ կարող են անցկացվել թունավորության հետազոտություններ ≤ 14 օր տևողությամբ բազմակի ներմուծման կիրառմամբ, որոնք ներառում են օրգանիզմի առավել կարելուր համակարգերի գործունեության ցուցանիշների գնահատումը (օրինակ՝ սրտանոթային եւ շնչառական համակարգերի):

Պետք է հաշվի առնել մարդու հիվանդություններին նման համարվող հիվանդությունների կենդանի մոդելների մշակման ընթացքում ձեռք բերված առաջընթացը: Հիվանդությունների սպոնտան կամ ինդուկցված զարգացման արդյունքում դրանց թվին պատկանում են կենդանիների մոդելները, գենի (գեների) նոկաուտը, ինչպես նաեւ տրանսգենային կենդանիները: Նման մոդելների օգտագործումը կարող է ապահովել հետագա հետազոտությունների անցկացումը, որոնք սահմանափակվում են ոչ միայն դեղապատրաստուկի դեղաբանական ազդեցության, դրա դեղակինետիկայի ուսուումնասիրությամբ եւ դեղաչափերի ընդգրկույթի սահմանմամբ: Մոդելները կարող են կիրառվել նաեւ անվտանգության հետազոտության համար (օրինակ՝ հիվանդության անցանկալի զարգացումը խթանելու հեռանկարները գնահատելու համար): Երբեմն հիվանդության կենդանի մոդելների վրա անցկացրած հետազոտությունները կարող են սովորական կենդանիների վրա թունավորության հետազոտությունների համար օգտագործվել որպես հարմար այլընտրանք (ինչպես դա նշված է սույն գլխի 1-ին պարզաբանման մեջ): Ընդ որում, անվտանգության հետազոտության համար անհրաժեշտ է ներկայացնել հիվանդության կենդանի մոդելների օգտագործման գիտական հիմնավորում:

3.4. Կենդանիների թիվը եւ սեռը

Պատրաստուկի մեկ դեղաչափի հաշվով օգտագործվող կենդանիների թիվը պետք է բավարար լինի պատրաստուկի թունավոր ազդեցության գնահատման համար: Կենդանիների ընտրանքի փոքր չափը կարող է հանգեցնել նրան, որ թունավորության նշանների դրս եւորման ցածր հաճախակիության հետ եւանքով դրանք չեն հայտնաբերվի՝ անկախ ծանրության աստիճանից: Ընտրանքի ոչ բավարար լինելով պայմանավորված եւ ոչ մարդանման պրիմատների (ՈՄՊ) հետազոտության ժամանակ հաճախ նկատվող սահմանափակումները կարող են մասամբ կոմպենսացվել՝ կենդանիների վիճակի դիտանցման հաճախակիության եւ տեսականության բարձրացմամբ: Որպես կանոն, փորձերի ժամանակ անհրաժեշտ է օգտագործել երկու սեռի կենդանիներ, կամ պետք է ներկայացնել հիմնավորում, եթե նման տվյալներ բացակայում են:

3.5. Ներմուծման եղանակը եւ դեղաչափի ընտրությունը

Դեղապատրաստուկը փորձարարական կենդանիներին ներմուծելու եղանակը եւ հաճախակիությունը պետք է առավելագույնս մոտ լինեն կլինիկական կիրառության համար առաջարկվող պայմաններին: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետազոտվող դեղապատրաստուկի դեղակիներտիկ բնութագրերը եւ դրա կենսամատչելիությունը կենդանիների օգտագործվող տեսակների շրջանում: Բացի այդ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել այն պատրաստուկի ծավալը, որը կարելի է ներմուծել փորձարարական կենդանիներին՝ անվտանգության եւ մարդկայնության սկզբունքներին համապատասխան: Օրինակ, լաբորատոր կենդանիներին պատրաստուկի ներմուծման հաճախակիությունը կարող է ավելացվել՝ պատրաստուկը կլինիկական հետազոտությունների սուբյեկտներին ներմուծելու առաջարկվող ռեժիմի համեմատ: Նման ավելացումը կարող է պայմանավորված լինել հետազոտվող պատրաստուկի ազդող նյութի առավել բարձր կլիրենսը կամ ցածր լուծելիությունը կոմպենսացնելու անհրաժեշտությամբ: Տվյալ դեպքում անհրաժեշտ է սահմանել փորձակենդանու արյան մեջ պատրաստուկի

էքսպոզիցիայի եւ կլինիկական պայմաններում մարդու մոտ պատրաստուկի էքսպոզիցիայի մեծության հարաբերակցությունը: Անհրաժեշտ է նաեւ հաշվի առնել ազդեցության՝ ներմուծվող պատրաստուկի ծավալից, ազդող նյութի կոնցենտրացիայից, բաղադրությունից եւ ներմուծման վայրից կախված լինելը: Որոշ դեպքերում թույլատրվում է փոել ներմուծման եղանակն այն եղանակի համեմատությամբ, որն առաջարկվում է օգտագործել կլինիկական հետազոտություններում: Նման փոփոխության պատճառ կարող են լինել ցածր կենսամատչելիությունն ու այն սահմանափակումները, որոնք պայմանավորված են ներմուծման եղանակով կամ կենդանիների օգտագործվող տեսակների չափերով (ֆիզիոլոգիական առանձնահատկություններով):

«Դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության, այդ թվում՝ թունավոր դեղաչափի եւ առավելագույն ոչ թունավոր դեղաչափի (ԱՌԹԴ, no observed adverse effect level (NOAEL)) մասին տեղեկություններ ստանալու նպատակով անհրաժեշտ է ընտրել հետազոտվող դեղաչափերը: Ցածր կամ աննշան թունավորությամբ դեղապատրաստուկների որոշ դասերի առավելագույն դեղաչափ 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) ազդեցությունները, հետազոտվող հարմար նյութի հասանելիությունը եւ ենթադրվող կլինիկական կիրառությունը: Եթե դեղապատրաստուկն ունի մարդու բջիջների համեմատ կենդանու ընտրված տեսակի բջիջների մասով ցածր աֆինություն կամ ակտիվություն, ապա կարող է պահանջվել առավել բարձր դեղաչափերի հետազոտություն: Մարդու մոտ դեղաչափերի ընդգրկույթի անվտանգության սահմանները, որոնք ենթակա են սահմանման, կարող են փոփոխվել՝ կախված կենսատեխնոլոգիական եղանակով ստացված դեղապատրաստուկի դասից եւ կիրառման ցուցումներից:

3.6. Իմունոգենությունը

Բժշկական կիրառման համար նախատեսված բազմաթիվ դեղապատրաստուկներ, որոնք ստացվել են կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ, կենդանիների մոտ իմունոգեն են: Հետեւաբար պատրաստուկի ներմուծմամբ պայմանավորված հակամարմինների կոնցենտրացիան անհրաժեշտ է որոշել թունավորության հետազոտություններ 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 հակամարմինների արտադրում, ինդուկցված հակամարմինների հատկությունները (չեզոքացնող ակտիվությունը կամ նման ակտիվության բացակայությունը)): Անհրաժեշտ է սահմանել հակամարմինների արտադրման եւ հետազոտվող պատրաստուկի դեղաբանական եւ (կամ) թունավոր հատկությունների ցանկացած փոփոխության միջեւ համահարաբերակցությունը՝ հակամարմինը հայտնաբերելու պահին: Մասնավորապես, հետազոտության արդյունքները մեկնաբանելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հակամարմինների առաջացման ազդեցությունը պատրաստուկի դեղակիներտիկ (դեղադինամիկ) պարամետրերի, զարգացման հաճախակիության եւ (կամ) անցանկալի երեւոյթների դրսեւորման ծանրության, կոմպլեմենտի ակտիվացման, նոր թունավոր էֆեկտների առաջացման վրա: Անհրաժեշտ է նաեւ գնահատել ախտաբանական այն փոփոխությունների դրսեւորման հնարավորությունը, որոնք պայմանավորված են հյուսվածքներում իմունային կոմպլեքսների առաջացմամբ եւ նստվածք տալով:

Հակամարմինների հայտնաբերումը չպետք է միակ հիմնավորումը լինի անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունները վաղաժամ դադարեցնելու կամ դրանց տեւողությունը փոխելու համար՝ բացառությամբ այն

դեպքերի, երբ իմունային արձագանքի զարգացումը կենդանիների զգալի մասի շրջանում կենսաբանական դեղապատրաստուկի թողած դեղաբանական է (կամ) թունավոր ազդեցության չեզոքացման պատճառ է: Հիմնական դեպքերում կենդանիների շրջանում (ինչպես նաև մարդու մոտ) կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի նկատմամբ իմունային արձագանքը տարբեր է լինում: Եթե բոլոր այդ հարցերը չեն ազդում անվտանգության հետազոտության ժամանակ ստացված տվյալների մեկնաբանության վրա, ապա կարելի է կար եւոր նշանակություն չտալ փորձարարական կենդանիների շրջանում իմունիտետի հումորալ ռեակցիայի զարգացմանը:

Կենդանիների շրջանում հակամարմինների առաջացման ինդուկցիան թույլ չի տալիս կանխատեսել իմունային արձագանքի զարգացումը պատրաստուկի կլինիկական կիրառության ժամանակ: Մարդու մոտ կարող են ձեւավորվել հումանիզացված սպիտակուցների շրջանառվող հակամարմիններ, ընդ որում, նման հակամարմինների առկայությամբ թերապեւտիկ ազդեցությունը հաճախ պահպանվում է: Մարդու մոտ ռեկոմբինանտ սպիտակուցի ներմուծման արդյունքում առաջացած ծանր անաֆիլակտիկ ռեակցիայի զարգացման հաճախակիությունը մեծ չէ: Սրա հետ կապված՝ ծովախոզուկների մոտ անաֆիլակտիկ ռեակցիաների թեստերի արդյունքները, որոնք, որպես կանոն, դրական են սպիտակուցային պատրաստուկների դեպքում, սովորաբար թույլ չեն տալիս կանխատեսել ռեակցիան մարդու մոտ: Սրա հետ կապված՝ նման հետազոտությունները պակաս հետաքրքրական են պատրաստուկի տվյալ տիպի ստանդարտ ուսումնասիրության համար:

4. Մասնավոր պահանջները

4.1. Դեղաբանական անվտանգությունը

Անհրաժեշտ է հետազոտել անցանկալի այն ռեակցիաների ընթացքի պոտենցիալ ռիսկը, որոնք պայմանավորված են կենդանիների համապատասխան մոդելների նկատմամբ պատրաստուկի անցանկալի դեղաբանական

ակտիվությամբ: Անհրաժեշտության դեպքում նման ակտիվության հսկողությունը հարկավոր է ներառել թունավորության հետազոտությունների եւ (կամ) կլինիկական հետազոտությունների ծրագրում: Դեղաբանական անվտանգության հետազոտությունների ընթացքում սովորաբար որոշում են պատրաստուկի պոտենցիալ թունավորության ֆունկցիոնալ ինդեքսները: Նշված ֆունկցիոնալ ինդեքսները կարող են ուսումնասիրվել առանձին հետազոտությունների շրջանակներում կամ ներառվել թունաբանական հետազոտություններում: Դեղաբանական անվտանգության հետազոտության նպատակը պետք է լինի օրգանիզմի հիմնական ֆիզիոլոգիական համակարգերի (այդ թվում՝ սրտանոթային, շնչառական, արտաթորման, կենտրոնական նյարդային համակարգի) կենսական ֆունկցիաների վրա դեղապատրաստուկի ազդեցության հայտնաբերումը: Բացի այդ, հետազոտության ընթացքում կենդանիների փոխարեն կարող են օգտագործվել մեկուսացված օրգաններ կամ այլ թեստ-համակարգեր՝ առանց ինտակտ կենդանիների ներգրավելու: Նման հետազոտությունները թույլ են տալիս բացատրել օրգանոսպեցիֆիկ թունավորության առաջացումը, այնուամենայնիվ, անհրաժեշտ է զգուշությամբ մոտենալ նման արդյունքների մեկնաբանմանը՝ հաշվի առնելով մարդու մոտ պատրաստուկի կիրառության ցուցումները եւ առանձնահատկությունները:

4.2. Էքսպոզիցիայի գնահատումը

4.2.1. Դեղակինետիկական եւ տոքսիկոկինետիկական

Գոյություն չունի կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների դեղակինետիկ հետազոտությունների անցկացման միասնական սխեմա: Տեղեկատվությամբ հարուստ համարվում են դեղապատրաստուկի մեկանգամյա կամ բազմակի ներմուծմամբ դեղաբանական հետազոտությունները, տոքսիկոկինետիկ հետազոտությունները, կենդանիների ռել էւանտ 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 դեղակինետիկ պարամետրերի տարբերությունները կենդանիների տարբեր տեսակների մոտ կարող են զգալի նշանակություն ունենալ արդյունքների կանխատեսման համար, երբ հետազոտությունները կատարվում են կենդանիների վրա եւ «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության կորի գնահատման համար՝ թունավորության հետազոտման ժամանակ: Էլիմինացիայի իմունամիջնորդավորված մեխանիզմների հետեւանքով դեղակինետիկ պրոֆիլի փոփոխությունները կարող են ազդել կինետիկ պրոֆիլների եւ թունավորության հետազոտությունների արդյունքների մեկնաբանման վրա: Որոշ դեղապատրաստուկների դեպքում (օրինակ՝ ցիտոկինների դեպքում) կարող է բնորոշ լինել ֆարմակոդինամիկ ազդեցությունների դրս եւորման զգալի դանդաղեցում՝ դեղակինետիկ բնութագրերի առնչությամբ: Բացի այդ, հնարավոր է երկարաձգվել ֆարմակոդինամիկ ազդեցության երկարաձգում՝ պլազմայում ազդող նյութի պարունակության համեմատությամբ:

Դեղակինետիկ հետազոտություններն անհրաժեշտ է հնարավորության սահմաններում անցկացնել այն դեղապատրաստուկների օգտագործմամբ, որոնք ներկայացուցչական են թունաբանական հետազոտությունների եւ կլինիկական կիրառության համար նախատեսված պատրաստուկների համեմատ: Դրանց դոզավորման եղանակը եւ հաճախակիությունը պետք է առավելագույնս մոտ լինեն դոզավորման այն եղանակին եւ հաճախակիությանը, որոնք համապատասխանում է պլանավորվող կլինիկական հետազոտություններին: Աբսորբման պրոֆիլը կարող է կախված լինել ներմուծվող պատրաստուկի բաղադրությունից, կոնցենտրացիայից, ներմուծման հատվածից եւ (կամ) ծավալից: Թունավորության հետազոտություններ անցկացնելիս հնարավորության դեպքում անհրաժեշտ է կատարել համակարգային էքսպոզիցիայի դիտանցում:

Ռադիոակտիվ նշանով սպիտակուցների օգտագործման դեպքում կարելու է ապացուցել, որ ռադիոնշանով նյութը, որն օգտագործվում է հետազոտության ժամանակ, պահպանում է ակտիվությունը եւ կենսաբանական հատկությունները,

որոնք համարժեք են նշան չունեցող նյութի ակտիվությանը եւ կենսաբանական հատկություններին: Հյուսվածքներում ռադիոակտիվության մեծությունը եւ (կամ) ատոտոռադիոգրաֆիայի տվյալները ռադիոակտիվ նշանով սպիտակուցների օգտագործման դեպքում դժվար է լինում մեկնաբանել՝ հաշվի առնելով սպիտակուցի արագ in vivo մետոբոլիզմը կամ սպիտակուցի հետ ռադիոակտիվ նշանի կապի անկայունությունը: Այն հետազոտությունների արդյունքները, որոնց դեպքում ռադիոակտիվ նշանը ներմուծվում է սպեցիֆիկ ամինաթթուներում, անհրաժեշտ է զգուշությամբ մեկնաբանել: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել սպեցիֆիկ ամինաթթուներում ներկառուցված ռադիոակտիվ նշանից ձերբազատելու հնարավորությունը եւ դրա ներառումն ամինաթթուների մեջ, որոնք մասնակցում են հետազոտվող դեղապատրաստուկի հետ առնչություն չունեցող սպիտակուցների եւ պեպտիդների սինթեզում:

Անհրաժեշտ է ունենալ սկզբնական տեղեկություններ հետազոտվող դեղապատրաստուկի արտորբման, բաշխման եւ կլիրենսի առանձնահատկությունների մասին կենդանիների ռել եւանտ տեսակների մոտ մինչեւ կլինիկական հետազոտությունն սկսելը՝ նպատակ ունենալով կանխատեսել պատրաստուկի թերապեւտիկ ազդեցության ընդգրկունությունը (դեղաչափերի անվտանգ ընդգրկույթը)՝ հաշվի առնելով էքսպոզիցիան 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 վալիդացված մեթոդիկա: Օրինակ, հավաստի տեղեկատվություն կարելի է ստանալ պրեցիպիտատում (ռադիոակտիվ նշանով սպիտակուց՝ նստեցված տրիքլորքացախաթթվով) ռադիոակտիվության քանակական որոշման մեթոդով: Միեւնույն ժամանակ, առավել նախընտրելի է համարվում անալիզի ենթարկվող նյութի քանակական որոշման սպեցիֆիկ մեթոդը: Լավագույն լուծումը քանակական որոշման միեւնույն մեթոդները

կիրառելն է ինչպես կենդանիների վրա հետազոտություններ կատարելիս, այնպես էլ մարդու մասնակցությամբ հետազոտությունների ժամանակ: Անհրաժեշտ է որոշել պլազմայի կապող սպիտակուցների եւ (կամ) արյան պլազմայում (շիճուկ) հակամարմինների պոտենցիալ ազդեցությունը հետազոտվող նյութի քանակական որոշման արդյունքների վրա:

4.2.3. Մետաբոլիզմ

Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների 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 ազդող նյութերը ստացվել են քիմիական սինթեզի եղանակով:

Դեղադինամիկ ազդեցության բնույթը հասկանալու համար անհրաժեշտ են տեղեկություններ՝ կենսաբանական լուծույթներում կենսաբանական դեղապատրաստուկների վարքագծի վերաբերյալ (օրինակ՝ պլազմայում, շիճուկում, ողնուղեղային հեղուկում), ինչպես նաեւ սպիտակուցների հետ կապի հնարավոր ներգործության մասին:

4.3. Թունավորության հետազոտությունները մեկանգամյա

ներմուծման դեպքում:

Մեկանգամյա ներմուծման դեպքում թունավորության հետազոտությունների արդյունքներով կարելի է օգտակար տեղեկություններ ստանալ դեղաչափից համակարգային եւ (կամ) տեղային թունավորության կախվածության մասին: Այդ տվյալները կարող են օգտագործվել դեղաչափի ընտրության համար թունավորությունը հետազոտելիս բազմակի ներմուծման դեպքում: «Դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության մասին տեղեկություններ

կարելի է ստանալ մեկանգամյա ներմուծման դեպքում թունավորության հետազոտություններ իրականացնելիս, որոնք դեղաբանական ակտիվության կամ արդյունավետության հետազոտությունների ծրագրի մաս են՝ կենդանական մոդելների օգտագործմամբ: Անհրաժեշտ է դիտարկել դեղաբանական հետազոտությունների տվյալ ծրագրում դեղապատրաստուկի անվտանգության ցուցանիշների գնահատման հնարավորությունը:

4.4. Թունավորության հետազոտությունները՝ բազմակի ներմուծման դեպքում

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 մոտ լինեն առաջարկվող կլինիկական կիրառությանը կամ ներգործությանը: Հնարավորության դեպքում հետազոտության տվյալները պետք է ներառեն տոքսիկոկինետիկայի ուսումնասիրություն:

Որպես կանոն, հետազոտության դիզայնով պետք է նախատեսվի հետագա հսկողության ժամանակահատվածը, երբ դեղապատրաստուկն այլեւս չի ներմուծվում: Դա անհրաժեշտ է, որպեսզի հայտնաբերվի ազդեցության դարձելիությունը, դեղաբանական եւ (կամ) թունավոր ազդեցությունների պոտենցիալ ուժգնացումը կամ ձգձգված պոտենցիալ թունավոր ազդեցությունները: Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք թողնում են երկարատեւ դեղաբանական եւ (կամ) թունավոր ազդեցություն, վերականգնման շրջանում կենդանիների խմբերը պետք է գտնվեն հսկողության տակ այնքան ժամանակ, մինչեւ չապացուցվի ազդեցության դարձելիությունը: Թունավորության հետազոտությունների տեւողությունը բազմակի ներմուծման դեպքում պետք է կախված լինի կլինիկական կիրառության ենթադրվող տեւողությունից եւ կիրառության ցուցումներից: Կենսատեխնոլոգիական

դեղապատրաստուկների մեծ մասի դեպքում կենդանիներին դրանց ներմուծման տեղողությունը, որպես կանոն, կազմում է 1-3 ամիս: Կարճաժամկետ կիրառության համար նախատեսված պատրաստուկների դեպքում (օրինակ՝ 7 օրից ոչ ավելի), ինչպես նաև սուր, կյանքին սպառնացող հիվանդությունների բուժման համար բավարար է համարվում բազմակի ներմուծման դեպքում 2 շաբաթ տեղողությամբ թունավորության հետազոտությունների անցկացումը: Որպես կանոն, այդ ժամանակը բավարար է՝ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման հնարավորությունը եւ դեղապատրաստուկի գրանցումը հիմնավորելու համար: Կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք նախատեսված են խրոնիկ հիվանդությունների բուժման համար եւ կիրառվում են երկար ժամանակ, բավարար է համարվում 6 ամիս տեղողությամբ հետազոտությունների անցկացումը: Այնուամենայնիվ, որոշ դեպքերում հնարավոր է անցկացնել առավել կարճ կամ առավել երկար հետազոտություններ՝ նպատակ ունենալով դրանց արդյունքները ներառել գրանցման դոսյեում: Տեւական ընդունման համար նախատեսված կենսաբանական դեղապատրաստուկների թունավորության երկարատեւ հետազոտությունների տեղողությունը պետք է գիտականորեն հիմնավորված լինի:

4.5. Իմունոտոքսիկության հետազոտությունները

Իմունոտոքսիկության գնահատման կողմերից մեկը պոտենցիալ իմունոզենության գնահատումն է (սույն գլխի 3.6 ենթաբաժնին համապատասխան): 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 վկայել օրգանիզմի իմունային համակարգի խթանման մասին՝ ի պատասխան պատրաստուկի ներմուծման: Այնուամենայնիվ, անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ ներարկման ժամանակ սովորական վնասվածքը

եւ (կամ) դեղապատրաստուկի բաղադրության մեջ մտնող նյութերով պայմանավորված թունավոր ազդեցությունները կարող են ներարկման հատվածում հանգեցնել թունավոր փոփոխությունների: Բացի այդ, հնարավոր է հակաձնի էքսպերսիայի փոփոխություն թիրախ բջիջների մեմբրանի վրա, որը կարող է նշանակություն ունենալ աուտոիմունային արձագանքի ընթացքի 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 բովանդակային պլանը եւ դրավորման ռեժիմը կարող են փոփոխվել՝ կախված տեսակի սպեցիֆիկությունից, իմունոգենությունից, կենսաբանական ակտիվությամբ եւ (կամ) կոնկրետ դեղապատրաստուկի կիսով չափ դուրսբերման երկար ժամանակահատվածով պայմանավորված գործոններից: Օրինակ՝ պոտենցիալ օնտոգենետիկ իմունոտոքսիկության առկայության կասկածները, որոնք կարող են առկա լինել տ եւական իմունոլոգիական ազդեցությամբ որոշակի մոնոկլոնային հակամարմինների առնչությամբ, կարող են հաշվի առնվել հետազոտության դիզայնի փոփոխությամբ այն բանի համար, որ գնահատվի նորաձնի իմունոլոգիական վիճակը:

4.7. Գենոտոքսիկության հետազոտություններ

Դեղապատրաստուկների նկատմամբ ստանդարտ եղանակով անցկացվող գենոտոքսիկության հետազոտությունների ընդգրկույթը եւ տեսակները, որոնց ազդող 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 պարագրաֆի 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 գնահատում քաղցկեղածնությունն այնպիսի մեթոդների օգտագործմամբ, որոնք սպեցիֆիկ են պատրաստուկը սահմանելու համար: Դա կախված է պատրաստուկի կլինիկական կիրառության ենթադրվող

տեղությունից, պացիենտների պոպուլյացիայի եւ (կամ) դրա կենսաբանական ակտիվությունից (օրինակ՝ աճի գործոնները, իմունոդեպրեսանտները, եւ այլն): Եթե 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 պոպուլյացիայի 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 ներմուծմամբ թունավորության 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 լինել դեղաչափի ընտրության հարցում: Համապատասխան դեղաչափերի սահմանման նկատմամբ գիտականորեն հիմնավորված մոտեցումը պետք է հիմնված լինի դեղակլինետիկ եւ դեղադինամիկ վերջնակետերի համալիր

վերլուծության վրա՝ հաշվի առնելով ռեցեպտորների համեմատական բնութագիրը եւ մարդու մոտ ենթադրվող էքսպոզիցիան: Ընտրված դեղաչափումը 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 թունավորության հետազոտությունների շրջանակում՝ մեկանգամյա եւ բազմակի ներմուծման դեպքում: Այդ ձևով բացառվում է տեղային տանելիության գնահատման առնչությամբ առանձին հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը:

Պարզաբանումներ

1. Կենդանական մոդելների հիվանդությունների կիրառումը կարող է նպատակահարմար լինել թունավորության 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 դիզայնն օպտիմալացնելու նպատակով չափազանց կարելու է զուգահեռաբար ստանալ հսկիչ եւ էլակետային 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 պոտենցիալ ազդեցությանը, որն ստացվել է 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 ազդող 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 կա սպոնտան մուտացիայի ենթարկվող բջիջների կուտակման առնչությամբ (օրինակ՝ բազմացման ընտրողական ուժեղացման հաշվին), ինչը կարող է նպաստել նման դեղապատրաստուկների քաղցկեղածին ազդեցությանը: Գենտոքսիկության ստանդարտ հետազոտությունները հարմար չեն նման իրավիճակներ հայտնաբերելու համար: Այս հայեցակետի ուսումնասիրության համար արտադրողը պետք է մշակի եւ վերլուծի *in vitro* կամ *in vivo* այլընտրանքային մոդելներ:

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

1. Ներածություն

1.1. Լրացուցիչ պահանջների նպատակները

Սույն պահանջների նպատակն է լրացնել եւ պարզաբանել սույն կանոնների
5.3 գլխի առանձին դրույթները.

կենդանիների տեսակների ընտրությունը,

հետազոտության բովանդակային պլանը,

իմունոգենություն,

վերարտադրողական եւ օնտոգենետիկ թունավորության ուսումնասիրումը,

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 այլ ռեսուրսների
օգտագործման նվազեցմանը՝ ղեղապատրաստուկների մշակման ընթացքում:
Անհրաժեշտ է դիտարկել անվտանգության in vitro գնահատման
համապատասխան այլընտրանքային մեթոդների օգտագործման
հնարավորությունը, թե եւ տվյալ հարցը չի շոշափվում սույն կանոնների
շրջանակում: Այդ մեթոդները պետք է կիրառվեն ղեղապատրաստուկների
շրջանառության ոլորտում անդամ պետությունների բոլոր իրավասու մարմինների
կողմից, ինչը թույլ կտա ղեղապատրաստուկների տվյալ խմբի համար փոխարինել
ուսումնասիրության ստանդարտ մեթոդները:

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 տարբեր անդամ պետություններում անցկացվում են դրանց կլինիկական մշակման տարբեր փուլերում:

1.3. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխով փոփոխություններ չեն կատարվում սույն կանոնների 5.3 գլխի կիրառության ոլորտում: Կենսատեխնոլոգիական մեթոդների օգտագործմամբ ստացված դեղապատրաստուկների դեպքում, որոնք նախատեսված են ուռուցքաբանության ոլորտում կիրառության համար, պետք է կիրառվեն համապատասխան գիտական ձեռնարկներում եւ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերում շարադրված ցուցումները:

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 համապատասխանությունն 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 համակարգերի օգտագործմամբ եւ (կամ) դեղագործական ու թունաբանական *in vivo* հետազոտությունների շրջանակներում: Ֆունկցիոնալ ակտիվության ապացույց, որը կարող է օգտագործվել կենդանիների տվյալ տեսակի ընտրությունը հիմնավորելու համար, կարող են լինել կենսաբանական ռեակցիայի մոդուլյացիան կամ դեղադինամիկ մարկերի ցուցանիշները:

Թիրախի հետ դեղապատրաստուկի կապման ու դրա ֆունկցիոնալ ակտիվության տեսակների միջ եւ առկա տարբերությունները դոզավորման ենթադրյալ ռեժիմի համատեքստում ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է ներկայացնել հիմնավորում առ այն, որ ընտրված մոդելը կարող է ի հայտ բերել թիրախ հակածնի մոդուլյացիայի հետ կապված պոտենցիալ անցանկալի հետեւանքներ: Որոշ դեպքերում նախակլինիկական հետազոտություններում սովորաբար օգտագործվող առողջ կենդանիների մոտ 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 վերելում նկարագրված մոտեցումները չեն կարող օգտագործվել դեղաբանական պարամետրերով համապատասխան կենդանիների տեսակները փնտրելու համար)՝ թունաբանական 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 թիրախի կապումը:

Ինչպես նշված է սույն կանոնների 5.4 գլխում, կենդանիների հետազոտվող տեսակներից եւ ոչ մեկի դեպքում թիրախ օրթոլոգների հետ կենսաբանական դեղապատրաստուկի չփոխազդման պատճառով կենդանիների ռել եւանտ տեսակների բացակայության դեպքում ենթադրվում 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 թունավորության, այդ թվում՝ վերարտադրողական թունավորության հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն: Որպես այլընտրանքային տարբերակ՝ կարելի է ներառել անվտանգության գնահատումը, եթե դեղապատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմը ստուգելու եւ հաստատելու համար օգտագործվում է հիվանդության կենդանական մոդելը: Այդ դեպքում անվտանգության գնահատման նպատակը կլինի անվտանգության՝ թիրախով միջնորդավորված պոտենցիալ վտանգների վերաբերյալ տեղեկատվության ստացումը: Եթե դա անհնար է, ապա կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս հարկ է մշակել ռիսկի նվազեցման համապատասխան ռազմավարություններ:

Նոր տոքսինի (տոքսիկանտ) օգտագործմամբ դեղապատրաստուկներով կամ տոքսիններով (ADC) հակամարմինների կոնյուգատների հետազոտությունների ընթացքում կենդանիների տեսակի ընտրությունը կատարվում է նաեւ

չկոնյուգացված հակամարմինների համար օգտագործվող նույն հիմնական սկզբունքներին համապատասխան (ինչպես նշված է 2-րդ պարագրանման մեջ):

2.2. Կենդանիների 1 կամ 2 տեսակների ընտրությունը

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

Ընդհանուր թունավորության 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, կենդանիների այլ տեսակի նկատմամբ հոմոլոգային արտադրանքի օգտագործմամբ անցկացված հետազոտությունները ռիսկի գնահատման վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ չեն կարող տալ, եւ այդ պատճառով էլ հարկ չկա դրանք անցկացնելու :

2.3. Հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործումը

Հոմոլոգային սպիտակուցների օգտագործումը սույն կանոնների 5.3 գլխի 3.3 ենթաբաժնում նկարագրված այլընտրանքային մոտեցումներից մեկն է:

Հումուրգային 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, ռիսկի քանակական գնահատման համար տեղեկատվության առումով անարժեք են: 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 դեղակինետիկայի ու դեղադինամիկայի սկզբունքների կիրառությունը

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների մեծ մասի թունավորությունը 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:

Դեղաչափն ընտրելիս անհրաժեշտ է ներկայացնել գիտական հիմնավորում՝ հաշվի առնելով «դեղաչափ-էֆեկտ» կախվածության բնութագրերը: Բարձր դեղաչափերի ընտրությունը նպաստում է դեղակինետիկայի եւ դեղադինամիկայի տվյալները վերլուծելիս կիրառվող սկզբունքների օգտագործումը (օրինակ՝ «էքսպոզիցիա-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՝ առավելագույն թույլատրելի դեղաչափ) օգտագործելու հիմնավորումը:

Եթե առկա չեն հասանելի *in vivo* (*ex vivo*) դեղադինամիկ վերջնակետեր, ապա բարձր դեղաչափի ընտրությունը կարող է հիմնված լինել դեղակինետիկ տվյալների, *in vitro* հետազոտություններում դեղապատրաստուկն ընկալիչի հետ կապելու վերաբերյալ հասանելի տվյալների եւ (կամ) դեղաբանական տվյալների վրա: Կլինիկական պայմաններում էքսպոզիցիայի վերին սահմանն ընտրելիս անհրաժեշտ է շտկումներ կատարել՝ հաշվի առնելով դեղապատրաստուկի՝ թիրախի եւ մարդու ու նախակլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող կենդանիների տեսակների միջեւ *in vitro* դեղաբանական ակտիվության հետ կապելու մակարդակը: Մասնավորապես, *in vitro* պայմաններում 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 թունավորությունը, ապա քիչ հավանական է, որ առավել բարձր դեղաչափերի լրացուցիչ տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները, որոնք մարդու համար կիրառվող դեղաչափերի բազմապատիկն են, հանգեցնեն անհրաժեշտ կարելուր տեղեկատվության ստացման:

3.2. Հետազոտությունների տեղությունը

Պատրաստուկների համար, որոնք ենթադրաբար օգտագործվելու են տեւական ժամանակ, բավարար է համարվում 6 ամիս տեւողությամբ կրծողների եւ ոչ կրծողների օրգանիզմ ներմուծելու դեպքում թունավորության հետազոտությունների անցկացումը: Այդպիսի հետազոտություններում պետք է օգտագործել բարձր դեղաչափեր, որոնք ընտրված են վերելում 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 թունաբանական 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 կլինիկորեն նշանակալի դեղաչափերում ի հայտ եկող դեղաբանական եւ թունաբանական էֆեկտներից հետո կենդանիների վերականգնումը: Անհրաժեշտ տեղեկատվությունը կարելի է ստանալ դիտարկվող կոնկրետ էֆեկտի դարձելիությունը (անդարձելիությունը) սահմանելու դեպքում կամ առնվազն մեկ հետազոտության մեջ առանց դրզավորման ժամանակահատվածի եւ առնվազն մեկ դեղաչափով ներառման միջոցով, ինչը պետք է հիմնավորված լինի հովանավորի կողմից: Առանց հետազոտվող պատրաստուկի ներմուծման ժամանակահատվածի նպատակը հայտնաբերված էֆեկտների դարձելիության սահմանումն է, այլ ոչ թե հետաձգված (ուշ) թունավորության դրսեւորումների գնահատումը: Լիակատար

վերականգնման ցուցադրում չի պահանջվում: Չի պահանջվում ներառել վերականգնման ժամանակահատվածը՝ հետազոտվող պատրաստուկի իմունոգենային ներուժը միայն 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: Հարկավոր է, որ դեղապատրաստուկը մշակողներն 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 առումով տեղեկատվական արժեք չի ներկայացնում:

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

դեղադինամիկ ակտիվության փոփոխության ապացույցների առկայության դեպքում,

դեղադինամիկ 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 հետազոտության 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 հայտնաբերվեն դեղապատրաստուկի նկատմամբ հակամարմիններ, կպահանջվի հետազոտության արդյունքների մեկնաբանության վրա դրանց ազդեցության գնահատում (իմունոգենության ազդեցության գնահատմանը ներկայացվող լրացուցիչ պահանջները ներկայացված են սույն կանոնների 5.3 գլխի 3.6 ենթաբաժնում):

Հակամարմինների հայտնաբերման եւ միաժամանակ թունաբանական *in vivo* հետազոտությունների պայմաններում այդպիսի հակամարմինների կողմից կայուն ակտիվություն ցուցաբերելու հնարավորություն ընձեռող դեղադինամիկ մարկերների բացակայության դեպքում անհրաժեշտ է գնահատել հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը: Հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը կարելի է գնահատել անուղղակիորեն՝ կենսաբանական *ex vivo* մեթոդների օգնությամբ, դեղակինետիկայի (դեղադինամիկայի) ցուցանիշների տարբեր տեսակների համապատասխան համակցության միջոցով կամ անմիջականորեն հակամարմինների չեզոքացնող կարողությունը որոշող հատուկ մեթոդների օգտագործման միջոցով:

5. Վերարտադրողական եւ օնտոգենետիկ թունավորությունը

5.1. Ընդհանուր բնույթի պահանջներ

Պատրաստուկի վերարտադրողական թունավորության հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին եւ գիտական ուղեցույցներին համապատասխան: Ելնելով տեսակի հետազոտվող դեղապատրաստուկի սպեցիֆիկության, բնույթի եւ դրա ազդեցության մեխանիզմի, իմունոգենության եւ (կամ) դեղակինետիկ հատկությունների մասին, ինչպես նաեւ էմբրիոֆետալային (վաղ-ֆետալային) զարգացման ժամանակահատվածում էքսպոզիցիայի մասին գիտելիքներից՝ հետազոտության առանձին բովանդակային պլանն ու դեղաչափման ռեժիմը կարող են տարբերվել:

Ընդհանուր առմամբ, նախընտրելի է համարվում կենդանիների ռել էւանտ տեսակների համար վերարտադրողական թունավորության գնահատումը՝ օգտագործելով այն դեղապատրաստուկը, որը ենթադրաբար կիրառվելու է կլինիկական հետազոտություններում: Վերարտադրողական թունավորության գնահատումը պետք է իրականացվի կենդանիների այն տեսակների նկատմամբ, որոնք համապատասխան են ըստ դեղաբանական պարամետրերի: 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 թունավորության հետազոտություններում (էՖԹ (EFD)): Բացառություն են այն դեպքերը, երբ կենդանիների մեկ տեսակի համար գրանցվել է էմբրիոֆետալային մահացության դեպք կամ տերատոգեն ազդեցություն:

Թույլատրվում է ոչ մարդանման պրիմատների (ՈՄՊ) նկատմամբ օնտոգենետիկ թունավորության 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 հոգուտ կենդանիների տվյալ տեսակների նկատմամբ պատրաստուկի հետազոտություններ անցկացնելու: Սակայն կլինիկական հետազոտությունների համար պոտենցիալ պատրաստուկի ուսումնասիրությունը կարող է անցկացվել՝ պրիմատների փոխարեն կենդանիների այլընտրանքային տեսակներ օգտագործելով, եթե այլընտրանքային մոդելների ընտրության համար ներկայացվել է համապատասխան գիտական հիմնավորում:

Եթե բացակայում են կենդանիների համապատասխան տեսակները, որոնց նկատմամբ կարող են անցկացվել պոտենցիալ 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 պարագրաֆում մեջ): Օտարածին թիրախների (օրինակ՝ մանրէային կամ վիրուսային) դեմ ուղղված դեղապատրաստուկների համար, որպես կանոն, վերարտադրողական թունավորության հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտություն չկա (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 պայմաններում կարող է անվտանգության լրացուցիչ նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացում չպահանջվել :

5.2. Պտղաբերություն (Ֆերտիլություն)

Պտղաբերության (ֆերտիլության) գնահատումն այն պատրաստուկները հետազոտելիս, որոնց համար մկները եւ առնետները դեղաբանական առումով ռել եւանտ տեսակներ են, կարող է իրականացվել կրծողների մեկ տեսակի նկատմամբ (Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի պահանջներին եւ վերարտադրողական թունավորության հետազոտությունների անցկացման վերաբերյալ գիտական ձեռնարկներին համապատասխան): Հետազոտությունների բովանդակային պլանը կարող է հարմարեցվել կենդանիների այլ տեսակների համար՝ դեղաբանական առումով դրանց ռել եւանտ լինելու դեպքում: Բացի այդ, հետազոտությունների բովանդակային պլանը պետք է համապատասխան ձեռով լրացվի, օրինակ՝ հետազոտության արդյունքում դեղապատրաստուկի բնույթի բնութագրման եւ դրա իմունոգենային պոտենցիալի գնահատման համար:

ՈՄՊ-ի հետ աշխատելիս նպատակահարմար չէ զուգավորման միջոցով հետազոտությունների անցկացումը: Միեւնույն ժամանակ, եթե ՈՉՊ-ն կենդանիների միակ ռել եւանտ տեսակն է, ապա կարելի է կատարել արունների եւ էգերի պտղաբերության (ֆերտիլության) վրա պատրաստուկի հնարավոր 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 թունավորության հետազոտությունների շրջանակներում: Հետազոտությունների համար անհրաժեշտ է օգտագործել սեռապես հասուն ՈՄՊ: Եթե դեղաբանական ակտիվության վերաբերյալ տվյալների կամ նախորդ հետազոտությունների

արդյունքների հիման վրա մտավախություն կա դեղապատրաստուկի թունավորության առնչությամբ, ապա պատրաստուկի բազմակի ներմուծման թունավորության հետազոտությունների ընթացքում կարելի է կատարել հատուկ պարամետրերի գնահատում: Այդպիսի պարամետրերի թվին են դասվում դաշտանային ցիկլի պարբերականությունը, սպերմատոզոիդների թիվը, սպերմատոզոիդների ձեւաբանությունը եւ (կամ) շարժունությունը, արունների եւ էգերի մոտ սեռական հորմոնների պարունակությունը:

Եթե ՈՄՊ-ները կենդանիների միակ ռել եւանտ տեսակներն են եւ, ընդ որում, բեղմնավորման (իմպլանտացիայի) վրա պատրաստուկի պոտենցիալ ազդեցության առնչությամբ տեսական նախապայմաններ կան, որի պատճառը դրա դեղաբանական ակտիվությունն է, ապա անհրաժեշտ է փորձով ստուգել այդ տեսական նախապայմանները: Տվյալ նախապայմանների առկայության դեպքում բեղմնավորման եւ իմպլանտացիայի վրա հնարավոր էֆեկտները գնահատելու միակ գործնական հնարավորությունը հոմոլոգային սպիտակուցների կամ տրանսգենային մոդելների օգտագործումն է: Միեւնույն ժամանակ խորհուրդ չի տրվում հոմոլոգային սպիտակուցներ կամ տրանսգենային մոդելներ մշակել՝ 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 տեղեկություններ ներառելու միջոցով:

5.3. Էմբրիոֆետալային զարգացումը եւ սերնդի նախաձննդյան (հետձննդյան) զարգացումը

Էմբրիոֆետալային թունավորության եւ թունավորության առանձին էֆեկտների՝ սերնդի զարգացման վրա ունեցած ազդեցության գնահատման մասով

հետազոտությունների բովանդակային պլանն ընտրելիս եւ արդյունքները մեկնաբանելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները՝ ընկերքի արգելապատնէշով ներթափանցելու նրանց կարողության մասով (ինչպես նշված է սույն գլխի 3-րդ պարագրաֆում մեջ):

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

Արագացված ՆՀԾԶ-ի միակ հետազոտությունն անցկացնելիս, որով նախատեսվում է պտղի նախաձննդյան (հետձննդյան) զարգացման վրա պատրաստուկի ազդեցության ուսումնասիրություն, եւ որի բովանդակային պլանը նկարագրված է վերելում, աննպատակահարմար է կենդանիների այն խմբի ընդգրկումը, որոնց դեպքում կատարվում է կեսարյան հատում, 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 ներքին օրգանների եւ հյուսվածքների ձեւաբանությունը՝ կենդանիներին հերձելիս: 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 գնման 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 ներառել այլ վերջնակետերի վերլուծությունը (սերնդի մոտ գնահատվող պարամետրերը), եթե դրանք պատրաստուկի դեղաբանական ակտիվության գնահատման համար նշանակություն ունեն: Հետազոտությունների հետծննդյան փուլի տևողությունը կախված է լրացուցիչ վերջնակետերից, որոնք ընտրվում են հետազոտվող դեղապատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմին համապատասխան (ինչպես նշված է սույն գլխի 4-րդ պարագրաֆում մեջ):

ՈՄՊ-ի նկատմամբ օնտոգենետիկ տոքսիկության հետազոտությունները թույլ են տալիս միայն ռիսկերի նույնականացում կատարել: Խմբում կենդանիների թիվը պետք է բավարար լինի՝ ստացված տվյալների ճիշտ մեկնաբանության համար (ինչպես նշված է սույն գլխի 5-րդ պարագրաֆում 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, դրա համար 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 հակածին հետ: Ընդ որում, օգտագործվում են մոնոկլոնային հակամարմինների պատրաստուկի կլինիկական կիրառության համար առաջարկվող դեղաչափեր, որոնցով ապահովվում է թիրախի հետ նրա կապման հազեցումը: Եթե թիրախի հետ կապման այդպիսի հազեցումը կարելի է ցույցադրել հետազոտության համար ընտրված կենդանիների տեսակի վրա, եւ կիրառվող դեղաչափն ապահովում է այնպիսի էքսպոզիցիա, որը ոչ ավելի, քան 10 անգամ գերազանցում է կլինիկական կիրառության ընթացքում կատարված էքսպոզիցիան, ապա կենդանիների սուուզիչ 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՝ կոնտրացեպցիայի բարձր արդյունավետություն ունեցող մեթոդների կիրառության վերաբերյալ ցուցումներ տրվեն (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 թունավորության հետազոտության վերաբերյալ ամբողջական հաշվետվությունը կամ արագացված ՆՀԾԶ-ի ընթացքում թունավորության հետազոտության մասին միջանկյալ հաշվետվությունը (ինչպես նշված է սույն գլխի 6-րդ պարագրաֆի 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 թունավորության հետազոտության անցկացում: Կիրառման հրահանգում անհրաժեշտ է նշել, որ որդեճնական պոտենցիալ ունեցող կանայք պետք է խուսափեն այդպիսի դեղապատրաստուկ կիրառելուց:

Եթե կենդանիների ռել էւանտ տեսակներ են կրծողները կամ ճագարները, ապա վերարտադրողական թունավորության հետազոտությունների անցկացման ժամկետների վերաբերյալ տեղեկատվությունը պետք է համապատասխանի Միության իրավունքի մաս կազմող եւ կլինիկական հետազոտությունների հետագա անցկացման նպատակով անվտանգության նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացումը եւ դեղապատրաստուկների գրանցումը կանոնակարգող ակտերի պահանջներին: Հետազոտությունների անցկացման ժամկետներին առնչվող հարցերում նույնպես հարկավոր է հետ եւել նշված պահանջներին ֆերտիլության վրա այն պատրաստուկների ազդեցությունը գնահատելիս, որոնց համար կրծողները կենդանիների ռել էւանտ 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, հայտատուն պետք է մշակի հետազոտությունների այնպիսի ծրագիր, որը թույլ կտա հայտնաբերել պատրաստուկի պոտենցիալ սպառնալիքը:

Հետազոտությունների ծրագիրը պետք է հիմնված լինի առկա տվյալների ամբողջության վերլուծության, այդ թվում՝ տարբեր տեսակի աղբյուրներից ստացված համապատասխան տեղեկությունների ուսումնասիրության վրա: Տեղեկատվության աղբյուրների շարքում կարող են լինել գիտական բժշկական հրատարակությունները (օրինակ՝ կենդանիների, տրասգենային կենդանիների եւ գեների նոկաուտով կենդանիների հիվանդությունների, մարդու ժառանգական հիվանդությունների մոդելների հետազոտությունների արդյունքում ստացված տեղեկատվությունը): Ինչպես նաեւ կարող են լինել այդպիսի դեղապատրաստուկների ամբողջ խմբի նկատմամբ կիրառվող տվյալները

(այդ թվում՝ թիրախ մոլեկուլի կենսաբանական գործառույթների եւ ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ տեղեկատվությունը, *in vitro* հետազոտությունների, քրոնիկ թունավորության հետազոտությունների կամ կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները): Որոշ դեպքերում առկա տեղեկատվությունը կարող է բավարար լինել՝ առանց նախակլինիկական լրացուցիչ հետազոտությունների անցկացման՝ 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 (վերելում ներկայացված) ամբողջությունը վկայում է քաղցկեղածին պոտենցիալի դրսևորման ռիսկի գոյության մասին, ապա չի պահանջվում կրճողների 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 միանշանակ եզրակացություն անել, ապա հայտատուն 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 բավարար չեն հատկությունների եւ դրանց ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ տեղեկությունները՝ այդ դեղապատրաստուկների քաղցկեղածին պոտենցիալի մասին ենթադրություններ անելու համար: Այդպիսի դեպքերում արդարացված է համարվում ավելի մանրամասն գնահատումը (օրինակ՝ թիրախ մոլեկուլի կենսաբանական գործառույթների եւ քաղցկեղածին պոտենցիալի միջև

փոխադարձ կապի գնահատումը կամ պատրաստուկի թունաբանական հետազոտության մեջ լրացուցիչ վերջնակետերի ներառումը):

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

Տվյալ պատրաստուկի համար սպեցիֆիկ քաղցկեղածին պոտենցիալի գնահատումն օգտագործվում է հետելյալի համար.

ռիսկի առկայության վերաբերյալ տեղեկացում եւ ռիսկերի կառավարման պլանի կազմում,

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

կլինիկական դիտանցման եւ հետզրանցումային դիտարկման ապահովում:

Կարող են օգտագործվել նաեւ դեղապատրաստուկի կիրառության անվտանգության ապահովման նկատմամբ վերելում թվարկված մոտեցումների համակցություններ:

Կլինիկական գործունեության մեջ ենթադրաբար 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:

Հարկավոր է, որ դեղապատրաստուկը մշակողը կիրառի դեղապատրաստուկների անվտանգության հետազոտությունների նոր մոտեցումների (մեթոդների) մշակման չափի վերաբերյալ այլընտրանքային որոշումներ:

Ծանոթագրություններ

1. Խաչաձեւ հյուսվածքային ռեակտիվության հետազոտությունները (ԽՀՌ (TCR)) իմունոհիստոքիմիական մեթոդիկաների (ԻՀՔ) օգտագործմամբ *in vitro* թեստերում հյուսվածքների հետ հետազոտվող պատրաստուկի կապման ուսումնասիրությունն են: Տվյալ թեստերը թույլ են տալիս բնութագրել հյուսվածքներում հակաձնային 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 ուսումնասիրությունն անվտանգության գնահատման ծրագրի առաջարկվող բաղադրիչն է, որով հիմնավորվում է կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի սկզբնական կլինիկական դեղաչափի կիրառումը: Մակայն առանձին դեպքերում դեղապատրաստուկը (կլինիկական հետազոտությունների ենթակա) իմունոհիստոքիմիական անալիզներում օգտագործման համար պիտանի լավ ռեագենտ չէ. այս առումով ԽՀՌ-ի հետազոտությունը կարող է տեխնիկապես անիրագործելի լինել:

ԽՀՌ-ի հետազոտություններում կարող են ստացվել թիրախի բաշխման վերաբերյալ լրացուցիչ օգտակար տվյալներ, 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՝ ցիտոպլազմայի հետ) կապումը, որպես կանոն, կլինիկական նշանակություն չունի: Հենց այդ պատճառով էլ հետազոտությունների 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 թունավորության նախակլինիկական հետազոտության շրջանակներում պոտենցիալ համահարաբերակցության կամ դրանց բացակայության վերաբերյալ լրացուցիչ 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 պանելի օգտագործմամբ ԽՀՌ հետազոտության, պատրաստուկի առանձին բաղադրիչների ԽՌՀ ուսումնասիրության անհրաժեշտությունը կորցնում է իմաստը:

Հյուսվածքների հետ հոմոլոգային սպիտակուցների 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 ԽՌՀ հետազոտությունները խորհուրդ չեն տրվում հետազոտվող պատրաստուկի համադրելիությունը գնահատելու համար՝ պատրաստուկի մշակման ծրագրի ընթացքում դրա արտադրության գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո:

2. Եթե դեղապատրաստուկներով կամ տոքսիններով (ADC) հակամարմինների կոնյուգատների անվտանգությունը գնահատելու համար օգտագործվել 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 կրծողների օգտագործումը՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ կրծողների օրգանիզմ ներմուծելիս տոքսինն ակտիվ չէ: Դեղաբանական առումով կենդանիների մեկ համապատասխան տեսակի հասանելիության ADC հետազոտությունը հարկ է անցկացնել կենդանիների տվյալ տեսակի նկատմամբ: Թունավոր նոր նյութեր հետազոտելիս կենդանիների տեսակների ընտրությունը պետք է կատարել նոր քիմիական նյութերի ուսումնասիրության ժամանակ օգտագործվող մոտեցմանը համանմանորեն եւ հիմնվել անհատական մոտեցման վրա: Այն տոքսինների կամ թունավոր նյութերի ուսումնասիրման դեպքում, որոնք նոր չեն, կամ որոնց ուսումնասիրման համար բավականաչափ գիտական տեղեկատվություն է հասանելի, չկոնյուգացված տոքսինի առանձին հետազոտության անցկացում չի պահանջվում: Պետք է ներկայացվեն 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 դալտոն) ունեցող սպիտակուցները, ի հաշիվ պարզ դիֆուզիայի, չեն թափանցում ընկերքի արգելապատնեշով: Բարձր մոլեկուլային զանգված

ունեցող (մինչև 150 000 դալտոն) մոնոկլոնային հակամարմինների դեպքում գոյություն ունի նորածնային Fc ընկալիչի (FcRn) մասնակցությամբ հակամարմիններն ընկերքով փոխադրման առանձնահատուկ մեխանիզմ, որով որոշվում է պտղի էքսպոզիցիան, եւ որը տարբեր կենսաբանական տեսակների դեպքում տարբեր է:

ՈՄՊ-ի եւ մարդու պարագայում օրգանոգենեզի ընթացքում ընկերքի ուղիով IgG-ի փոխանցումը բարձր չէ, սակայն հղիության 2-րդ եռամսյակի սկզբում այն սկսում է ավելանալ՝ 3-րդ եռամսյակի վերջին հասնելով առավելագույնի: Հղիության վաղ շրջանից սկսած մինչև հետագիայի 50-րդ օրը պատրաստուկ ստացող ՈՄՊ-ի նկատմամբ էմբրիոֆետալային թունավորության 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, ծննդաբերությունից հետո էգ ՈՄՊ-ի օրգանիզմ հետազոտվող պատրաստուկի ներմուծումը սովորաբար ակտուալ 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 դրա արտազատումը դադարում է:

Կրծողները ՈՄՊ-ից եւ մարդուց տարբերվում են նրանով, որ IgG-ն նրանց մոտ FcRn-ի մասնակցությամբ փոխադրման շնորհիվ թափանցում է դեղնուցապարկի միջով, ինչի հետ կապված՝ էքսպոզիցիան ՈՄՊ-ի ու մարդու համեմատությամբ կարող է ի հայտ գալ հղիության 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-ն 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 նվազագույն տևողությունը պետք է կազմի 1 ամիս:

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

Նյարդավարքագծային գնահատումը կարող է սահմանափակվել կլինիկական պայմաններում վարքագծի դիտարկումներով: Քանի որ առարկաներն օգտագործել սովորեցնելիս հմտությունների 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 ՆՀԾՁ հետազոտության մեջ ծովախեցգետնակեր մակականների խմբի չափը որոշելու մոտեցման մանրամասն քննարկումը ներկայացված է գիտական բժշկական գրականության մեջ: Արագացված ՆՀԾՁ հետազոտություններ անցկացնելիս երիտասարդ կենդանիների թիվը

պետք է բավարար լինի (խմբում մինչև 7 օրական 6-8 առանձնյակ)՝ 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 թունավոր էֆեկտների մասին:

Խորհուրդ է տրվում ստուգիչ խմբի՝ չեզոք 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 հարկ 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 դեղադինամիկ վերջնակետեր),

հղիության մասին տվյալներ (հետազոտության մեջ ընդգրկված հղի կենդանիների թիվը, օրգանոգենեզի ավարտին եւ հղիության 100-րդ օրը հղիության

վիճակը (հղիության 50-րդ օրը), հղիությունը չտանելու հաճախությունը եւ հղիության ընդհատման ժամկետը): Միջանկյալ հաշվետվություն պատրաստելու համար պտղի չափը որոշելու նպատակով ուլտրաձայնային հետազոտություն անցկացնելու անհրաժեշտություն չկա՝ պայմանավորված ծնվելիս սերնդի մարմնի փաստացի զանգվածի մասին տեղեկությունների առկայությամբ,

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

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

1. Ներածություն

1.1. Նպատակը

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

1.2. Ներածական մասը

Մասնագիր ասելով՝ հասկանում ենք փորձարկումների, վերլուծական մեթոդիկաներին կատարված հղումների ցանկը եւ ընդունելիության համապատասխան չափորոշիչները, որոնք նկարագրված փորձարկումների համար թվային (քանակական) սահմաններ, ընդգրկույթներ եւ այլ չափորոշիչներ են: Մասնագրում առաջադրվում է չափորոշիչների լրակազմ, որին պետք է համապատասխանեն դեղագործական ակտիվ բաղադրամասը, դեղապատրաստուկը կամ արտադրության այլ փուլերի նյութերը, որպեսզի ընդունելի համարվեն նպատակային նշանակությամբ օգտագործվելու համար: Մասնագրերը կազմվում են բոլոր ելանյութերի, հումքի, միջանկյալ արտադրանքի, օժանդակ նյութի, դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի, դեղապատրաստուկի համար: Դեղապատրաստուկի համար մասնագիրը որակի նորմատիվ փաստաթղթի մաս է: «Մասնագրերին համապատասխան» ասելով՝ հասկանում ենք, որ մասնագրերում առաջադրված վերլուծական մեթոդիկաների համաձայն անցկացվող փորձարկման դեպքում դեղագործական ակտիվ բաղադրամասը եւ դեղապատրաստուկը պիտի համապատասխանեն մասնագրերում տրված 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, որը մշակվել է դեղապատրաստուկների որակն ու դեղապատրաստուկների բնութագրերի անփոփոխությունն ապահովելու համար: Տվյալ ռազմավարության մյուս տարրերը ներառում 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:

Մասնագրերն առավելապես նախատեսված են դեղագործական ակտիվ նյութի եւ դեղապատրաստուկի որակը հաստատելու, քան դեղագործական տեսանկյունից դրանց ամբողջական բնութագրերը կազմելու համար, եւ 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 եւ պոլիպեպտիդներ, դրանց ածանցյալներ են, 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 լուծամզվածքների, ավանդական պատվաստանյութերի, բջիջների, ամբողջական արյան եւ արյան բջջային բաղադրիչների վրա:

Սույն գլխում չեն ներկայացվում 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 համար անհրաժեշտ է համապատասխան մեթոդներով բնութագրել կենսատեխնոլոգիական կամ կենսաբանական միջոցի հատկությունները, որոնք ներառում են ֆիզիկաքիմիական հատկությունների, կենսաբանական ակտիվության, իմունաքիմիական հատկությունների, մաքրության եւ խառնուրդների սահմանումը: 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 փուլում եւ անհրաժեշտության 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 եթե դա կիրառելի է) հարկ է պատրաստուկը համեմատել դրա բնական անալոգի հետ: Բացի այդ, գրանցման համար դիմում ներկայացնելու պահին արտադրողը պետք է իր տնօրինության տակ ունենա համապատասխան ձեռով բնութագրված սեփական ստանդարտ նյութեր, որոնք կօգտագործվեն արտադրական սերիաների կենսաբանական եւ ֆիզիկաքիմիական փորձարկումների ընթացքում: Դեղապատրաստուկը մշակողը հարկ է, որ հաշվի առնի նոր վերլուծական տեխնոլոգիաներ կամ արդեն իսկ գոյություն ունեցող տեխնոլոգիաների մոդիֆիկացիաներ մշտապես մշակելու 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, այդ իսկ պատճառով ցանկալի արտադրանքը կարող է լինել սպասված հետորանսլյացիոն մոդիֆիկացված ձևերի (օրինակ՝ գլիկոձեւերի) խառնուրդ: Այդպիսի ձևերը կարող են ակտիվություն ունենալ եւ պատրաստուկի ակտիվության ու արդյունավետության վրա չունենալ բացասական ազդեցություն (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 առանձին ձեւերի ակտիվության, արդյունավետության եւ անվտանգության (այդ թվում՝ իմունոգենության) գնահատում կարող է չպահանջվել:

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

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

Մերիաների թողարկման 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 հատկությունը կենսաբանական ակտիվությունն է, որով որոշվում է պատրաստուկի՝ որոշակի կենսաբանական ազդեցություն ունենալու հատուկ կարողությունը կամ հատկությունը:

Արտադրողը պետք է ներկայացնի քանակական որոշման վալիդ 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 են այնպիսի կենսաբանական ակտիվություններ, ինչպիսիք են ֆերմենտային ռեակցիայի արագությունը կամ կենսաբանական էֆեկտները, որոնք պայմանավորված են իմունաբանական փոխազդեցությամբ:

Կարող են օգտագործվել նաեւ այլ մեթոդիկաներ, ինչպիսիք լիզանտ-ընկալիչ փոխազդեցության հետազոտություններն են:

Ակտիվություն (potency) (արտահայտվում է միավորներով) ասելով՝ հասկանում ենք կենսաբանական ակտիվության քանակական չափ՝ հիմնված պատրաստուկի որակի այն ցուցանիշի վրա, որը կապված է կենսաբանական

կարելուր հատկությունների հետ, մինչդեռ քանակական պարունակություն (quantity) (արտահայտվում է զանգվածի միավորներով) ասելով՝ հասկանում ենք սպիտակուցի պարունակության ֆիզիկաքիմիական չափը:

Ոչ բոլոր դեպքերում է պահանջվում կլինիկական իրավիճակում վերարտադրել կենսաբանական ակտիվությունը: Դեղադինամիկ 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 արդյունքները՝ արտահայտել մշակված միավորներով:

Բարդ մոլեկուլների վերաբերյալ ֆիզիկաքիմիական տվյալները բավականին բազմազան են, այնուամենայնիվ, դրանք հաճախ թույլ չեն տալիս հաստատել ավելի բարձր կարգի կառուցվածք, 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 արտադրանքի վերաբերյալ բավականին մանրամասն տվյալներ ստանալ, այդ թվում՝ բարձր կարգի կառուցվածքի վերաբերյալ տեղեկություններ, ընդ որում, հաստատվել է կենսաբանական ակտիվության հետ համապատասխան համահարաբերակցությունը,

դեղապատրաստուկն արտադրողն արտադրության լավ փաստաթղթավորված պատմություն ունի:

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

Սերիաների բացթողման 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. Իմունաքիմիական հատկությունները

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

Որոշ դեպքերում որոշ դեղագործական ակտիվ բաղադրամասերի եւ դեղապատրաստուկների սպիտակուցի մոլեկուլն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել իմունաքիմիական մեթոդիկաներով (օրինակ՝ ԻՖՍ, Վեստերն բլոտ), որոնցում օգտագործվում են սպիտակուցային մոլեկուլի տարբեր էպիտոպներ որոշող հակամարմիններ: Սպիտակուցի իմունաքիմիական հատկությունները կարող են օգտագործվել դրա իսկությունը, հատկությունների անփոփոխությունը եւ մաքրությունը հաստատելու կամ որակի ցուցանիշների քանակական որոշման համար:

Եթե իմունաքիմիական հատկությունների գնահատումն օգտագործվում է սերիաների բացթողման 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 զուգակցված է վերլուծական զգալի դժվարությունների հետ, իսկ մաքրության որոշման արդյունքներն էականորեն կախված են օգտագործված մեթոդից: Կենսաբանական պատրաստուկի հարաբերական մաքրությունն ավանդաբար արտահայտվում է սպեցիֆիկ ակտիվության միջոցով (պատրաստուկի մեկ միլիգրամի համար կենսաբանական ակտիվության միավորներով), որը նույնպես մեծապես կախված է օգտագործված մեթոդից: Արդյունքում՝ դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի մաքրությունն ուսումնասիրվում է վերլուծական մեթոդիկաների համակցության միջոցով:

Հաշվի առնելով արտադրության կենսասինթետիկ գործընթացի եզակիությունը եւ կենսատեխնոլոգիական ու կենսաբանական պատրաստուկների մոլեկուլային հատկությունները՝ դեղագործական ակտիվ բաղադրամասը կարող է կազմված լինել մի քանի մոլեկուլային օրգանիզմներից կամ տարբերակներից: Եթե այդպիսի մոլեկուլային գոյություններն առաջանում են ակնկալվող հետորանսլյացիոն մոդիֆիկացիաների արդյունքում, ապա դրանք վերջնական արտադրանքի մաս են: Եթե վերջնական արտադրանքի տարբերակներն առաջանում են արտադրության գործընթացի եւ (կամ) պահպանման ընթացքում եւ վերջնական արդյունքի հետ համադրելի հատկություններ ունեն, 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:

Տերիաների բացթողման 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 բաղադրամասի 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 բավարար քանակությամբ խառնուկներ ստանալ, ապա անհրաժեշտ է դրանք հնարավորինս մանրամասն բնութագրել եւ հնարավորության դեպքում ուսումնասիրել դրանց կենսաբանական ակտիվությունը:

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

Բացի այդ, վերջնական արտադրանքում խառնուկների պարունակության մասով՝ ընդունելիության չափորոշիչները պետք է հիմնված լինեն նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիաների եւ արտադրության հաստատունությունը հաստատելու համար փորձարկված սերիաների վերլուծության 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 ընդունելիության չափորոշիչներ սահմանել (սույն գլխի 2.3 ենթաբաժնին համապատասխան):

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

Մերիաների բացթողման 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 հատուկ դեպքերում ազդեցության սահմաններ 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, կարելու նշանակություն ունի կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական պատրաստուկների համար ու որոշվում է վերլուծության համապատասխան մեթոդներով (սովորաբար՝ ֆիզիկաքիմիական): Մասնավոր դեպքերում թույլատրվում է հաստատել, որ այդպիսի մեթոդներով սահմանված որակի ցուցանիշները կարող են անմիջականորեն կապված լինել կենսաբանական վերլուծության ընթացքում որոշված ցուցանիշների հետ: Այդպիսի համահարաբերակցության առկայության դեպքում ավելի 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 նյութը, որը պատրաստված է արդյունաբերական եւ կլինիկական նյութերի հատկություններն արտացոլող սերիաներից: Արտադրական սերիաների փորձարկման համար օգտագործվող սեփական աշխատանքային ստանդարտ նյութերը հարկավոր է տրամաչափարկել հիմնական ստանդարտ նյութին 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 նյութ, որոշ դեպքերում անհրաժեշտ է օգտագործել տարբեր ստանդարտ նյութեր: Բացի այդ, կարող են առանձին

ստանդարտ նյութեր պահանջվել հարակից միացությունների համար, նա էլ հարակից էլ արտադրական խառնուկներ: Համապատասխան դեպքերում գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է ներառել ստանդարտ նյութերի արտադրության էլ (կամ) մաքրման նկարագրությունը: Անհրաժեշտ է նաև ներկայացնել ստանդարտ նյութերի բնութագրերի, պահպանման պայմանների էլ բաղադրության վերաբերյալ փաստաթղթերը, որոնցով հիմնավորվում է ստանդարտ նյութերի կայունությունը:

2.2.2. Վերլուծական մեթոդիկաների վալիդացումը

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

2.3. Արտադրության հսկողությունը

2.3.1. Տեխնոլոգիական գործընթացի առանձնահատկությունները

Արտադրության գործընթացի ճիշտ պլանավորումը էլ դրա հնարավորությունների տեսական վերլուծությունն արտադրության հսկվող էլ վերարտադրվող այն գործընթացի մշակման ռազմավարության մասն է, որը թույլ է տալիս մասնագրի պահանջներին համապատասխանող դեղագործական ակտիվ նյութ էլ դեղապատրաստուկ ստանալ: 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 բաղադրամասի 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 սերիաների վերիֆիկացումը՝ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերում պարունակվող պահանջներին համապատասխան: Գրանցման պահին հայտատուի տրամադրության տակ կարող են լինել միայն արդյունաբերական սերիաների վերիֆիկացման 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 բաղադրամասի 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 բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի փորձարկումները (սույն գլխի 2.3.1 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան): Ներարտադրական *in vitro* փորձարկումներն արտադրության համար սահմանային բջջային տարիք ունեցող բջիջների կողմնակի ազենտների մասով այն փորձարկման օրինակ են, որի համար անհրաժեշտ է սահմանել ընդունելիության չափորոշիչները:

Ոչ պակաս կարևոր փուլերում գործընթացի գնահատման համար արտադրողը պետք է նաև օգտագործի ազդեցության մակարդակի սեփական (ներքին) սահմանները: Արտադրության գործընթացի համար սահմանվող ազդեցության մակարդակի նախնական սահմանների մշակման համար պետք է հիմք ծառայեն դեղապատրաստուկի մշակման եւ վալիդացիոն պարբերաշրջանների 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՝ ըստ լրացուցիչ արտադրական փորձի եւ դեղապատրաստուկի գրանցումից հետո տվյալների ձեռքբերման:

2.3.3. Ելանյութերի, հումքի եւ օժանդակ նյութերի վերաբերյալ մասնագրերը

Դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի արտադրության մեջ օգտագործվող ելանյութերի եւ հումքի որակը պետք է բավարարի դրանց նպատակային նշանակության համապատասխան ստանդարտները: Պահանջվում է ուսումնասիրել կենսաբանական ծագման ելանյութերը եւ հումքը (այդ թվում՝ ռեակտիվները)՝ վտանգավոր էնդոգեն կամ կոդմնակի ազենտների առկայության կամ բացակայության մասով: Աֆինային քրոմատագրման (օրինակ՝ մոնոկլոնային հակամարմինների կիրառությունը) օգտագործումը թույլատրող մեթոդիկաները պետք է ներառեն արտադրության ընթացքում առաջացող այդպիսի արտադրական խառնուկների եւ պոտենցիալ կոնտամինանտների՝ դեղագործական բաղադրամասի 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 բաղադրամասի) արտադրության մեջ օգտագործվող օժանդակ նյութերի որակը, ինչպես նաեւ «խցանափակ կոնտեյներ» համակարգը պետք է բավարարի դեղագրքային ստանդարտները: Հակառակ դեպքում ոչ դեղագրքային օժանդակ նյութերի համար անհրաժեշտ է սահմանել ընդունելիության բավարար չափորոշիչներ:

2.4. Դեղագրքային մասնագրերը

Հանձնաժողովի կողմից 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 դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի գնահատման գործընթացի մաս են կազմում: Կենսատեխնոլոգիական եւ կենսաբանական պատրաստուկների նկատմամբ կիրառվող այդպիսի դեղագրքային հոդվածները (մենագրությունները) ներառում են նաեւ մանրէազերծության, էնդոտոքսինների, միկրոկենսաբանական մաքրության, կոնտեյներում արտադրանքի ծավալի, դեղաչափման միատարրության եւ մեխանիկական միացման մասով փորձարկումներ: 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 բաղադրամասի 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 դեգրադացման 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 պատշաճ վիճակագրական վերլուծություն կատարել: 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 բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ մասնագրերի կազմումը որակի հսկողության ընդհանուր ռազմավարության մաս 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, կայունության ուսումնասիրությունը եւ սերիաների հատկությունների հաստատունության փորձարկումը: Նշված բոլոր տարրերը միասին ապահովում են դեղապատրաստուկի պատշաճ որակը: Քանի որ մասնագրերն առավելապես նախատեսված են որակի հաստատման, այլ ոչ թե դեղապատրաստուկի եւ (կամ) դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի 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 վերլուծության արդյունքների վրա: Անհրաժեշտ է մասնագրերը եւ արտադրության գործընթացը կապակցել՝ հատկապես ըստ հարակից միացությունների, հարակից ու արտադրական խառնուկների: 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 կարելությունը:

Մասնագրերով պետք է թույլատրվի դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի կայունության գնահատման անցկացումը: Մասնագրեր մշակելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի դեգրադացումը (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 գրանցման դոսյեում պետք է կայունության ցուցանիշների պրոֆիլ առաջարկի: Կայունության ցուցանիշների այդպիսի պրոֆիլի փորձարկման արդյունքները հետագայում պետք է թույլ տան հայտնաբերել դեղապատրաստուկի եւ (կամ) դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի որակի փոփոխությունները: Մասնագրերում ներառվող փորձարկումների ցանկը կախված է դեղապատրաստուկի հատկություններից: Հարկավոր է, որ արտադրողը կատարի սույն կանոնների 8-րդ գլխի պահանջները:

Մասնագրերը պետք է կապված լինեն նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների հետ: Մասնագրերն անհրաժեշտ է կազմել՝ հիմք ընդունելով նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների վերլուծության 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 քանակը, 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 է ընդունելիության չափորոշիչների թույլատրելի ընդգրկույթը: Ընդունելիության չափորոշիչները պետք է սահմանել եւ հիմնավորել՝ ուղղորդվելով նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված սերիաների վերլուծության արդյունքներով, արտադրության հաստատունությունը հաստատելու համար օգտագործված սերիաների վերլուծության արդյունքներով, կայունության հետազոտությունների արդյունքներով եւ դեղապատրաստուկի մշակման վերաբերյալ համապատասխան տվյալներով:

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

4.1. Դեղագործական ակտիվ նյութի մասնագիրը

Գլխի սույն ենթաբաժնում ներկայացված փորձարկումները եւ ընդունելիության չափորոշիչները, ընդհանուր առմամբ, կիրառելի են դեղագործական ակտիվ բոլոր բաղադրամասերի նկատմամբ (համապատասխան վերլուծական մեթոդիկաները նշված են սույն գլխի 2.2.2 ենթաբաժնում): Կիրառելի դեպքերում դեղագործական ակտիվ բաղադրամասերի հետ անհրաժեշտ է անցկացնել դեղագրքային փորձարկումներ (օրինակ՝ էնդետոքսինների որոշում): Մասնավոր դեպքերում կարող են նաեւ պահանջվել ընդունելիության լրացուցիչ չափորոշիչներ, որոնք հատուկ են դեղագործական ակտիվ բաղադրամասին:

4.1.1. Արտաքին տեսքը եւ նկարագրությունը

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

4.1.2. Իսկությունը

Դեղագործական իսկության փորձարկումները պետք է լինեն խիստ սպեցիֆիկ 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 ձեռով մոդիֆիկացնել պատրաստուկի հատկությունները սահմանելու համար ավանդաբար 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 բաղադրամասի մաքրությունը, որպես կանոն, գնահատվում է մեթոդների համակցության միջոցով: Վերլուծական մեթոդներն ընտրելիս եւ օպտիմալացնելիս հարկավոր է ձգտել հարակից միացություններից եւ խառնուկներից վերջնական արտադրանքի անջատմանը:

Այդպիսի պատրաստուկների խառնուրդները լինում են արտադրական եւ հարակից.

դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի 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 օգտագործվել են մաքրելու ընթացքում, լուծիչները եւ բուֆերային լուծույթների բաղադրիչները: Այդպիսի խառնուկների պարունակությունն անհրաժեշտ է նվազեցնել արտադրական գործընթացների նկատմամբ պատշաճ հսկողություն իրականացնելու միջոցով,

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

4.1.4. Ակտիվությունը (potency)

Մասնագրում անհրաժեշտ է ներառել կենսատեխնոլոգիական կամ կենսաբանական դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի ակտիվության փորձարկման (սույն գլխի 2.1.2 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) պատշաճ վալիդացված մեթոդիկան: Եթե դեղապատրաստուկի իսկության փորձարկման համար (սույն գլխի 4.2.4 ենթաբաժնի պահանջներին համապատասխան) օգտագործվում է պատշաճ մեթոդիկա, ապա դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի քանակական որոշման համար այլընտրանքային մեթոդը (ֆիզիկաքիմիական եւ (կամ) կենսաբանական)

կարող է բավարար լինել: Որոշ դեպքերում լրացուցիչ արժեք կարող են ունենալ սպեցիֆիկ ակտիվության որոշման արդյունքները:

4.1.5. Քանակական պարունակությունը (quantity)

Օգտագործելով համապատասխան մեթոդիկան՝ անհրաժեշտ է որոշել դեղագործական բաղադրամասի 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 քանակական պարունակության լրացուցիչ որոշում չի պահանջվում:

4.2. Դեղապատրաստուկի մասնագիրը

Հաջորդ փորձարկումները եւ ընդունելիության չափորոշիչները, ընդհանուր առմամբ, կիրառելի են բոլոր դեղապատրաստուկների նկատմամբ: Սույն գլխի՝ դեղապատրաստուկի վերաբերյալ 4.2.1-4.2.5 յուրաքանչյուր ենթաբաժին խաչաձև հղումներ է պարունակում սույն գլխի՝ դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի վերաբերյալ 4.1.1-4.1.5 ենթաբաժիններին: Համապատասխան դեղաձևերի նկատմամբ կիրառվում են Միության եւ անդամ պետությունների դեղագրքային պահանջները: Դեղագրքերում նշված ստանդարտ փորձարկումների թվին են պատկանում նա եւ մանրէազերծությունը, էնդոտոքսինները, միկրոկենսաբանական մաքրությունը, ստացվող ծավալը, մեխանիկական ներառումները, դոզավորման միավորների միատարրությունը, լիոֆիլիզատում ջրի (խոնավության) պարունակությունը: Կիրառելի լինելու դեպքում դոզավորման միավորների միատարրության փորձարկումը թույլատրվում է անցկացնել ներարտադրական հսկողության ձեռով՝ 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

Դեղապատրաստուկի իսկության փորձարկումները պետք է լինեն խիստ սպեցիֆիկ եւ հիմնված լինեն դրա մոլեկուլային կառուցվածքի եզակի հատկությունների եւ (կամ) այլ առանձնահատկությունների վրա: Իսկության 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) իմունաքիմիական): Դեղապատրաստուկի իսկությունը որոշելու նպատակով թույլատրվում է օգտագործել եւ (կամ) համապատասխան ձեռով մոդիֆիկացնել դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի հատկությունները նկարագրելու համար ավանդաբար 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 բաղադրամասի խառնուկների հետ, այսինքն՝ լինել արտադրական, կամ լինել դեգրադացման 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 բաղադրամասում դրանց պարունակության հետ, ապա մասնագրում լրացուցիչ փորձարկումներ ներառել չի պահանջվում: 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:

Ղեղապատրաստուկի արտադրության եւ (կամ) պահպանման ընթացքում դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի 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 խառնուկներից, այդ թվում՝ դեգրադացման արգասիքներից եւ օժանդակ նյութերից վերջնական արտադրանքի ու հարակից միացությունների անջատմանը:

4.2.4. Ակտիվությունը (potency)

Մասնագրում անհրաժեշտ է ներառել կենսատեխնոլոգիական կամ կենսաբանական դեղագործական ակտիվ բաղադրամասի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի ակտիվության փորձարկման համապատասխան վալիդացված մեթոդիկան (ինչպես նշված է սույն գլխի 2.1.2 ենթաբաժնում): Եթե դեղագործական ակտիվ նյութի իսկության 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 բաղադրամասի քանակական պարունակությունը, ինչը, որպես կանոն, հիմնված է սպիտակուցի պարունակության (զանգվածի) վրա: Եթե դեղապատրաստուկի արտադրությունը հիմնված է կենսաբանական ակտիվության վրա, ապա մասնավոր դեպքերում կարող է քանակական պարունակության լրացուցիչ որոշում չպահանջվել :

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, վերելում չնշված փորձարկումներ:

5. Սահմանումներ

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

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

ակտիվություն՝ կենսաբանական ակտիվության չափանիշ, 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 միջոցն ակտիվությունն է (potency),

օժանդակ նյութ՝ դեղագործական ակտիվ բաղադրամասում կանխամտածված ձևով ավելացվող բաղադրիչ, որն ավելացվող քանակի դեպքում չպետք է ունենա դեղաբանական հատկություններ,

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

ընդունելիության չափորոշիչներ՝ թվային սահմաններ, ընդգրկույթներ եւ վերլուծական մեթոդիկաների արդյունքների ընդունելիության այլ համապատասխան չափորոշիչեր, որոնց պահանջները պետք է բավարարեն դեղագործական ակտիվ բաղադրամասը, դեղապատրաստուկը կամ արտադրության այլ փուլերի նյութերը,

դեղապատրաստուկ (դեղաձեւ, պատրաստի պատրաստուկ)՝ դեղագործական արտադրանքի տարատեսակ, որում առկա է դեղագործական ակտիվ բաղադրամաս՝ որպէս կանոն, օժանդակ նյութերի հետ համակցված,

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

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

դեգրադացման 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): Դեզրադացման արգասիքներ կարող են լինել հարակից միացությունները կամ հարակից խառնուկները,

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

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

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

սեփական հիմնական ստանդարտ նյութ՝ պատշաճ կերպով բնութագրված նյութ, որն արտադրողի կողմից պատրաստված է ներկայացուցչական սերիաներից՝ նպատակ ունենալով անցկացնելու հաջորդ սերիաների կենսաբանական մեթոդիկաները կամ ֆիզիկաքիմիական փորձարկումները, որով տրամաչափարկվում է նաեւ սեփական աշխատանքային 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 բաղադրամասը, դեղապատրաստուկը կամ արտադրության այլ փուլերի նյութերը՝ նպատակային օգտագործման համար ընդունելի համարելու նպատակով: Մասնագրերին համապատասխանություն՝ մասնագրերում նկարագրված վերլուծական մեթոդիկաների համաձայն փորձարկումների ենթարկված դեղագործական բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի՝ դրանցում նշված ընդունելիության չափորոշիչները բավարարելու կարողությունը: Մասնագրերը որակի առանցքային 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 հետտրանսլյացիոն մոդիֆիկացիայի (այդ թվում՝ գլիկոձեւերի) հիման վրա եւ ակտիվ (գործող) կենսաբանական մոլեկուլի 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 բաղադրամասի 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 եւ 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՝ հիդրոլիտիկ ու վերլուծական մեթոդիկաներ օգտագործելով, եւ 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 սպիտակուցների կառուցվածքի մասին որոշակի արժեքավոր տեղեկություններ, սակայն մեծ սպիտակուցների համար այդ

տվյալներն այնքան էլ ճշգրիտ չեն: Շատ դեպքերում ամինաթթվային քանակական վերլուծության 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՝ ԲԱՀԲ-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 բաղադրամասի կամ դեղապատրաստուկի պեպտիդային քարտեզավորումը մեթոդ է, որը հաճախ օգտագործվում է սերիաների բացթողման 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 սուլֆիդիդրիլային 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 գլիկոպրոտեիններում որոշել ածխաջրերի (չեզոք շաքարի, ամինաշաքարի եւ սիալաթթուների) պարունակությունը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է վերլուծել ածխաջրային շղթաների կառուցվածքը, օլիգոսախարիդային պրոֆիլը (ճյուղավորման պրոֆիլը) եւ պոլիպեպտիդային շղթայի գլիկոզիլացման հատվածները:

6.1.2. Ֆիզիկաքիմիական հատկությունները

Մոլեկուլային զանգվածը կամ չափը: Մոլեկուլային զանգվածը կամ չափը որոշվում է էքսկյուզիոն 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 տեխնոլոգիաների միջոցով:

Էկստինկցիայի գործակիցը կամ կլանման մոլային գործակիցը: Շատ դեպքերում նպատակահարմար է վերջնական արտադրանքի էկստինկցիայի գործակիցը կամ կլանման մոլային գործակիցը որոշել ուլտրամանուշակագույն (ՈՒՄ) կամ տեսանելի սպեկտրում ալիքի որոշակի երկարության դեպքում (օրինակ՝ 280 նմ): Էկստինկցիայի գործակիցը որոշվում է ՈՒՄ-սպեկտրալուսաչափության (սպեկտրալուսաչափության) միջոցով՝ այնպիսի մեթոդներով հաշվարկվող սպիտակուցի որոշակի քանակություն պարունակող պատրաստուկի լուծույթի ընդգրկությամբ, 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 պոլիակրիլամիդային գելում ստացվում են էլեկտրաֆորեզի, նատրիումի դիդոցիլսուլֆատով պոլիակրիլամիդային գելում՝ իզոէլեկտրական կիզակետման, էլեկտրաֆորեզի, վեստերն բլոտի, կաթիլային էլեկտրաֆորեզի միջոցով եւ այլ համապատասխան մեթոդներով:

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

Սպեկտրոսկոպիկ պրոֆիլները: Աբսորբցիայի սպեկտրները որոշում են 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. Խառնուկների վերաբերյալ հավելում

Սույն ենթաբաժնում նշված են պոստենցիալ խառնուկները, դրանց աղբյուրները եւ դրանց հայտնաբերման վերլուծական մոտեցումների կիրառվող օրինակները: Ինչպես ֆիզիկաքիմիական հատկությունների բնութագրի դեպքում, խառնուկների պրոֆիլները եւ օգտագործվող տեխնիկական մոտեցումները յուրաքանչյուր պատրաստուկի համար տարբեր են. շատ դեպքերում անհրաժեշտ է պահպանել սույն դրույթում չներառված մոտեցումները: Հարկավոր է, որ դեղապատրաստուկ մշակողը 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 կոնստամիանտները

Առաջանում են արտադրության գործընթացում (սույն գլխի 2.1.4 կետ) եւ բաժանվում են 3 հիմնական կատեգորիայի. բջջային սուբստրատներից, բջջային կուլտուրաներից եւ հետագա մշակման հետեւանքով սկիզբ առած:

Բջջային սուբստատից սկիզբ առած 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 եւ համապատասխան բջջային գծերի պատրաստուկով կենդանիներին իմունացնելու միջոցով: Ընդունող բջջի ԴՆԹ-ի պարունակությունը կարելի է որոշել պատրաստուկի ուղղակի վերլուծության միջոցով (օրինակ՝ հիբրիդացման տեխնոլոգիայի միջոցով): Այդ խառնուկների համար ընդունելիության չափորոշիչներ սահմանելուց խուսափելու համար որոշ դեպքերում հաստատվում է բջջային սուբստատից սկիզբ առնող խառնուկների (օրինակ՝ նուկլեինաթթվի եւ ընդունող բջջի սպիտակուցների) հեռացումը, ինչի համար դիմում են կլիրենսի հետազոտություններին, որոնք կարող են ներառել այդպիսի խառնուկների ավելացմամբ լաբորատոր փորձարկումները:

Բջջային սուբստատից սկիզբ առնող խառնուկների թվին են դասվում ինդուկտորները, հակաբիոտիկները, շիճուկը եւ սնուցող միջավայրի այլ բաղադրիչներ, սակայն դրանցով չի սահմանափակվում:

Հետագա մշակման ընթացքում սկիզբ առնող խառնուկների թվին են դասվում ֆերմենտները, մշակման համար քիմիական եւ կենսաբանական ռեակտիվները (օրինակ՝ բրոմցիան, գուանիդին, օքսիդացնող եւ վերականգնող նյութեր), անօրգանական աղերը (օրինակ՝ ծանր մետաղներ, մկնդեղ, ոչ մետաղական իոններ), լուծիչները, կրիչները, լեզանդները (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՝ դեգրադացման արգասիքները

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

հատված ֆորմաները: Հիդրոլիտիկ ֆերմենտները եւ քիմիական նյութերը կարող են կատալիզացնել պեպտիդային կապերի խզումը, ինչը կարելի է հայտնաբերել ԲԱՀԶ-ի կամ ՊԱԱԳ-ում ՆԴՄ-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 վերլուծական մեթոդների միջոցով (օրինակ՝ բարձրարդյունավետ հեղուկային քրոմատագրում, կաթիլային էլեկտրաֆորեզ, 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՝ էքսկյուզիոն 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 սպիտակուցներն 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 բջի 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 պարունակությունն 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 պատրաստի արտադրանքում այդպիսի խառնուկների առավելագույն պարունակությունը:

Այս երկու մոտեցումները կարելի է գուգակցել, այսինքն՝ մաքրման գործընթացի վաղ փուլում անցկացնել ստանդարտ փորձարկում, իսկ վալիդացիոն փորձարկումը, որը ցույց է տալիս խառնուկների պարունակության նվազեցումը, անցկացնել պատրաստի արտադրանքի նկատմամբ՝ խառնուկների առավելագույն պարունակությունն ի հայտ բերելու համար:

Հաշվի առնելով միջազգային մասշտաբով ռեկոմբինանտ սպիտակուցներ կիրառելու հնարավորությունը՝ անհրաժեշտ է միջազգային մակարդակով ներդաշնակեցնել գնահատման չափորոշիչները, որպեսզի արտադրողները

միեւնույն արտադրական գծերում կարողանան մշակել իրենց պատրաստուկները՝ անկախ գրանցման եւ պատրաստուկը շուկա դուրս բերելու ենթադրյալ շրջաններից:

2. Պրոդուցենտ բջջի մնացորդային ԴՆԹ-ն

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

Վալիդացիոն փորձարկումները (օրինակ՝ խառնուկների տրված քանակության ներմուծման փորձեր՝ համապատասխանաբար բաշխելով ԴՆԹ-ի ֆրագմենտներն 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: Ներկա դրությամբ ԴՆԹ-ի քանակական վերլուծության 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) բջջային կայուն գծում ԴՆԹ-ի պարունակությունը որոշելու համար ստանդարտ փորձարկումների անցկացումն աննպատակահարմար է:

Որոշ դեպքերում (օրինակ՝ ավելի վաղ չհաստատված ներմուծվող բջջային 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 անցկացումն այն պատրաստուկների համար, որոնք անջատվել են բջջային կայուն գծերից, 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, հայտատուի 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՝ վերլուծության 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 կենսատեխնոլոգիական բոլոր պատրաստուկների համար սահմանել ընդունող բջջի մնացորդային սպիտակուցների ընդհանուր սահմանային պարունակությունը: 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):

Մեծ մասամբ, սպիտակուցները հեռացնելիս օգտագործում են քրոմատագրման սյունակներ, որոնց համար ընտրողականությունը (սելեկտիվությունը) եւ մեթոդիկաների ելքը կախված են ոչ միայն նյութի որակից, այլեւ սյունակների առաջնային եւ կրկնակի օգտագործման եղանակից, պահման պայմաններից, սանիտարական մշակումից եւ դրանց շահագործման ժամանակահատվածից: Վալիդացիոն մոտեցումը չի կարող ընդգրկել բոլոր այս կրիտիկական պարամետրերը:

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

այն վերլուծական մեթոդիկայի որակը, որն օգտագործվում է ընդունող բջժի մնացորդային սպիտակուցների խառնուկները որոշելու եւ դրանց քանակական վերլուծության 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 բջժի ԴՆԹ-ի մնացորդային պարունակությունը որոշելու թույլատրելի եղանակ:

Այս մոտեցումը լայնորեն չի կիրառվում այնպիսի խառնուկների առնչությամբ, ինչպիսիք ընդունող բջժի սպիտակուցներն են, որոնց վերլուծության ժամանակ յուրաքանչյուր պատրաստուկի մասով նախընտրելի է առանձին մոտեցում կիրառել:

Անհրաժեշտ է նշել, որ ցանկացած դեպքում հարկավոր է պարբերաբար անցկացնել վերլուծության 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 մոլեկուլային օրգանիզմի վերլուծության համապատասխան ֆիզիկաքիմիական, կենսաքիմիական եւ իմունաքիմիական 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 պատշաճ ծրագրի մշակումը դեղապատրաստուկի հաջող մշակման խիստ կարևոր փուլ է: Սույն գլխի նպատակը հայտատուներին կայունության այն հետազոտությունների տեսակների վերաբերյալ առաջարկություններ ներկայացնելն է, որոնց արդյունքները հարկավոր է ներառել կենսաբանական դեղապատրաստուկների գրանցման դրայեի 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, բջջային 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, գադուրթախթանիչ գործոնները, ուռուցքի

մեռուկացման գործոնները), էրիթրոպոետինները, պլազմինոգենն ակտիվացնողները, արյան մակարդման պլազմային գործոնները, աճի հորմոնները եւ աճի գործոնները, ինսուլինները, մոնոկլոնալ հակամարմինները եւ պաստվաստանյութերը, որոնք բաղկացած են ճիշտ բնութագրված սպիտակուցներից կամ պոլիպեպտիդներից: Բացի այդ, ստորեւ ներկայացված պահանջները կարող են տարածվել դեղապատրաստուկների այլ տեսակների, օրինակ՝ սովորական պաստվաստանյութերի վրա, եթե դա նշված է սույն կանոնների հատուկ գլուխներում կամ Միության իրավունքի մաս 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 մաս 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 պահպանման 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:

Կայունության ուսումնասիրության ծրագրի համար նախատեսված ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի 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 արգասիքների որակը եւ որակի հսկողությունը կարող են խիստ կարեւոր լինել դեղապատրաստուկի ստացման համար: Ընդհանուր առմամբ, արտադրողը պետք է նույնականացնի միջանկյալ արգասիքները եւ մշակված գործընթացի շրջանակներում մշակի 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 սահմանվում 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 փաթեթվածքով պատրաստուկի որակը պետք է համապատասխանի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում ուսումնասիրված նյութի որակին: Գրանցման դոսյեն ներկայացնելու պահին կարող են ներկայացվել տվյալներ՝ ըստ փորձարդյունաբերական մասշտաբներով ստացված դեղապատրաստուկի 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 մասնագրերի պահանջները 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 (բրեքթեինգ):

Մատրիցային մեթոդը կայունության ուսումնասիրության վիճակագրական պլանն է, որի դեպքում՝ ժամանակի որոշակի պահի, փորձարկման ենթակա գործոնների բոլոր համակցությունների փորձանմուշների ընդհանուր թվից ուսումնասիրվում է 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 փորձանմուշների տարբերությունների 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 առումով 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 մաս 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 տրամաչափարկված 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 տրամաչափարկված 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 օգտագործվող կրիչից ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի դիսսոցիացիան անհրաժեշտ է ուսումնասիրել 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 թերությունները կանխելու համար անհրաժեշտ է մշակել պատշաճ ռազմավարություններ (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, դեգամինացման եւ այլ հետերոգենությունների ազդեցությունը՝ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկի բացարձակ մաքրությունը որոշելը չափազանց դժվար է: Այդ առումով 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 դեգրադացման առանձին արգասիքների պարունակության եւ դրանց հանրագումարի մասին:

Ղեգրադացման 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 իմունաքիմիական համապատասխան վերլուծական մեթոդաբանությունը՝ անհրաժեշտ է համակողմանի բնութագրել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի հատկությունները (օրինակ՝ մոլեկուլյար զանգվածը, լիցքը, հիդրոֆոբությունը [ջրամերժություն]), ինչպես նաեւ ճշգրիտ սահմանել դեգրադացմամբ պայմանավորված՝ պահպանման ժամանակ դեզամինացման, օքսիդացման, սուլֆօքսիդացման, ագրեգացման կամ ֆրագմենտացման հետեւանքով առաջացած փոփոխությունները: Այդպիսի մեթոդների օրինակներ են էլեկտրոֆորեզը (էլեկտրոֆորեզը՝ նատրիումի դոդեցիլսուլֆատի առկայությամբ պոլիակրիլամիդային գելի մեջ (ՆԴՄ-ՊԱԱԳ), իմունոէլեկտրոֆորեզը, վեստերն-բլոտը, իզոէլեկտրական կիզակետումը), բարձր լուծաչափմամբ քրոմատագրումը (օրինակ՝ հակադարձ-ֆազային քրոմատագրումը, գելային զտումը, իոնային փոխանակումը, աֆինային քրոմատագրումը) եւ պեպտիդային քարտեզավորումը:

Եթե բնական, արագացված պահպանման եւ (կամ) սթրես-կայունության հետազոտության արդյունքներով հայտնաբերվում են դեգրադացիայի արգասիքի առաջացման մասին վկայող կարելուր որակական կամ քանակական փոփոխություններ, ապա հարկավոր է վերլուծել դրա պոտենցիալ վտանգավորությունը եւ գնահատել դեգրադացման արգասիքների բնութագրերը եւ բնական պայմաններում պահպանման ծրագրի շրջանակներում դրանց քանակությունը որոշելու անհրաժեշտությունը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել եւ հիմնավորել թույլատրելի սահմանները՝ հաշվի առնելով նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններում օգտագործված նյութի մեջ դեգրադացման արգասիքների պարունակությունը:

Այն նյութերի վերաբերյալ, որոնց հատկություններն անհնար է պատշաճ կերպով բնութագրել, եւ այն դեղապատրաստուկների, որոնց մաքրությունն անհնար է որոշել ստանդարտ վերլուծական մեթոդների օգնությամբ, 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 դեգրադացման 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 հսկողության 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 խստորեն սահմանված ջերմաստիճանում պահպանման, 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 պահպանման պայմանները) բավարար պաշտպանություն է ապահովում 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 ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ դեղապատրաստուկի հետազոտություններ անցկացնել 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 դեգրադացման պրոֆիլը: Սթրես-պայմաններում կատարված հետազոտությունները թույլ են տալիս որոշել, թե որքան կործանարար է պահպանման համար առաջարկվող պայմաններից տարբերվող 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 մաս 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 առումով պայմաններն անհրաժեշտ է ընտրել մանրակրկիտ, անհատական կարգով:

6.4. Լույսը

Փորձարկումների անցկացման վերաբերյալ առաջարկություններ ստանալու համար անհրաժեշտ է, որ 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 միանգամյա 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 առումով 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 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, 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՝ հետգրանցումային երկարաժամկետ հետազոտությունների շրջանակներում:

8. Մասնագրերը

Չնայած, որ պահպանման ժամանակ կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկները կարող են ենթարկվել ակտիվության զգալի նվազման, ֆիզիկաքիմիական փոփոխությունների կամ դեգրադացման, միջազգային եւ ազգային կանոնների մեջ թողարկման եւ պիտանիության ժամկետի ավարտի վերաբերյալ տարբերվող մասնագրերի կազմմանն առնչվող բավարար առաջարկություններ չեն պարունակվում: Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկների առանձին տեսակների եւ խմբերի համար առաջարկվող պիտանիության ժամկետի շրջանակներում ակտիվության առավելագույն թույլատրելի նվազման, ֆիզիկաքիմիական սահմանային փոփոխությունների եւ դեգրադացման 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 տարբերվող մասնագրերի կիրառումը (շրջանառումը) անհրաժեշտ է հիմնավորել այնպիսի տվյալների բավարար ծավալով, որոնք հաստատում են, որ կլինիկական հատկությունները չեն վատթարանում, ինչպես նշված է Միության իրավունքի մաս 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 է 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.

դեգրադացման 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՝ դեգամինացման, օքսիդացման, ագրեգացման կամ պրոտեոլիզի դեպքում): Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) պատրաստուկների դեգրադացման 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 որոշել արտադրության նախորդ փուլի հաջողությունը՝ նախքան արտադրական գործընթացը շարունակելը: Դրանց շարքին են դասվում այն նյութերը, որոնք կարող են հետագա մոլեկուլյար մոդիֆիկացման ենթարկվել կամ որոշակի ժամկետով պահպանվել՝ մինչեւ հետագա մշակումը.

արդյունաբերական արտադրություն՝ մասշտաբային արտադրություն՝ որպես կանոն, 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 ազդող 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 ցուցումներ, 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 կատարելագործման, արտադրության մասշտաբայնացման, 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 նկարագիր, 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:

Մույն 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:

Մույն 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 (կամ) 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), բնութագրերի սահմանման եւ կայունության գնահատման արդյունքները (եթե կիրառելի է): Նախապես սահմանված չափորոշիչների հետ ստացված արդյունքների համեմատությունը պետք է հնարավորություն ընձեռի արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված արտադրանքի համադրելիության օբյեկտիվ գնահատական ստանալու:

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, թեւեւ 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 որպէս 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 է 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 վերլուծության 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 դեգրադացման եղանակների միջեւ հնարավոր տարբերությունները եւ որպես արդյունք՝ 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 կիրառության 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 կարելու տարբերությունները հայտնաբերելու առավելագույն հնարավորությունը, որոնք արտադրության գործընթացում կատարվող փոփոխությունների հետեւանք են: Արտադրանքի ֆիզիկաքիմիական, իմունաքիմիական հատկությունները եւ կենսաբանական ակտիվությունը բավականաչափ լիարժեք գնահատելու համար կարող են պահանջվել միեւնույն ցուցանիշի (օրինակ՝ մոլեկուլար 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 մոդիֆիկացիայի 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 որոշվել: 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, իմունաքիմիական 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 նման տեղեկատվություն ստանալ, 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 վերլուծության 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 հետազոտությունների արդյունքները, օրինակ՝ ավելի բարձր կարգի սպիտակուցի կառուցվածքի հետազոտությունը, ապա բավարար ստույգություն էւ ճշտություն ունեցող համապատասխան կենսաբանական փորձարկման կիրառումը կարող է լինել այն բանի անուղղակի հաստատումը, որ արտադրական գործընթացի փոփոխության ժամանակ ավելի բարձր կարգի կառուցվածքների փոփոխություն տեղի չի ունեցել: Եթե ֆիզիկաքիմիական կամ կենսաբանական փորձարկումները թույլ չեն տալիս հավաստիանալ, որ ավելի բարձր կարգի 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:

Իմունաքիմիական հատկությունները: Եթե իմունաքիմիական հատկություններն 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 գնահատման տվյալները, թե արդյոք վերջնական արտադրանքի մասով տեղի ունեցել է 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: Վերլուծության 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 վերլուծություն: 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 փոփոխությունների, պետք է գնահատվի 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 դեգրադացման արգասիքներով, որոնք ձեւավորվում են արտադրանքը պահելուց տեսական ժամանակ հետո: Որոշ դեպքերում խցանափակման համակարգից լվացահանվող երկվալենտ իոնները կարող են փոփոխել կայունության պրոֆիլն 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 մաս 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 գիտելիքներից 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 վերանայում պահանջում, ինչպես նաև այն ընթացաշրջանները, որոնց վրա առաջարկվող փոփոխությունները չպետք է ազդեն: Օրինակ՝ միջանկյալ արգասիքների վերլուծությունը կարող է բացահայտել արտադրանքում հնարավոր տարբերությունները, ինչը կիրառվող վերլուծական մեթոդիկաների պիտանիության գնահատական է պահանջում՝ 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 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 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 է պահանջվել առավել ընդլայնված վերլուծություն եւ որպես հետ եւանք՝ 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 ազենտներից,

հարակից եւ արտադրական խառնուկների, օրինակ՝ ընդունող բջջի մնացորդնային ԴՆԹ-ների եւ 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 հետազոտում 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 կուտակմանն 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 սահմանափակ լինելը՝ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումները կարող են բավարար չլինել՝ արդյունքների համադրելիությունը սահմանելու համար, 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՝ կարելոր 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 կարելու առկա նախակլինիկական եւ կլինիկական տվյալները, դրա կիրառության առանձնահատկությունները եւ դեղաթերապեւտիկ խումբը՝

կիրառության 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՝ կիրառության 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 դեղակինետիկայի 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.

դեղակինետիկ-դեղադինամիկ փոխկապակցվածությունը, բաշխումը եւ կլիրենսը (մաքրման գործակից):

2.5.2. Հետազոտության տեսակը

Մույն գլխում նշված նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների շարքին, հանգամանքներից կախված, դասվում են դեղակինետիկ հետազոտությունները, դեղադինամիկ հետազոտությունները, դեղակինետիկ/դեղադինամիկ հետազոտությունները, կլինիկական արդյունավետության հետազոտությունները, կլինիկական անվտանգության հետազոտությունները, իմունոգենության հետազոտությունները, դեղազգոնության շրջանակներում հետազոտությունները: Նշված հետազոտությունների նպատակը փոփոխված եւ չփոփոխված դեղապատրաստուկը համեմատելն է: Հնարավորության դեպքում այդ հետազոտությունները պետք է կրեն ուղիղ համեմատական բնույթ:

3. Սահմանումները

Մույն 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 ազենտների 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 արտադրանքներ ունեն 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. Արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելիս կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկների համադրելիության հետազոտություն՝ նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններ

1. Ներածություն

Կենսատեխնոլոգիական (կենսաբանական) դեղապատրաստուկներ արտադրողները մշակման փուլերում եւ գրանցումից հետո հաճախ փոփոխություններ են կատարում արտադրական գործընթացում:

Փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների համադրելիության հաստատումը հետ եւողական գործընթաց է, որն սկսվում է որակի ուսումնասիրությունից (սահմանափակ կամ ամբողջ ծավալով) եւ անհրաժեշտության դեպքում կարող է ներառել նախակլինիկական, կլինիկական հետազոտություններ եւ (կամ) հետազոտություններ՝ դեղագոնության շրջանակներում:

Սույն գլխում ներկայացված են մեկ արտադրողի, այդ թվում պայմանագրային արտադրողների կողմից արտադրական գործընթացում կատարված փոփոխություններից առաջ եւ հետո ստացված պատրաստուկների համեմատության ժամանակ համադրելիության հետազոտության շրջանակներում նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման վերաբերյալ պահանջներ: Սույն գլխում ներկայացված են արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց հետո կապակցող նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելու վերաբերյալ պահանջներ՝ 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 հնարավոր 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): Մակայն 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 ակտիվ դեղագործական բաղադրամասով եւ դեղապատրաստուկով պայմանավորված մի շարք գործոններից, ինչպիսիք են՝

մոլեկուլի եւ պատրաստուկների տվյալ խմբի այլ մոլեկուլների վերաբերյալ տեղեկատվությունը.

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, դրանց ածանցյալների, ինչպես նաեւ այն պատրաստուկների վրա, որոնց բաղադրիչներն են դրանք, օրինակ՝ կոնյուգատները: Այդպիսի սպիտակուցներն ու պոլիպեպտիդները կարող են ստացվել ռեկոմբինանտ եւ ոչ ռեկոմբինանտ էքսպրեսող համակարգերի օգնությամբ, դրանք լավ են ենթարկվում մաքրման ու բնութագրերի մանրամասն սահմանման՝ ժամանակակից վերլուծական մեթոդների օգտագործմամբ, հետեւյալ դեպքերում՝

արտադրական գործընթացում փոփոխությունները կատարվում են մեկ արտադրողի կողմից (այդ թվում՝ պայմանագրային), որը կարող է անմիջականորեն համեմատել գործընթացները, վերլուծական ներարտադրական փորձարկումների արդյունքները, որոնք ստացվել են արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո.

արտադրական գործընթացում փոփոխությունները կատարվում են մշակման գործընթացի ընթացքում կամ 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 գործընթաց է, որն սկսվում է որակի ուսումնասիրությունից (սահմանափակ կամ ամբողջ ծավալով) եւ անհրաժեշտության դեպքում կարող է ներառել նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական հետազոտություններ եւ (կամ) հետազոտություններ՝ դեղագոյնության 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 վերլուծական փորձարկումների առկայությունը, հնարավորություններն ու սահմանափակումները: Եթե վերլուծական 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 անհատական կերպով:

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 ուսումնասիրումը՝ 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, որն օպտիմալ կերպով թույլ կտա բավականաչափ ճշգրիտ 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 տարբերությունների 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 ընդհանրապես չանցկացնել որեւէ հետազոտություն, սակայն մյուս դեպքերում հետազոտությունները պետք է անցկացվեն մեծ ծավալով: Անհրաժեշտ է նշել, որ նախակլինիկական հետազոտությունների պատշաճ 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 պատասխանների միջեւ հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերումը, այլ ոչ թե per se պատասխանը: 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 ամփոփագրի 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 դեղակինետիկ պարամետրերի կամ դեղադինամիկ ազդեցությունների նշանակությունների (բնութագրերի) վերաբերյալ անորոշության կամ մտավախությունների (ստացված տեղեկատվությունն ու տեղեկությունները պարզաբանող՝ գրանցման դոսյեում ներառված կարելու տվյալների, տեղեկությունների բացակայության կամ դոսյեում իրար հակասող տեղեկությունների ու տվյալների վերաբերյալ հիմնավորված փորձագիտական կարծիքի կամ պատրաստուկը մշակողի կարծիքի) պահպանման դեպքում պետք է ուսումնասիրել մեկ կամ մի քանի ռել եւանտ 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 ռել եւանտ են մարդու համար: Նշված հետազոտություններն անցկացնելիս ավելի նախընտրելի է օգտագործել փոփոխություններ կատարելուց հետո ստացված պատրաստուկը, քան ակտիվ դեղագործական բաղադրամասը: 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 մի քանի վերջնակետերի նկատմամբ, ինչպիսիք են՝

կլինիկական կիրառման համար կարելու՝ դեղադինամիկայի ցուցանիշների (օրինակ՝ ազդեցության տևողության) փոփոխությունները.

դեղակինետիկ 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 վերլուծական 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 հաշվի առնելով պատրաստուկի մշակման փուլը, կատարվող փոփոխությունների բնույթը եւ որակի ցուցանիշների վրա դրանց ազդեցությունը: 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, մինչեւ փոփոխությունը ստացված առկա նախակլինիկական եւ կլինիկական տվյալները վալիդ մնալը եւ դրանց արտարկումը պատրաստուկի վրա փոփոխությունից հետո հնարավոր լինելը հաստատելու համար, որպես կանոն, բավարար է ներկայացնել ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական (in vitro ու in vivo) հետազոտությունների համապատասխան արդյունքները:

Որոշ դեպքերում անհրաժեշտ են համադրելիության այնպիսի նախակլինիկական կամ կլինիկական հետազոտություններ, ինչպիսիք են օրինակ՝ դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկ եւ (կամ) դեղադինամիկ 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 սուրբոգատ մարկեր.

այդ սուրբոգատ մարկերի պայմանավորվածությունը դեղաչափով (էքսպոզիցիայով).

պատրաստուկի փոխազդեցությունը ռեցեպտորների հետ.

հիվանդության համար սպեցիֆիկ ազդեցության մեխանիզմ.

թիրախ-օրգաններ՝ դեղապատրաստուկի ակտիվության եւ թունավորության դրսեւորման համար.

դեղապատրաստուկի կիրառման եղանակը:

Դեղակինետիկ հետազոտությունները

Դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկայի եւ դեղադինամիկայի ուսումնասիրության ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել այնպիսի գործոններ, ինչպիսին իմունոգենությունն է եւ դրա հնարավոր ազդեցությունը դեղակինետիկ պարամետրերի եւ (կամ) դեղադինամիկ ազդեցությունների վրա:

Ներմուծման ուղին պետք է համընկնի այն ուղու հետ, որը նախատեսվում է օգտագործել կլինիկական կիրառման ժամանակ: Եթե նախատեսվում է օգտագործել պատրաստուկի ներմուծման ոչ 1 ուղի (օրինակ՝ ներերակային եւ ենթամաշկային ներմուծում), ապա կարող է պահանջվել ուսումնասիրել ներմուծման յուրաքանչյուր ուղի: 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 դեղակինետիկ եւ դեղադինամիկ հետազոտությունները, ապա նպատակային խմբի ընտրությունը պետք է հիմնավորվի այն փաստով, թե որ դեղադինամիկ 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 ԴԿ-հետազոտությունների (դեղակինետիկ) 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:

Դեղադինամիկ հետազոտությունները

Դեղադինամիկան (ԴԴ) նախընտրելի է գնահատել համեմատական դեղակինետիկ հետազոտության կազմում, քանի որ ԴԴ-ի փոփոխությունը որոշ դեպքերում կարող է պայմանավորված լինել դեղակինետիկ ցուցանիշների փոփոխմամբ: Հետազոտությունները պետք է լինեն համեմատական եւ չպետք է ուղղված լինեն պատրաստուկի per se դեղադինամիկ հատկությունների հայտնաբերմանը:

Առաջնային եւ երկրորդական ԴԿ-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:

Վերլուծական զգայունությունը հաստատելու համար դեղաչափի 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 ԴԴ-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:

ԴԴ-մարկերները՝ որպես արդյունավետության գնահատման փոխարինում: Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս արդյունավետությունը սովորաբար գնահատվում է՝ ըստ մեկ կամ մի քանի կլինիկական վերջնակետերի: Երբեմն դրա համար օգտագործվում են ԴԴ-մարկերներ: ԴԴ-մարկերը կարող է դիտվել որպես արդյունավետության համապատասխան մարկեր, եթե պատրաստուկի ազդեցության տակ դրա փոփոխությամբ գլխավորապես բացատրվում է կլինիկական ելքը:

ԴԴ-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՝ ԴԴ-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 ԴԴ-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 ԴԴ-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 պլանով 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 հնարավորությունը՝ 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: Դեղադինամիկ 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 բավականաչափ ճշգրիտ 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
դեղագոյնությանը 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 հետազոտությունում, 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 հետազոտություններ, օրինակ՝ դեղահամաճարակաբանական:

Անցանկալի ռեակցիաները գնահատելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել ոչ միայն անցանկալի երեւոյթների առաջացման հաճախականությունը, այլեւ դրանց կլինիկական դրսեւորումներում հնարավոր տարբերությունները (տեւոդությունը, 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 տեւոդությունը եւ ընտրանքի ծավալը որոշվում են՝ հաշվի առնելով ակնկալվող անցանկալի երեւոյթների առաջացման հաճախականությունը, ծանրությունը եւ լրջությունը, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի կիրառման կլինիկական պայմանները (ոչ տեւական կամ տեւական կիրառումը եւ այլն): Այդպիսի հետազոտության նպատակն անցանկալի երեւոյթների per se հայտնաբերումը չէ, դրանց առաջացման տարբերությունների գնահատումն 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 են պատրաստուկի անվտանգության ուսումնասիրության գործընթացում, եւ պոտենցիալ ռիսկերը:

Ռիսկերի կառավարման պլանը մշակելիս պետք է հաշվի առնել նախկինում թողարկվող 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 դեղադինամիկ 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. Մոնոկլոնային հակամարմինների եւ դրանց ածանցյալների մշակումը, արտադրությունը, բնութագրերի եւ մասնագրի սահմանումը

1. Ներածություն

Մույն գլխում ուսումնասիրվում են մոնոկլոնային հակամարմինների որակին ներկայացվող պահանջները:

Մոնոկլոնային հակամարմինները Ig են, որոնք բնութագրվում են որոշակի սպեցիֆիկությամբ, եւ որոնց ստացման աղբյուրը մեկ կլոնի բջիջների զծերն են: Դրանց կենսաբանական ակտիվությունը դրսեւորվում է համապատասխան լիզանդի (սովորաբար սահմանվում է որպես հակածին) հետ սպեցիֆիկ կերպով կապակցման հաշվին եւ դրանով են պայմանավորվում իմունային համակարգի այնպիսի էֆեկտորային ֆունկցիաներ, ինչպիսիք հակամարմին-կախյալ բջջային ցիտոտոքսիկությունը (ADCC) եւ կոմպլեմենտ-կախյալ ցիտոտոքսիկությունն են (CDC):

Մոնոկլոնային հակամարմինները կարող են ստացվել ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով (ռԴՆԹ), հիբրիդոմային տեխնոլոգիայով, B-լիմֆոցիտների իմոբիլիզացումով (անմահացում) կամ այլ տեխնոլոգիաների օգնությամբ (օրինակ՝ ցուցասարք-տեխնոլոգիաները, գենետիկորեն մոդիֆիկացված կենդանիները):

Սույն գլխում շարադրված են այն մոնոկլոնային հակամարմինների մշակմանը, արտադրությանը, բնութագրերի եւ մասնագրերի սահմանմանը ներկայացվող սկզբունքները եւ ընդհանուր պահանջները, որոնք կիրառվում են որպես բժշկական կիրառման դեղապատրաստուկներ կամ օգտագործվում են դրանց արտադրության մեջ:

2. Կիրառման ոլորտը

Սույն գլխում դիտարկվում են թերապեւտիկ եւ կանխարգելիչ (այդ թվում՝ *ex vivo*), ինչպես նաեւ *in vivo* դիագնոստիկ կիրառման համար նախատեսված բջիջների մոնոկլոնային գծից ստացված մոնոկլոնային հակամարմինների գրանցման ժամանակ որակին առնչվող հարցերը:

Սույն գլխում շարադրված սկզբունքները կիրառելի են որպես ռեազենտ 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 ղեղազրքի 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 իմունաքիմիական 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 կայուն, անընդհատ մշակվող գիծ լինի, որը մշակվել է ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ի տեխնոլոգիայով եւ (կամ) այլ համապատասխան տեխնոլոգիաներով: 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 կոդմնակի ազենտներին 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 իմոբտալիզացում (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 ազենտների, այդ թվում՝ Կրեյտցֆելդ-Յակոբի տարբերակային հիվանդության ազենտների, ինչպես նաեւ մարդու համար այլ ախտածին միկրոօրգանիզմների հնարավոր փոխանցման հետ կապված խնդիրները:

Մարդու՝ Էպշտեյն-Բարի վիրուսից (EBV) տրանսֆորմացված լիմֆոցիտների օգտագործումը ստեղծում է լրացուցիչ դժվարություններ՝ կապված EBV վիրուսի առկայության հետ, որը կարող է վարակել մարդուն:

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 սահմանումն անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել եւ փաստաթղթավորել այդ թվում դոնորների առողջության, հիբրիդացման համար օգտագործված գույրնկերների եւ բջիջներին հպված (օրինակ՝ սնուցող բջիջները եւ միելոմայի բջիջները) մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութերի վերաբերյալ տեղեկատվությունը:

4.2. Մոնոկլոնային հակամարմինների արտադրությունը

4.2.1. Ընդհանուր դրույթներ

Արտադրության գործընթացն 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 բաղադրամասի վերաբերյալ մասնագրերի կազմմանը եւ պատրաստի դեղապատրաստուկին: Նման հսկողությունը պետք է թույլ տա հետեւել որակի այնպիսի էական ցուցանիշներին, 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 A սպիտակուցն օգտագործվում է մաքրման գործընթացում, ապա A 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 գործընթացներ եւ այլն): Այդպիսի մոտեցումը հաճախ կոչվում է պլատֆորմային արտադրություն:

Ինչպես եւ ցանկացած այլ դեղապատրաստուկ, կենսատեխնոլոգիական դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացը, որը մշակվել է պլատֆորմային արտադրության օգտագործմամբ, պետք է արդեն վալիդացված լինի դրա գրանցման պահին: Վալիդացման մասով հետազոտությունները պետք է ներառեն արտադրության վերջնական գործընթացից եւ արտադրական հարթակներից ստացված տվյալները, որոնք կօգտագործվեն իրացման համար դեղապատրաստուկի արտադրության 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 ռել էւանտ փորձի հիման վրա ստացված տվյալներ:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ որակի ցուցանիշները սպեցիֆիկ են յուրաքանչյուր պատրաստուկի եւ դրա արտադրության գործընթացի համար՝ գրանցվող պատրաստուկի եւ գործընթացի մասով անհրաժեշտ է հաստատել վերլուծական 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 կարող է հարմարեցված չլինել գրանցվող պատրաստուկին եւ գործընթացին: Օրինակ՝ այնպիսի արտադրական խառնուկները, ինչպիսիք են ընդունող բջջի սպիտակուցները (CSU) եւ տվյալ պատրաստուկի եւ գործընթացի նկատմամբ օգտագործվող հսկողության մեթոդները, կարող են պիտանի չլինել նույն պլաստֆորմային արտադրությունն օգտագործող այլ արտադրանքի համար (օրինակ՝ ընդհանուր պարէնտերալ բջջային գծից ստացված տարբեր բջջային սուբստրատներ, համանման կուլտուրաներ եւ մաքրման պայմաններ):

Պլաստֆորմային արտադրության վրա հիմնված՝ հաստատված գործընթացի փոփոխման դեպքում անհրաժեշտ է առանձին վերլուծել այդպիսի փոփոխության ազդեցությունն ուսումնասիրվող պատրաստուկի եւ գործընթացի վրա: Այնուամենայնիվ, պատշաճ 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 պլաստֆորմային 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 մոնոկլոնային 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՝ կոդմնակի ազենտների մասով, այսինքն՝ կոդմնակի կամ էնդոգեն ազենտների 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 փուլերի կարողությունը, նվազեցնել վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը: Վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման 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 փուլերը սահմանելու ու վերլուծելու նպատակով արժեքավոր են համարվում նաև այլ հետազոտություններ (օրինակ՝ պլաստֆորմային արտադրության հիման վրա անցկացված հետազոտությունները), որոնց շնորհիվ հնարավոր է կրճատել վալիդացիոն հետազոտությունների ներկայացվող արդյունքների ծավալը: Այդպիսի տվյալները կարող են դիտարկվել որպես օժանդակ տվյալներ

(օրինակ՝ վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցման վրա գործընթացի փոփոխվող պարամետրերի հնարավոր ազդեցության, բազմաթիվ արտադրական ցիկլերից հետո սյունակների հատկությունները, վիրուսների փոխանցման հետազոտությունների կամ սյունակների մաքրման մասով հետազոտություններն ուսումնասիրելիս): Բոլոր դեպքերում արտադրողը պետք է հիմնավորի այդպիսի տվյալների կարելությունն 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 նվազեցման վերաբերյալ տվյալներին, եթե նախորդ ընթացաշրջանում ստացված միջանկյալ արտադրանքն ունի համադրելի կենսաքիմիական հատկություններ եւ նույնական մեթոդներով ենթարկվում է մաքրման):

Արտադրողը պետք է ներկայացնի այն արտադրական փուլի կրիտիկական անալիզը, որի առնչությամբ կօգտագործվեն սեփական նման օժանդակ տվյալներ, ինչպես նաեւ համապատասխան միջանկյալ արտադրանքի բաղադրության կրիտիկական անալիզը: Անալիզի արդյունքների հիման վրա անհրաժեշտ է հանգել միանշանակ եզրակացության, որ երկու դեպքում էլ ներմուծված արտադրական փուլը նույնական է պոտենցիալ վիրուսային կոնտամինանտները ինակտիվացնելու (վերացնելու) կարողության մասով: Եթե փուլերի համադրելիությունը համոզիչ չէ կամ տվյալների բազան թույլ չի տալիս բացառել պատրաստուկների համար սպեցիֆիկ ազդեցությունը վիրուսային ծանրաբեռնվածությունը նվազեցնելու կարողության վրա, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել հաստատող ցիկլեր՝ պատրաստուկների համար սպեցիֆիկ միջանկյալ արտադրանքի օգտագործմամբ:

Եթե մշակման կամ արտադրության մեջ օգտագործվել են խոշոր եղջերավոր անասունների կամ կենդանիների այլ տեսակների, ՏՄԷ 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 բնութագրել: 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 ձեռնարկ 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 սիալաթթուների) պարունակությունը: Ավելին, անհրաժեշտ է վերլուծել ածխաջրային շղթաների կառուցվածքը, օլիգոսախարիդային պրոֆիլը (ճյուղավորման պրոֆիլը), գլիկոզիլացման հատվածները եւ դրանց զբաղվածությունը:

Որպես կանոն, մոնոկլոնային հակամարմինները Fc-ֆրագմենտի վրա տեղակայված յուրաքանչյուր ծանր շղթայի վրա ունեն N-գլիկոզիլացման մեկ հատված: 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 որոշել առկա 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 հակածինների ու հակածինների որոշակի հատվածների հետ կապակցման անալիզ անցկացնել: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ընտրված թիրախներից տարբեր՝ մարդու հյուսվածքների համար չնախատեսված ռեակտիվությունը (ցիտոտոքսիկությունը): Սույն գլխի հավելվածին համապատասխան իմունաքիմիական 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 հնարավորությունն ու ակտիվացնել այն եւ (կամ) այլ էֆեկտորային ֆունկցիաներ, նույնիսկ եթե նպատակային 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-ի, 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 կարելու է, եւ 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 վերլուծական մեթոդներ:

Անհրաժեշտ է նույնականացնել պոտենցիալ արտադրական խառնուկները (օրինակ՝ ԸԲՄ-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 կոնսամինանտների պարունակությունը (օրինակ՝ միկրոօրգանիզմները, էնդոտոքսինները): Ոչ էնդոտոքսին բնույթի բորբոքային կոնսամինանտների (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) իմունաքիմիական մեթոդիկաների օգնությամբ անհրաժեշտ է որոշել քանակական պարունակությունը:

Անհրաժեշտ է հաստատել, որ պարունակության նկատմամբ փորձարկման արդյունքներն անմիջականորեն փոխկապակցվում են կենսաբանական ակտիվության նկատմամբ փորձարկումների ժամանակ ստացված արդյունքների հետ: Այդպիսի կախվածության առկայության դեպքում պատրաստուկի կամ արտադրական գործընթացների (օրինակ՝ չափաճրարման) 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 բնութագրերի սահմանման մասով հետազոտությունների արդյունքներով 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 սերիանների, արտադրության գործընթացի վերարտադրելիությունը հաստատելիս օգտագործված սերիանների նկատմամբ փորձարկումների արդյունքների հիման վրա ստացված տվյալները, կայունության հետազոտությունների արդյունքների տվյալները եւ մշակման վերաբերյալ էական տվյալները:

4.4.1. Իսկությունը

Իսկության մասով 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 նպատակով կարող է պահանջվել մի քանի փորձարկում (ֆիզիկաքիմիական, կենսաբանական եւ (կամ) իմունաքիմիական). 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 պոլիմերացումը, 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 վրա:

Հաշվի առնելով այն փաստը, որ գլիկոզիլացումը կարող է ազդեցություն ունենալ պատրաստուկի դեղակինետիկայի 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 կերպով 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, ԸԲՄ-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 վերլուծական մեթոդիկան պետք է ակտիվ դեղագործական նյութի եւ (կամ) դեղապատրաստուկի վերաբերյալ մասնագրերի մաս կազմի եւ տեսականորեն 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 վերլուծական 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 երկրորդ՝ 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, մանրէազերծությունը, 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, 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
մոնոկլոնային հակամարմինների խաչաձեռն ռեակտիվության
իմունոհիստոքիմիական կամ ցիտոքիմիական հետազոտություններում**

Մարդու հյուսվածքների սույն ցանկը թույլ է տալիս արտացոլել խաչաձեռն 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, վահանաձեռն գեղձը,
հարվահանաձեռն 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: 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 փորձանմուշներ վերցնելը): Յուրաքանչյուր պատրաստուկի նմուշներ վերցնելու 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-բջջիների եւ բնածին իմունիտետի ակտիվացումով, որոնք ազդում են անցանկալի ռեակցիայի ձեւավորմանը:

Թերապեւտիկ սպիտակուցների նկատմամբ իմունային պատասխանի հետեւանքները դրսեւորվում են նրանով, որ առանց կլինիկական դրսեւորման՝ հակամարմինների անցողիկ 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 որպէս փոխարինող թերապիա կիրառվող թերապեւտիկ սպիտակուցների համար՝ էնդոգեն անալոգների հետ խաչաձեւ հնարավոր ռեակտիվությունը, եթէ տվյալ անալոգի արտադրանքը պահպանվել է:

Թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունոգենության վրա ազդում են մի շարք գործոններ: Դրանք կարելի է բաժանել երկու խմբի՝ պացիենտով պայմանավորված գործոններ եւ հիվանդությամբ կամ դեղապատրաստուկով միջնորդավորված գործոններ: Պացիենտով պայմանավորված գործոնները կարող են նպաստել սուբյեկտի մոտ իմունային պատասխանի ձեւավորմանը եւ ներառում են հիմնական հիվանդությունը, ժառանգական նախատրամադրվածությունը, իմունային կարգավիճակը, ներառյալ՝ իմունոմոդուլացնող թերապիան եւ դրգավորման ռեժիմը: Դեղապատրաստուկով միջնորդավորված գործոնները նույնպէս կարող են ազդել իմունային պատասխանի ձեւավորման հավանականության վրա, ինչպէս 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 սխտեմատիկ գնահատման միջոցների հաստատմանը: Սույն գլուխը տարածվում է սպիտակուցների եւ պոլիպեպտիդների, դրանց ածանցյալների, ինչպես նաեւ այն պատրաստուկների վրա, որոնց բաղադրիչ են նշված նյութերը, օրինակ՝ կոնյուգատները: Այս սպիտակուցները եւ պոլիպեպտիդները գլխավորապես ստացվում են ռեկոմբինանտ կամ ոչ ռեկոմբինանտ էքսպրեսող 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 զարգացման հետեւանքները կարող են տարբեր լինել՝ սկսած կլինիկական որեւէ նշանակալի երեւոյթներով 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 պացիենտով պայմանավորված 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 ստորել նշված սկզբունքները հարմարեցնել կոնկրետ դեղապատրաստուկին: Իմունոգենության ուսումնասիրության համար որեւէ մոտեցման ընտրություն հիմնավորելիս հայտատուները պետք է հաշվի առնեն ինչպես անցանկալի իմունային պատասխանի ձեւավորման ռիսկի ուսումնասիրությունը, այնպես էլ ստորել 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 զարգացման վրա ազդող գործոնները

4.1.1. Պացիենտով պայմանավորված կամ հիվանդությամբ
միջնորդավորված գործոնները

Պացիենտով պայմանավորված գործոնների շարքին, որոնք կարող են ազդել թերապեւտիկ սպիտակուցներին ի պատասխան ձեւավորվող իմունային պատասխանի վրա, դասվում են գենետիկական առանձնահատկությունները, պացիենտի տարիքը, իսկ հիվանդությամբ միջնորդավորված գործոնների շարքին դասվում են ուղեկցող թերապիան եւ համանման սպիտակուցների ավելի վաղ ներարկումը:

Իմունային պատասխանը փոփոխող գենետիկական գործոնները: Գենետիկական գործոնները կարող են փոփոխել թերապեւտիկ սպիտակուցի 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 կողավորող MHC մոլեկուլների, հակաձին 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 հաջորդականությունն ամբողջովին 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 կողավորող 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 հակաձինը կարող է ընկալել որպես նեո- հակաձին:

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 խմբում 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 կարելու 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 վիճակների դեպքում (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:

Որոշ պատրաստուկների վերաբերյալ հայտնի է, որ 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 իմունոդեպրեսսանտների 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 իմունոդեպրեսսանտների ընդունման պայմաններում, ապա մոնոթերապիայում թերապեւտիկ սպիտակուցի կիրառման մտադրությունը պետք է հիմնավորել իմունոդեպրեսսանտների բացակայության պայմաններում իմունոգենության մասին պատշաճ կլինիկական տվյալներով, այսինքն՝ իմունոդեպրեսսանտների հետ համակցությամբ իմունոգենության մասին տվյալները մոնոթերապիայում պատրաստուկը կիրառելու հնարավորության մասին որոշումն ընդունելու ժամանակ որեւէ կարելություն չեն ունենա:

Տեղողությունը, ներարկման եղանակը, բուժման մեթոդները: Թերապեւտիկ սպիտակուցի նկատմամբ իմունային պատասխանն 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:

Ոչ կանոնավոր բուժումը կամ երկարատեւ դադարից հետո պատրաստուկի ներարկումը կարող է ուժեղացված իմունային պատասխան առաջացնել:

Հանանման կամ ազգակցական սպիտակուցների կիրառումն անամնեզում: Համանման կամ ազգակցական սպիտակուցներով ավելի վաղ անցկացված թերապիան կարող է օրգանիզմի նախնական զգայունացում առաջացնել եւ պատճառ դառնալ իմունային պատասխանի զարգացման համար: Որոշ սպիտակուցներ նախկինում՝ փոխարինող թերապիայում օգտագործվելու դեպքում, 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 զարգացման 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՝ դեգամիդացիայի, 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 մի եւնույն 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 երեւոյթների հնարավոր պատճառներ: Դրանք անհրաժեշտ է հաշվի առնել ռեցեպտորային 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:

Աղուկտների ագրեգացումը եւ ձեւավորումը: Աղուկտ 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 աղուկտների ագրեգացումը կամ ձեւավորումը, ներառում են բաղադրությունը, մաքրման գործընթացը, վիրուսների ապասկտիվացման գործընթացները եւ կիսաֆաբրիկատների ու պատրաստի պատրաստուկների պահպանման պայմանները: Սպիտակուցների (օրինակ՝ ալբումինի) օգտագործումն իբրեւ օժանդակ նյութ կարող է հանգեցնել առավել իմունոգեն ագրեգատների ձեւավորման: Կարելի է դեղապատրաստուկի պահպանման (պիտանելիության) ժամկետի ամբողջ ընթացքում մշտապես վերահսկել դրա մեջ ագրեգատների եւ աղուկտների պարունակությունը:

Խառնուրդները: Առանձնացվում են թերապեւտիկ սպիտակուցների մի շարք խառնուրդներ, որոնք կարող են լինել պոտենցիալ աղյուվանտներ: Բջջային սուբստրատից ընդունող բջջի սպիտակուցները, որոնք դեղագործական բաղադրամասի հետ միասին մաքրման են ենթարկվել, կարող են իրենց նկատմամբ իմունային պատասխան հարուցել: Սակայն հնարավոր է, որ ընդունող բջջի այդպիսի սպիտակուցները, ընդունող բջջի լիպիդները կամ ԴՆԹ-ն հանդես գան որպես թերապեւտիկ սպիտակուցի աղյուվանտ:

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 կարելորությունը ցածր է: Մարդու մոտ իմունոգենության պրոգնոստիկային ուղղված նախակլինիկական

հետազոտությունների անցկացում սովորաբար չի պահանջվում: Ընդ որում, պետք է հաշվի առնել հետազայում 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 համեմատման պատրաստուկի հակամարմինների պրոֆիլի հետ կենդանիների մոդելների դեպքում կարող է համադրելիության հետազոտությունների մաս հանդիսանալ թե՛ համանման (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 դիտարկի անհատական կարգով դրա գնահատման անհրաժեշտությունը:

4.3.1. Քանակական որոշման ստրատեգիան

Կենսաբանական դեղապատրաստուկների անցանկալի իմունոգենության գնահատման հարմար ստրատեգիայի ընտրությունը կարևոր նշանակություն ունի: Սովորաբար ստրատեգիան պետք է ներառի ուսումնասիրվող հակամարմիններով 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 չեն հակամարմինների բացահայտմանը, օրինակ՝ կարևորություն ներկայացնող կենսամարկերների կամ դեղակիներտիկ պարամետրերի (առկայության դեպքում) որոշման մեթոդները, որոնք թույլ կտան գնահատել եւ բնութագրել կլինիկական էֆեկտների վրա հակամարմինների (իմունային պատասխանի այլ ցուցանիշների, եթե այդպիսիք հայտնաբերվել են (մակաձվել են)) ազդեցությունը: Համապատասխան դեպքերում բոլոր պացիենտներից անհրաժեշտ է հավաքել ելակետային տվյալներ:

Սույն գլխի թիվ 2 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՝ սերիայի բացթողման ժամանակ դրա որակը որոշելիս), որպես կանոն, կարող է օգտագործվել նաև չեզոքացնող հակամարմինների անալիզի համար: Սակայն չեզոքացնող ունակությունն օպտիմալ կերպով որոշելու համար օգտագործվող մեթոդիկան հաճախ պահանջում է լրացուցիչ մշակում: Բջջիների հիման վրա քանակական որոշման չեզոքացնող մեթոդները կիրառելու անհնարինության (դրանց անհասանելիության) դեպքում թույլ է տրվում օգտագործել լիզանդի 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: Հետզոտմանային փուլում նույնպես անհրաժեշտ է հաշվի առնել պոտենցիալ միջլաբորատոր փոփոխականությունը:

Վալիդացում անհրաժեշտ 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 լուծման 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 նմուշառում իրականացնելու միջոցով, ինչը թույլ է տալիս դրան մինչեւ նմուշառումը 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 կարելու է նշանակություն ունեն մեթոդիկայի համար եւ անհրաժեշտ են դրա ստուգարկման (աստիճանավորման) եւ վալիդացման համար: Ստանդարտացումը հատկապես կարելու 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 մակաձված հակամարմիններ հայտնաբերելու դեպքում անհրաժեշտ է որոշել դրանց կլինիկական կարելությունը: Այդ հետազոտությունների շարքին են դասվում հակամարմինների բնութագրերի իմունաբանական եւ (կամ) կենսաբանական գնահատումը, ինչպես նաեւ դեղապատրաստուկի վրա դրանց ազդեցության (մակաձված 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 մակաձված 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 է 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 կարելու 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, նմուշառման 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: Սակայն անցանկալի իմունոգենությունը կարող է ի հայտ չգալ նախագրանցման փուլում անցկացվող հետազոտությունների շրջանակում՝ դրանցում մասնակցող պացիենտների սահմանափակ թվով պայմանավորված: Ընդ որում, անհրաժեշտ է շարունակել

իմունոգենության եւ դեղագոգնության շրջանակներում նախագրանցման փուլում դրա կլինիկական հետեւանքների գնահատումը: Որոշ դեպքերում անցանկալի իմունային պատասխանով պայմանավորված ռիսկի գնահատման նպատակով անհրաժեշտ են հետզբանցումային 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 այդ, 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 դեղակինետիկայի 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 կարելուր 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 (եւթի) 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 սուրոզատ վերջնակետերի, օրինակ՝ դեղադինամիկ 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 երեւոյթներ են: Անվտանգության խնդիրները, օրինակ՝ ներարկումով պայմանավորված ռեակցիաները (ինֆուզիոն ռեակցիաները) կարող են դրսեւորվել նաեւ արդյունավետության փոփոխության բացակայության պայմաններում:

Անմիջապես ի հայտ եկող 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 ինֆուզիայից 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 չէ, որ դրանք լինեն անաֆիլաքսիայի կամ գերզգայունության ռեակցիայի դրսեւորումներ: Այնուամենայնիվ, ավելի սուր 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, փոշտոց 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 է ավելի պակաս սպեցիֆիկ սիմպտոմատիկայով. որոշ պատրաստուկների դեպքում դրանք ավելի հաճախ 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 ջերմաստիճանի բարձրացումը, 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 զարգանալ՝ ի պատասխան պատրաստուկի ներարկման, այլ նաեւ այլ դրսեւորումների, քանի որ իմունոգենության հետեւանքները պայմանավորված են դեղապատրաստուկի անհատական հատկություններով 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-բջջներով միջնորդավորված) գերզգայունության եւ իմունային կոմպլեքսներով միջնորդավորված ռեակցիաների առաջացումը: Այդպիսի ռեակցիաների զարգացման 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 ցանր, 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 ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը եւ խիստ գնահատել իմունային կոմպլեքսների հնարավոր ազդեցությունը դրանց ընթացքի վրա, օրինակ՝ ուղեկցող աուտոիմունային պաթոլոգիա ունեցող պացիենտների մոտ երիկամների ֆունկցիայի հնարավոր վատթարացումը:

Խաչաձեւ ռեակտիվությունն էնդոգեն անալոզների հետ: Էնդոգեն անալոզ ունեցող թերապեւտիկ սպիտակուցին ի պատասխան արտադրվող հակամարմինները կարող են դրա հետ խաչաձեւ հակազդեցության մեջ մտնել, եթե էնդոգեն անալոզի 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 կիրառման փորձը 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. Նմուշառման ռեժիմի հիմնավորումը եւ հումորալ իմունային պատասխանի կլինետիկան:

Իմունոգենության գնահատումը պետք է կլինիկական հետազոտությունների մի մաս կազմի, քանի որ պատրաստուկի կիրառման կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության հետ դրա համահարաբերակցությունը մեծ կարեւորություն ունի: Կլինիկական հետազոտություն իրականացնելիս անհրաժեշտ է գնահատել հետազոտության բոլոր սուբյեկտների իմունոգենությունը, այլ ոչ թե բավարարվել կլինիկական սիմպտոմատիկա ունեցող անձանցով (այսինքն՝ հետազոտել միայն այն պացիենտներին, որոնց մոտ անվտանգության կամ արդյունավետության պրոֆիլի փոփոխության կասկած կա): Ի հավելումն պլանավորված պարբերական նմուշառման՝ պացիենտներից պետք է նաեւ վերցնել հավելյալ նմուշներ՝ ախտանիշների առաջացման եւ անցանկալի իմունային պատասխանի զարգացման 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 պատասխանը բացահայտելու համար նմուշառման ռեժիմը պետք է հարմարեցնել ու ընտրել յուրաքանչյուր պատրաստուկի համար անհատական կարգով՝ հաշվի առնելով դրա բնութագրերը, այդ թվում՝ դեղաբանական հատկությունները: Պետք է միշտ հետազոտել նմուշները, որոնք ստացվել են մինչեւ դեղապատրաստուկի ներարկումը: Քանի որ անհրաժեշտ է ըստ բոլոր ցուցումների գնահատել տվյալ պատրաստուկի համար իմունոգենության դրսևորման ընդհանուր հաճախակիությունը, ցանկալի է, որ նմուշառման ռեժիմները համադրելի լինեն նշված ռեժիմների հետ այլ կլինիկական հետազոտություններում, ինչը թույլ կտա ապահովել պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինների առաջացման հաճախակիության ուղղակի համեմատության հնարավորությունը:

Այս սկզբունքից ցանկացած շեղում պետք է հիմնավորվի: Հայտատուները պետք է փորձեն ստանդարտացնել նմուշառման, 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 մնացորդային պարունակությունը կարող է աղավաղել քանակական որոշման արդյունքները (ինչպես նշված է սույն գլխի 4.3 ենթաբաժնում): Հետազոտվող նյութի պատշաճ որակն ապահովելու համար պետք է ստեղծել նմուշների պահպանման եւ փոխադրման համապատասխան պայմաններ:

Նմուշառման հաճախակիությունը, 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 նմուշառում եւ պլանավորել այն այնպես, որ ժամանակավոր սերոպոզիտիվ սուբյեկտները հնարավոր լինի տարբերել 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 արդյունավետության եւ անվտանգության վրա ազդող կլինիկական հետեւանքների զարգացման հնարավորությունն ավելի մեծ է, մինչդեռ անցողիկ հումորալ իմունային պատասխանը կարող է հետագա հետեւանքներ չունենալ:

Քրոնիկ հիվանդությունների դեպքում երկարաժամկետ կիրառման համար նախատեսված պատրաստուկների մասով 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 չչեզոքացնող 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: Առավել հաճախակի նմուշառում սովորաբար տեղի է ունենում բուժման վաղ փուլերում, երբ պացիենտների մոտ նկատվում է հակամարմինների արտադրության ամենաբարձր ռիսկը: Քանի որ երկարատեւ բուժումը առավել մեծ հավանականությամբ հանգեցնում է իմունային պատասխանի ձեւավորման, կլինիկական հետազոտություններում անհրաժեշտ է նախատեսել նմուշառում 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: Կախված դեղապատրաստուկի հատկանիշներից եւ իմունային պատասխանով պայմանավորված հնարավոր ռիսկերից՝ կարող է պահանջվել դեղապատրաստուկի բավարար թվով էքսպոզիցիաների ուսումնասիրություն:

Իմունային պատասխանի հաստատունությունը որոշելու համար պետք է հնարավորինս 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 դույնում 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 անհրաժեշտ է ներառել դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում:

4.5.2. Ազդեցությունը դեղապատրաստուկի դեղակինետիկայի վրա

Թերապեւտիկ սպիտակուցի ակտիվության հետ չկապված էպիտոպները ճանաչող հակամարմինները, որպես կանոն, առաջացնում են ավելի թույլ արտահայտված կլինիկական հետեւանքներ: Այնուամենայնիվ, այդպիսի հակամարմինները կարող են ազդել դեղակինետիկայի 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 ապակտիվացնել 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: Դեղակինետիկայի 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 դեղակինետիկայի վրա (տե՛ս նաև Միության փաստաթուղթը՝ թերապեւտիկ սպիտակուցների դեղակինետիկայի 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 անցկացվում են համադրելիության փուլային հետազոտություններ (սույն կանոնների 9.1 եւ 9.2 գլուխների պահանջներին համապատասխան): Եթե սկզբնական ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումների արդյունքները վկայում են արտադրական գործընթացում փոփոխություններ կատարելուց առաջ եւ հետո ստացված դեղապատրաստուկների միջև տարբերությունների մասին, անհրաժեշտ է դիտարկել կատարված փոփոխությունների հնարավոր հետեւանքներն անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների վրա, այդ թվում՝ ազդեցությունն իմունոգենության վրա: Եթե նույնիսկ սկզբնական ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական փորձարկումների ժամանակ տարբերություններ չեն հայտնաբերվում, ապա անհրաժեշտ է դիտարկել իմունոգենության՝ չհայտնաբերված պատճառներով պայմանավորված փոփոխությունը: 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 ընտրությունն անհրաժեշտ է կատարել այնպես, որ 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 երեւոյթների 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 դուայեի կազմում պետք է ներառվի ռիսկերի կառավարման պլանը՝ Միության՝ դեղամիջոցների շրջանառությունը կարգավորող իրավունքին, դեղագոգնությանը վերաբերող հանձնարարականներին, այդ թվում՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագոգնության 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 միջոցի սցիալինար 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 երեւոյթների 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.

համանման սպիտակուցների կամ այդ դասի անդամների կիրառման փորձի մասին տվյալները՝ իմունոգենության դրսեւորումների գնահատմամբ, ներառյալ՝ արտադրական համանման արտադրական գործընթացների միջոցով ստացված սպիտակուցները.

իմունային ռեակցիաների լրջությունը:

Մակայն 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 հետզրանցումային փուլում, օրինակ՝ հնարավոր անցանկալի իմունամիջնորդավորված երեւոյթների (ներառյալ՝ արդյունավետության նվազեցման) մասին տվյալների ուժեղացված հավաքագրման միջոցով կամ դեղաէպիդեմիոլոգիական հետազոտությունների ժամանակ:

Քանի որ հետզրանցումային 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 երեւոյթների 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 իմունոլոգիական 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 հակաձիմների 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 ռադիոլիզանդային, ֆերմենտային, ֆլուորեսցենտային, քիմիլյումինեսցենտային եւ էլեկտրաքիմիական-լյումինեսցենտային համակարգերի վրա:

2. Հակամարմինների առկայությունը հաստատող մեթոդները

Այդ նպատակով կարելի է օգտագործել վերլուծական տարբեր մեթոդիկաներ, որոնց դեպքում, պայմանավորված սկրինինգի մեթոդների համեմատությամբ անալիզի ենթակա նմուշների ավելի քիչ թվով, արտադրողականությունը մեծ նշանակություն չունի: Սպեցիֆիկությունը հաստատելու նպատակով անհրաժեշտ է ներառել դրա գնահատումը թույլ տվող մեթոդիկաներ: Օրինակ՝ կապող մեթոդիկաների հետ աշխատանքն սկսելուց առաջ նմուշի մեջ չափից մեծ քանակությամբ հակաձին 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՝ զիտական (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 մեթոդներ, ինչպիսիք իմունոբլոտինգը եւ ռադիոիմունոպրեցիպիտացիան են :

4. Չեզոքացնող ակտիվության որոշման մեթոդները

Կախված դեղապատրաստուկի հատկություններից՝ հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը որոշելու համար կարող են օգտագործվել քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդներ, ներառյալ՝ ֆունկցիոնալ մեթոդները:

Սովորաբար անալիզի համար ընտրում են կենսաբանական դեղապատրաստուկի որոշակի կոնցենտրացիա, իսկ դրա նուսրացված 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-բջջիչների խթանումը (պրոլիֆերացիան) որոշող մեթոդները, ինչպես նաեւ ցիտոկինների արտադրության (արտազատման) գնահատման մեթոդները (օրինակ՝ IL-2, IL-4, ինտերֆերոն-գամմա): Դա ենթադրում է T-բջջիչների օգտագործումը, իսկ երբեմն նաեւ T-բջջիչների՝ այլ պոպուլյացիաների բջջիչների, օրինակ՝ դենդրիտային բջջիչների հետ համատեղ կուլտիվացումը: Այդ նպատակներով սովորաբար օգտագործվում է իմունաֆերմենտային հետքերի մեթոդը (Elispot) եւ հոսանուտ ցիտոմետրիան: Որոշ դեպքերում օգտագործվում է բջջիչներով միջնորդավորված ցիտոտոքսիկության անալիզը:

Երբեմն անհրաժեշտ է լինում օգտագործել ավելի մանրամասն հետազոտություններ, որոնք ներառում են բջջային իմունային պատասխանի գնահատումը: Հիշողության B-բջջիչների (որոշ դեպքերում հիշողության T-բջջիչների)

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 վերելում՝ «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) հակաձինի օգտագործմամբ ուղղակի իմունաֆերմենտային անալիզը (ԻՖԱ) փորձարկման ամենապարզ տեսակն է, սակայն բնութագրվում է կեղծ դրական արդյունքների մեծ թվով: Բացի այդ, այդ մեթոդների համար բնորոշ է ցածր աֆինություն ունեցող հակաձիններ 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՝ «կապոդ» մեթոդները, էլեկտրաքիմիյումինեսցենտությունը 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 ստուգիչները 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՝ հակաձինների 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 պատրաստուկներ 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 իմունոգլոբուլինի համար, կարող են սխալ արդյունքներ տալ մարդուն չպատկանող հակամարմինների հետ ինկուբացիայի դեպքում, իսկ յուրաքանչյուր տեսակի հետազոտությունների արդյունքները կարող են տարբերվել մարդու պլազմայում պարունակվող՝ մարդու հակամարմինների ուսումնասիրության արդյունքում ստացված արդյունքներից: Կառուցվածքի անհամասեռությամբ, ստանդարտ նմուշներում եւ փորձանմուշներում պարունակվող իմունոգլոբուլինների 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 ձեռով: Մեկ այլ միջոց է փորձարկվող նմուշներում հակամարմինների հարաբերական կոնցենտրացիայի եւ դրական վերահսկողության հաշվարկումը:

Հակամարմինների չեզոքացնող ունակության գնահատման համար օգտագործվող՝ անալիզի կենսաբանական մեթոդներն անհրաժեշտ 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 պատրաստուկներ: 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 նոսրացումը (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 նմուշներն ու 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 նպատակով 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 սուբյեկտների (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 չափորոշիչի սահմանման ընդհանուր միջոց է սկզբնական պարամետրերի սահմանումը: Այդ չափորոշիչը սահմանելու համար

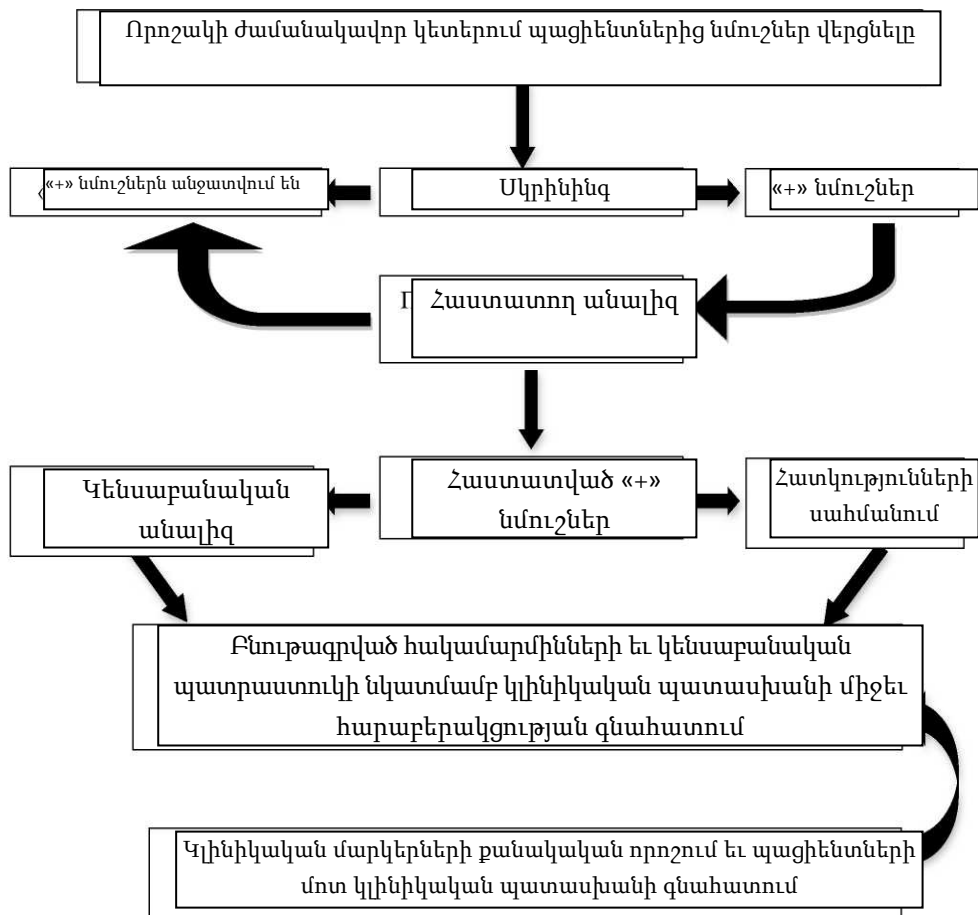
խորհուրդ է տրվում օգտագործել վիճակագրական մեթոդները: Մյուս կողմից, թույլ է տրվում օգտագործել իրական տվյալները (օրինակ՝ սկզբնական պարամետրերի ուսումնասիրության ժամանակ սահմանված արժեքի կրկնապատիկը)՝ որպես նվազագույն դրական արժեք:

ՀԱՎԵԼՎԱԾ ԹԻՎ 2

Եվրասիական տնտեսական միության
կենսաբանական դեղամիջոցների
հետազոտությունների անցկացման
կանոնների 11-րդ գլխի

ՕՐԻՆԱԿ

հակամարմինների բացահայտման ռազմավարության եւ բնութագրի



«-»-բացասական
«+»-դրական

Գլուխ 12. Կլինիկական պրակտիկայում in vivo կիրառման համար նախատեսված մոնոկլոնային հակամարմինների պատրաստուկների իմունոգենության գնահատում

Սույն գլխում քննարկվում են կլինիկական կիրառման համար նախատեսված մոնոկլոնային հակամարմինների (այսուհետ՝ ՄՀ) պատրաստուկների անցանկալի իմունոգենության դրսևորման հետ կապված հարցեր: Դրանցից են ՄՀ-ի իմունոգենության վրա ազդող գործոնները, իմունոգենության կլինիկական հետեւանքները, վերլուծական խնդիրները, մոնոկլոնային 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 շատ ասպեկտներ չեն տարբերվում մյուս թերապեւտիկ սպիտակուցների իմունոգենության ասպեկտներից, դրանցից մի քանիսի վերաբերյալ առավել մանրամասն քննարկում է պահանջվում: Չի ակնկալվում մոնոկլոնային հակամարմիններով այնպիսի հակամարմինների ինդուկցիա, որոնք խաչաձեւ կփոխազդեն եւ կչեզոքացնեն 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 որոշակի հայտարարված կիրառման ցուցումներ ունեցող պացիենտների մոտ կոնկրետ ՄՀ պատրաստուկի կիրառման նկատմամբ անցանկալի իմունային

պատասխանի զարգացման ռիսկի հայտնաբերման եւ գնահատման խնդիրների աղեկվատ լուծման համար կար եւոր նշանակություն ունեցող կլինիկական դրս եւորումները: Սույն գլխում ներկայացված դրույթները տարածվում են մշակման եզրափակիչ փուլում՝ մասնավորապես գրանցման մասին հայտի ներկայացման փուլում գտնվող պատրաստուկների վրա, մինչդեռ շատ դրույթներ կիրառելի են նաեւ ՄՀ-ի պատրաստուկների մշակման ավելի վաղ փուլերի համար:

3. Ընդհանուր դրույթներ

Սույն գլուխը պետք է դիտարկվի սույն կանոնների մյուս գլուխների եւ Միության իրավունքի մաս կազմող համապատասխան այլ ակտերի հետ միասին:

4. Մոնոկլոնային հակամարմինների դեղապատրաստուկների 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-լյումինեսցենցիաների (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. Մոնոկլոնային հակամարմինների պատրաստուկի առկայությունն անալիզի համար նմուշներում

ՄՀ-ի ինտակտ պատրաստուկները հարաբերականորեն երկար կիսաադուրսբերման 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 քանակություն 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 մեթոդիկաները զգալիորեն քիչ են ենթակա փորձանմուշներում պատրաստուկի մնացորդային պարունակության ազդեցությանը, քան մյուս մեթոդները, ներառյալ՝ ստանդարտ կապող ԻՖԱ-ները: Խնդրի լուծման լայնորեն բնութագրվող մեթոդիկա է հակաձին-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 հակամոնոկլոնային 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 պատրաստումն է, որոնք կծառայեն որպես դրական հսկողություն: Դրական հսկողություն հանդիսացող ընտրված շիճուկը կամ մաքրված հակամարմինն 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 տեսակների ընտրությունը հանգեցնում է կարելու հետեւանքների: Ոչ մարդանման պրիմատների մոտ մշակվում է արտահայտված հակա-CDR եւ հակակարկասային պատասխան՝ մարդու եւ մարդկայնացված ՄՀ-ի նկատմամբ, 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 հաստատող մեթոդների սպեցիֆիկությունը հաստատելու նպատակներով հնարավոր է օգտագործել ոչ համապատասխան ՄՀ պարունակող փորձանմուշներ:

5. Մոնոկլոնային հակամարմինների դեղապատրաստուկով ինդուկցված հակամարմինների չեզոքացնող ունակության գնահատումը

ՄՀ-ներն իրենց ազդեցությունը գործում են զանազան մեխանիզմների միջոցով՝ սկսած հակաճնի հետ պարզ կապումից, որն ինքնին միջնորդում է կլինիկական էֆեկտին, մինչեւ հակաճնի հետ կապումը եւ միջնորդումը մեկ կամ մի քանի իմունակենսաբանական մեխանիզմների, 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 իմունակենսաբանական էֆեկտները իրենց ներդրումը չեն ունենում կլինիկական արդյունավետության վրա, նույնիսկ եթե հակաձնի 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 լիզանդի հետ կապման մրցակցային մեթոդները, այլ ոչ թե դասական քանակական կենսաբանական մեթոդները: Դա ՄՀ-ն իմունոգենության գնահատման տեսանկյունից տարբերակում է կենսաբանական պատրաստուկների մյուս դասերից:

6. Մոնոկլոնային հակամարմինների պատրաստուկների իմունոգենության ռիսկերի կառավարումը

6.1. Ռիսկերի նույնականացումը

ՄՀ-ի իմունոգենությունը բարդ երեւոյթ է. առկա են մի շարք դժվարընկալելի գործոններ, որոնք բարդացնում են թերապեւտիկ կամ ախտորոշիչ մոնոկլոնային 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 ստորեւ նկարագրված՝ 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՝ միելոնյո 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, ԴԴ-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 երեսակայական 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 հակաձնի հետ կապման կոմպլեմենտարությունը սահմանող հակաիդիոտիպային հակամարմինների ձեւավորմամբ, որոնք մեծ հավանականությամբ կարող են հանգեցնել ՄՀ-ի կլինիկական արդյունավետության եւ թերապիայի պատասխանի նվազեցման:

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 հակաձնային 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 բնութագրերը 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 կարելուր նշանակություն ունենալ. օրինակ՝ ՄՀ-ները, որոնց թիրախն ազդանշանային կասկադներում ներառված մոլեկուլներն են, կարող են ինդուկցել մոլեկուլ-թիրախների հետ խաչաձեւ կապվող հակամարմիններ՝ հանդես գալով որպես ազոնիստ, ինչը կարող է առաջացնել իմունային համակարգի բարձր ակտիվացում եւ հավանաբար կարող է հանգեցնել ցիտոկինների ձերբազատման համախտանիշին: Առանձին պացիենտի մակարդակում դա բավականին դժվար է կանխատեսել: ՄՀ-ազոնիստների եւ այն ՄՀ-ների առնչությամբ, որոնց խաչաձեւ կապումը կարող է հանգեցնել իմունիտետի գործունացմանը, հայտատուները պետք է վաղ կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում այդպիսի երեւոյթների 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 երեւոյթներ, ինչպէս 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:

Որպէս ռիսկերի գնահատման եւ նվազեցման ելակետ՝ որոշակի արժեք կարող են ներկայացնել 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 ազրեգատները եւ այլ ազգակից ու արտադրական տարբերակներ, բաղադրության մշակման մասին տեղեկություններ, օրինակ՝ ֆիզիոլոգիական pH-ի դեպքում լուծելիությունը, հակաձին-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՝ ԴԴ- կամ ԴԿ-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՝ թերապիայի նկատմամբ 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 գալակտոզ- 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 երեւոյթներ 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, նմուշառումը 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, ԴԿ-ԴԴ-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 հակամոնոկլոնային հակամարմինները կարող են անուղղակի ազդել արդյունավետության վրա՝ կապվելով ՄՀ-ի պատրաստուկի հետ կամ փոփոխելով դրա դեղակիներտիկ հատկությունները: Հենց այդ պատճառով ԴԿ-պարամետրերի սահմանումը կարող է օժանդակել հակամոնոկլոնային 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 հետզրանցման 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՝

առաջարկվող 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 մշակման 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 դեղակինետիկայի 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 (ստերիլիզացումը) 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՝ սորբման արդյունքում, նվազագույնի հասցնելու նպատակով: Քանի որ սպիտակուցները ամֆիֆիլ պոլիէլեկտրոլիտներ են, դրանք ցուցաբերում են մակերեսային ակտիվության որոշակի աստիճան: Այս առնչությամբ կարող է տեղի ունենալ ադսորբային բնափոխում (դենատուրացիա)՝ դեպի ֆազերի բաժնի մակերես նաստիվ սպիտակուցի մոլեկուլների դիֆուզիայի եւ դրանց հետագա ադսորբման, 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 աղյուսանտի 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 ազդեցությունն 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 կայունությունն 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: Այնպիսի ոչ կայուն կենսաբանական պատրաստուկների դեղագործական մշակման դեպքում, ինչպիսիք են կենդանի, թուլացված (ատենուիթացված) պատվաստանյութերը, ցանկալի է մշակել եւ գնահատել մարդկային կամ կենդանական ծագման նյութերի օգտագործման այլընտրանք՝ արտադրության գործընթացում կամ բաղադրության մշակման դեպքում: Հնարավորության դեպքում պետք է ուսումնասիրել մարդու ալբումինի՝ որպես օժանդակ նյութի փոխարինման հնարավորությունը:

Գլուխ 14. Փաստաթղթավորմանը ներկայացվող պահանջներ՝
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 կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր պարունակող հետազոտվող դեղապատրաստուկների կենսաբանական, քիմիական եւ դեղագործական որակի վերաբերյալ փաստաթղթավորմանը ներկայացվող մասնավոր պահանջները:

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՝ կոնյուգատների դեպքում): Այդ սպիտակուցները եւ պոլիպեպտիդները 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 անջատված սպիտակուցների ու պոլիպեպտիդների դեպքում:

2. Տվյալներ՝ կլինիկական հետազոտություններում հետազոտվող կենսաբանական դեղապատրաստուկների կենսաբանական, քիմիական եւ դեղագործական որակի մասին

S. Ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս

Ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի վերաբերյալ մաստեր ֆայլին եւ կենսաբանական (կենսատեխնոլոգիական) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի առնչությամբ Դեղամիջոցների որակի հարցերով եվրոպական վարչության (CEP) համապատասխանության սերտիֆիկատին հղումները կիրառելի չեն եւ չեն թույլատրվում:

S.1. Ընդհանուր տեղեկատվություն

S.1.1. Անվանացանկը

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տեղեկատվություն՝ ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի անվանացանկի վերաբերյալ (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 չափաձրարումը: Պետք է նաեւ նկարագրել պահպանման եւ տեղափոխման պայմանները:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրության բոլոր ընթացաշրջանների հաջորդականությունը, ներառյալ՝ ներարտադրական փորձարկումներն արտացոլող սխեման: 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 ընթացակարգերն ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի արտադրության գործընթացում (օրինակ՝ ֆիլտրի ամբողջականության մասով փորձարկման ձախտողումը):

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 օգտագործվածները) 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 դոսյեն 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 բոլոր սխեման), 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 (FUF):

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 սկսվելն անհրաժեշտ է հաստատել էքսպրեսող ժապավենատուփի նուկլեինաթթվի հաջորդականությունը, ներառյալ՝ կոդավորող հատվածի հաջորդականությունը:

Անհրաժեշտության դեպքում գրանցման դույեի 3-րդ մոդուլի A.2 հավելվածում անհրաժեշտ է ներկայացնել կոդմակի ազենտների եւ ալտիվ դեղագործական բաղադրամասի արտադրության համար օգտագործված բջիջների բանկերի 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 չափանիշներն 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 ապասկտիվացմանն ուղղված արտադրության փուլերի մասին:

S.2.6. Արտադրության գործընթացի մշակումը:

Արտադրության գործընթացի կատարելագործումը: Արտադրության գործընթացները եւ դրանց հսկողության ռազմավարությունները ենթակա են շարունակական կատարելագործման եւ օպտիմալացման, 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 ազդեցության 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 բաղադրամասի եւ նշանակալի 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 նշանակալի այլ տեղեկություններ բավարար չեն, կամ ենթադրվում են պոտենցիալ ռիսկեր՝ պացիենտների 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:

Տ.3.2. Խառնուրդները

Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել արտադրական (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցները, ընդունող բջջի ԴՆԹ-ները, 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) տվյալներ ներկայացնելը:

Տ.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 որակի վերահսկվող ցուցանիշները չպետք է սահմանափակվեն մասնագրի մեջ ներառված փորձարկումներով, որոնց համար սահմանված են ընդունելիության նախնական չափանիշներ:

S.4.1. Մասնագիրը:

Կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվելիք ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի սերիաների մասնագրի մեջ անհրաժեշտ է նկարագրել դրանց ընդունելիության չափանիշները, ինչպես նաև ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի 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 բաղադրամասի 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 եւ ընդունելիության չափանիշները պետք է վերանայել եւ անհրաժեշտության դեպքում շտկել մշակման ընթացիկ ընթացաշրջանին 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 կարելու է 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 տեսական 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, դեղապատրաստուկի տեսակը, դեղաչափը, ներմուծման տեղողությունը 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 համադրելիությունն 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 օգտագործվել է ոչ միայն 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 բաղադրամասի դեպքում օգտագործվող փաթեթավորման նյութը: Պետք է հաշվի առնել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ առաջնային (ներքին) փաթեթվածքի միջեւ փոխազդեցության հնարավորությունը:

S.7. Կայունությունը

Կայունության վերաբերյալ ռեգյումեն եւ եզրակացությունները
(արձանագրությունը (նյութը) եւ մեթոդը)

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կայունության ուսումնասիրության վերաբերյալ ծրագիր, որն ընդգրկում է ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի 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 բաղադրամասի կայունությունն առաջարկվող պահպանման պայմաններում: Առաջարկվում է անցկացնել արագացված պահպանման եւ սթրես-կայունության հետազոտություններ, քանի որ դրանք թույլ են տալիս հասկանալ դեգրադացման 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 կլինիկական հետազոտության մեջ օգտագործվելիք նյութի արտադրության գործընթացն արտացոլող առնվազն մեկ սերիայի կայունության վերաբերյալ տվյալներ: 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 նշանակալի 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 նկարագրել առաջարկվող պահպանման պայմաններում 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 տվյալներին պիտանիության ժամկետի ավելացումն իրական ժամանակում՝ համապատասխան տվյալներով, այդ թվում՝ արագացված պահպանման արդյունքներով հիմնավորման պայմանով:

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՝ պլաստֆորմային տեխնոլոգիաների վրա: Սակայն այդպիսի տվյալներն ինքնին բավարար չեն հետազոտվող դեղապատրաստուկի պիտանիության ժամկետի հիմնավորման համար:

Պիտանիության ժամկետի ավելացում պլանավորելիս հայտատուն պետք է 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 գլխի 4-րդ ենթաբաժնում:

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),

կցվող նոսրացուցիչների նկարագրությունը,

դեղաձեւի եւ դրա պատրաստման համար կցվող նոսրացուցչի համար օգտագործվող կոնտեյնների եւ խցանափակման համակարգի տեսակի համառոտ նկարագրությունը, 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՝ հաստատել, որ պատրաստուկը չի ներծծվում բեռնարկղի պատերի մեջ կամ ինֆուզիոն 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 ներմուծվում:

Արտադրության գործընթացի մշակում

Անհրաժեշտ է նկարագրել արտադրության գործընթացի փոփոխությունները, այդ թվում՝ կազմի եւ դեղաձեւի փոփոխությունները՝ համեմատած ավելի վաղ անցկացված կլինիկական հետազոտությունների հետ: Էական փոփոխությունները, օրինակ՝ կազմի փոփոխությունը անհրաժեշտ է հիմնավորել համադրելիության համապատասխան հետազոտություններով: Այդ առնչությամբ անհրաժեշտ է հետեւել սույն կանոնների S.2.6 բաժնում նկարագրված դրույթներին: Անհրաժեշտ է այդ տվյալները խորությամբ մանրամասնել, որպեսզի պատշաճ կերպով պարզել փոփոխությունների էությունը եւ գնահատել պացիենտի անվտանգության համար հնարավոր հետեւանքները:

Անհրաժեշտ է կլինիկական մշակման ժամանակ կատարվող՝ կազմի բոլոր փոփոխությունները փաստաթղթավորել եւ հիմնավորել՝ դեղապատրաստուկի որակի, անվտանգության, կլինիկական առանձնահատկության, դոզավորման եւ 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 առաջարկվող 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 ընդունելիության 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, ապա անհրաժեշտ է նկարագրել պահպանման ժամկետները եւ պայմաններն ու հիմնավորել դրանք՝ ֆիզիկաքիմիական, կենսաբանական եւ միկրոկենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրությունների տվյալներով:

Ֆիլտրման մեթոդով մանրէազերծման համար կլինիկական հետազոտություն անցկացնելու նպատակով թույլտվություն ստանալու համար դույնում 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: Այսպիսով, 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 արտադրության կոնկրետ փուլերում (օրինակ՝ կրկնակի ֆիլտրում), միայն եթե այդպիսի փուլերը պատշաճորեն նկարագրված եւ հիմնավորված են:

P.3.5. Գործընթացի վալիդացում եւ (կամ) գնահատում

Եթե կիրառելի է, ապա անհրաժեշտ է համառոտ նկարագրել ասեպտիկ մշակման վալիդացումը եւ լիոֆիլիզացումը: Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության պատշաճ արտադրական գործունեության կանոնների թիվ 13 հավելվածին համապատասխան՝ մանրէազերծման գործընթացի վալիդացման ստանդարտը չպետք է տարբերվի գրանցված դեղապատրաստուկի համար նախատեսված ստանդարտներից: Դույնում, 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

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 չներառված օժանդակ նյութերի համար անհրաժեշտ է ներկայացնել արտադրողի ներքին մասնագրերը:

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 հիմնավորումը

Ոչ դեղագրքային օժանդակ նյութերի համար հարկավոր է հիմնավորել սույն կանոնների P.4.1 բաժնում բերված՝ արտադրողի ներքին մասնագրերը:

P.4.5. Մարդկային կամ կենդանական ծագմամբ օժանդակ նյութերը

Մարդկային կամ կենդանական ծագմամբ օժանդակ նյութերի համար գրանցման դրայեի 3-րդ մոդուլի A.2 դրույթում անհրաժեշտ է ներկայացնել կողմնակի ազենտների 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 դրայեի 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, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել կողմնակի ազենտների 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 ուղու 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

Ինչ վերաբերում է դեղապատրաստուկին, ապա անհրաժեշտ է առաջնորդվել այն նույն սկզբունքներով, որոնք նկարագրված են ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի կազմման համար: Կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվելիք՝ հետազոտվող դեղապատրաստուկի սերիաների մասնագրերում անհրաժեշտ է նկարագրել փորձարկումների եւ դրանց ընդունելիության չափանիշները, որոնք օգտագործվում են որակի պատշաճ հսկողություն սահմանելու համար: Քանակական պարունակության, իսկության եւ խառնուրդների փորձարկումները պարտադիր են: Մանրէազերծ դեղապատրաստուկների նկատմամբ պարտադիր է անցկացնել մանրէազերծության եւ էնդոտոքսինի փորձարկումներ: Անհրաժեշտ հիմնավորման բացակայության դեպքում հարկավոր է ներառել կենսաբանական ակտիվության փորձարկումը: Անհրաժեշտ է սահմանել խառնուրդների պարունակության վերին սահմանները՝ հաշվի առնելով դրանց անվտանգության ցուցանիշները: Հետագա մշակման ընթացքում կարող է պահանջվել դրանց վերանայումը եւ ուղղումը:

Դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների ընդունելիության չափանիշներով պահանջում է հաշվի առնել անվտանգության եւ մշակման փուլի հարցերը: Քանի որ ընդունելիության չափանիշները, որպես կանոն, հիմնված են մշակման մեջ օգտագործվող սահմանափակ քանակությամբ սերիաների եւ նախակլինիկական ու կլինիկական հետազոտություններում օգտագործվող սերիաների վրա, դրանք ի սկզբանե համարվում են նախնական եւ հետագա մշակման ընթացքում կարող են պահանջվել դրանց վերանայումն ու ուղղումը:

Վերլուծական մեթոդիկաների, պարունակության սահմանների եւ կենսաբանական ակտիվության համար պետք է ապահովվի ճիշտ դոզավորում:

Անհրաժեշտ է սահմանել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի մասնագրերում 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 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 ընթացքում անհրաժեշտ հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է ներկայացնել միայն ներկայացուցչական սերիաների որոշակի քանակության անալիզի արդյունքներ:

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 արգասիքները, որոնք հայտնաբերվել են հետազոտվող դեղապատրաստուկում, բայց նկարագրված չեն S.3.2 բաժնում, անհրաժեշտ է համապատասխան եղանակով նույնականացնել եւ որակել:

P.5.6. Մասնագրի հիմնավորումը

Ղեղապատրաստուկի մասնագրում ներառված որակի ցուցանիշները հիմնավորելիս անհրաժեշտ է առաջնորդվել ակտիվ ղեղագործական բաղադրամասերի մասնագրերով: 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. «Կոնտեյներ - խցանափակում» համակարգը

Անհրաժեշտ է նկարագրել այն հետազոտվող ղեղապատրաստուկի ենթադրվող առաջնային փաթեթավորումը, որը ենթակա է ուսումնասիրության՝ կլինիկական հետազոտության մեջ: Եթե կիրառելի է, հարկավոր է հղում կատարել համապատասխան ղեղագրքային հոդվածին: Եթե պատրաստուկը փաթեթավորված է ոչ ստանդարտ ներմուծման սարքում, կամ օգտագործվել են ոչ ղեղագրքային նյութեր, ապա անհրաժեշտ է ներկայացնել դրանց նկարագրությունը եւ մասնագրերը: Եթե կիրառելի է, անհրաժեշտ է հաստատել արտադրատեսակի գրանցման մասին Միության նշանը՝ որպես օժանդակ բժշկական արտադրատեսակ:

Այն պարենտերալ ղեղապատրաստուկների համար, որոնք հնարավոր է փոխազդեն «Կոնտեյներ - խցանափակում» համակարգի հետ, կարող են պահանջվել լրացուցիչ տվյալներ:

Ք.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 պիտանիության 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 կիրառման համար պատրաստ դեղապատրաստուկի կայունության մասին տվյալներ: Այդպիսի տվյալներ չեն պահանջվում, եթե պատրաստված դեղապատրաստուկը փաթեթավորումը բացելուց կամ վերականգնելուց հետո անմիջապես ենթակա է կիրառման:

3. Հավելվածներ

A.1. Արտադրական տարածքները եւ սարքավորումները

Կիրառելի չէ:

A.2. Կողմնակի ազենտների անվտանգության գնահատումը

Անհրաժեշտ է նույնականացնել մարդկային եւ կենդանական ծագմամբ այն բոլոր նյութերը, որոնք օգտագործվել են ինչպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի, այնպես էլ դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացում, ու արտադրության գործընթացում օգտագործվող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի եւ դեղապատրաստուկի հետ առնչվող նյութերը: Սույն բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկի գնահատման տվյալները՝ կողմնակի ազենտների կողմից հնարավոր կոնտամինացիայի տեսանկյունից:

աւտրաստուկի արտադրության գործընթացում, ու արտադրության գործընթացում օգտագործվող ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի եւ դեղապատրաստուկի հետ առնչվող նյութերը: Սույն բաժնում անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկի գնահատման տվյալները՝ կողմնակի ազենտների կողմից հնարավոր կոնտամինացիայի տեսանկյունից:

Տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտներ

Անհրաժեշտ է ներկայացնել տրանսմիսիվ սպունգանման էնցեֆալոպաթիայի ազենտների չթույլատրման եւ հսկողության վերաբերյալ մանրամասն տեղեկություններ: Այդպիսի տեղեկությունները, օրինակ, կարող են ներառել նյութի արտադրման գործընթացի եւ համապատասխանաբար գործընթացի կամ ազենտի 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 ազենտներ

Այլ կողմնակի ազենտների, 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

Նուրբացման համար լուծիչների եւ ջրիկացուցիչների մասին տեղեկատվությունը պետք է ներկայացվի գրանցման դոսյեի P բաժնի համաձայն:

4. Էական շտկումներ

Ստորեւ 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 էքսպրեսող 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,

առաջնային փաթեթավորման նյութի փոփոխություն (նյութի տարատեսակության փոփոխություն),

կայունության հաստատված ծրագիրը գերազանցող՝ պիտանիության ժամկետի ավելացում,

կայունության ուսումնասիրության համաձայնեցված ծրագրին չհամապատասխանող կամ առանց նախապես պարտավորության ստանձնման՝ պիտանիության 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 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 միտումներ կամ մասնագրերին անհամապատասխանություններ չեն հայտնաբերվել,

հայտատուն պարտավորվում է շարունակվող հետազոտություններում, կայունության հետ կապված, չնախատեսված խնդիրների մասին ծանուցել լիազորված մարմիններին (այդ թվում՝ նշանակալի միտումները կամ մասնագրի 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» գրանցելու համար 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 (կենսանմանության) մոտեցման (հայեցակարգի) կիրառում կամ կենսահամանմանության (կենսանմանության) 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 պահանջում է գիտելիքներ՝ կենսահամանման (կենսանման) ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ ցանկացած տարբերության մեկնաբանման համար:

Վերարտադրված դեղապատրաստուկների համար կիրառվող ստանդարտ մոտեցումը (կենսամատչելիության հետազոտությունների օգնությամբ՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին կենսահամարժեքության հաստատում), որը 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 հետեւել կենսահամանմանության (կենսանմանություն) մոտեցմանը, որը հիմնված է համադրելիության բազմակողմանի հետազոտությունների վրա:

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) 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 մոլեկուլային եւ կենսաբանական առումով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասին: Օրինակ՝ մոլեկուլային նմանության տեսակներից մեկը դեղագործական բաղադրամասերի 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 գլիկոզիլացման պրոֆիլի 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 հաստատվող՝ 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 հաստատվող՝ 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 արտարկում օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կիրառման այլ ցուցումների վրա:

Գրանցումից հետո օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին կենսահամանմանության կրկնակի հաստատման անհրաժեշտության մասին կարգավորիչ պահանջը բացակայում է, օրինակ՝ արտադրության գործընթացի փոփոխության հետ կապված:

Դեղագոգնության ուսումնասիրությունն իրականացնելու նպատակով եւ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագոգնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան՝ կասկածելի անցանկալի ռեակցիայի մասին հաշվետվության առարկա հանդիսացող ցանկացած կենսաբանական դեղապատրաստուկի միանշանակ նույնականացման մասով հարկավոր է ձեռնարկել 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 դուայեի հիման վրա:

Համաձայնեցված տվյալներն ու եզրակացություններն ստանալու նպատակով կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ժամանակ՝ որակի, անվտանգության եւ արդյունավետության մասով համադրելիության հետազոտությունների ամբողջ ծրագրի ընթացքում, որպես համեմատվող պատրաստուկ պետք է օգտագործել միեւնույն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը, որի գրանցման դուայեն 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 դուայեի մասին հարցում կատարելու այն անդամ պետության լիազորված մարմնին, որտեղ գրանցված է օրիգինալ կենսաբանական պատրաստուկը՝ դեղապատրաստուկի

փորձաքննության գործընթացի գնահատում անցկացնելու նպատակով: Ռեֆերենտ պետության եւ օրիգինալ դեղապատրաստուկի գրանցման դուայեն ներկայացրած անդամ պետության լիազորված մարմինները եւ փորձագիտական կազմակերպություններն ապահովում են դեղապատրաստուկների գրանցման եւ փորձաքննության գործընթացում օրիգինալ դեղապատրաստուկի գրանցման դուայեում 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 համեմատվող պատրաստուկ օգտագործված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի՝ Միության տարածքում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին համապատասխանության հաստատումն արտադրողի պատասխանատվության շրջանակներում է:

Որակի մասով կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հաստատման նպատակով անհրաժեշտ է անցկացնել կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի (գրանցման դուայեում 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 համեմատվող պատրաստուկի օգտագործումը:

Բացի այդ, եթե մշակման ծրագիր մտցված կլինիկական եւ նախակլինիկական in vivo հետազոտությունների մի մասն անցկացվել է Միության տարածքում չգրանցված համեմատվող պատրաստուկի հետ, հայտատուն պետք է ներկայացնի բավարար տվյալներ կամ 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 համեմատվող պատրաստուկը), դրանք նաեւ կարող են ներառել բոլոր երեք դեղապատրաստուկները կապող՝ կլինիկական ՖԿ- եւ (կամ) ՖԴ-հետազոտությունների արդյունքները: Նման մոտեցման ընդհանուր ընդունելիությունը եւ պահանջվող՝ 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 համեմատվող 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 կիրառելիությունը նաեւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի համար:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը պետք է ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական բնութագրերով խիստ նման լինի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին: Ցանկացած տարբերության հայտնաբերման դեպքում անհրաժեշտ է դրանք պատշաճորեն հիմնավորել անվտանգության եւ արդյունավետության վրա դրանց հնարավոր ազդեցության տեսանկյունից:

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 ֆիզիկաքիմիական հատկությունների կենսահամանմանությունից (կենսանմանությունից), կենսաբանական ակտիվության (ակտիվության) եւ ՖԿ- եւ (կամ) ՖԴ-պրոֆիլներից: Բացի այդ, անհրաժեշտ է, որ 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 (համեմատվող պատրաստուկի) ընտրությունը, վերլուծական մեթոդները, ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, կենսաբանական ակտիվությունը, որակի ցուցանիշների համապատասխան պարամետրերը եւ մաքրությունը՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մասնագրի 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 (կենսանմանակի) մշակումը մասամբ հիմնված է օրիգինալ

(ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի մասով ստացված գիտական տվյալների վրա այն պայմանով, որ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ակտիվ դեղագործական բաղադրամասին կենսասնամանակի (կենսահամանման (կենսասնաման) պատրաստուկի) ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի՝ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների մասով համանմանությունը հաստատված է:

Կենսահամանման (կենսասնաման) 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 (կենսասնաման) դեղապատրաստուկի համեմատությունը համընդհանուր ընդունված ստանդարտի հետ, օրինակ՝ դեղագրքային հոդվածի հետ համարվում է ոչ բավարար: Անհրաժեշտ է հաստատել Միության տարածքում գրանցված եւ կազմակերպության կողմից կենսահամանման (կենսասնաման) դեղապատրաստուկ մշակելու համար ընտրված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի եւ կենսահամանման (կենսասնաման) դեղապատրաստուկի միանմանությունը (նմանությունը): Այդ պատճառով կենսահամանման (կենսասնաման) դեղապատրաստուկի պրոֆիլի՝ որակի, արդյունավետության եւ անվտանգության մասով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին համապատասխանության հաստատման նպատակով անհրաժեշտ է անցկացնել զգալի ծավալով համեմատական հետազոտություններ:

Ենթադրվում է, որ կենսահամանման (կենսասնաման) դեղապատրաստուկի մշակումն իրականացնող արտադրողին հասանելի չէ ամբողջական տեղեկատվությունը, 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 օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի համադրելիության հետազոտությունները՝ որակի մասով ստանդարտ պահանջների համար, համարվում են լրացուցիչ տարր: Դրանց արդյունքների համար գրանցման դոսյեի 3.2.P 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 բնութագրերի 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, իզոմերները եւ այլ հարակից նյութեր, ինչպես նաեւ արտադրական խառնուրդներ: Որպես հետեւանք՝ ԴՈՆՊ-ին հասնելու նպատակով, անհրաժեշտ է պատշաճորեն նախագծել արտադրության գործընթացը: Անհրաժեշտ է հանգամանորեն ընտրել էքսպրեսող համակարգ՝ հաշվի առնելով էքսպրեսող 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 փոխազդեցության), պահպանության, ակտիվության եւ ակտիվ դեղագործական

բաղադրամասի քանակական պարունակության տեսանկյունից: Եթե կազմը եւ (կամ) «կոնտեյներ - խցանափակում» համակարգը տարբերվում են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կազմից եւ (կամ) «կոնտեյներ - խցանափակում» համակարգից (այդ թվում՝ դեղապատրաստուկի հետ առնչվող ցանկացած նյութ), ապա 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 դույլի փորձաքննության հեշտացման նպատակով մշակման ընթացքում կատարած՝ գործընթացի փոփոխությունների 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 այն արտադրության արդյունաբերական գործընթացի շրջանակներում արտադրված դեղապատրաստուկը, 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՝ առետրային 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 գլխի 5.3 ենթաբաժնում, համընդհանուր ընդունված ստանդարտ նմուշների կիրառումը կարելուք 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 գուգահեռ 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 կլինիկապես նշանակալի ազդեցության բացակայությունը), օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին համանմանության մասով մշակողի հայտը կարող է կասկածի տեղիք տալ: Այդպիսի դեպքերում նպատակահարմար է պատրաստուկի գրանցման մասին հարցը դիտարկել ամբողջական գրանցման դուայեի 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, որ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի որակի բոլոր ցուցանիշներն ամբողջապես համընկնեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների հետ: Մակայն, 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 դարձնել 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, բայց եւ այնպես կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատման համար դրանք չեն կարող խոչընդոտ հանդիսանալ:

Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում հնարավորինս հարկավոր է սահմանել որակի ցուցանիշների քանակական ընդգրկույթներ: Գերադասելի է, որ այդ ընդգրկույթները հիմնված լինեն օրիգինալ

(ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի որակի ցուցանիշների որոշ փորձարարական ընդգրկությունների վրա, եւ եթե հակառակը հիմնավորված չէ, դրանք չպետք է ավելի լայն լինեն, քան դրա ներկայացուցչական սերիաների փոփոխականությունը: Ընտրված ընդգրկություններն անհրաժեշտ է հիմնավորել՝ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի փորձարկված խմբաքանակները, ուսումնասիրված որակի ցուցանիշները, փորձարկման պահին սերիաների «տարիքը» եւ օգտագործված վերլուծական մեթոդիկաները: Որակի ցուցանիշների ընդգրկությունների որոշման նպատակով հիմնավորման դեպքում թույլատրվում է նկարագրային վիճակագրության մեթոդների օգտագործումը: Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ համադրելիության հետազոտություններում օգտագործվող թույլատրելի ընդգրկությունները հարկավոր է ուսումնասիրել սույն գլխի 6-րդ բաժնին համապատասխան՝ բացթողման մասով մասնագրերում նշված ընդգրկություններից առանձին:

Քանի որ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի արտադրության գործընթացն 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 ընդգրկություններն 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 նշանակությունն 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 համադրելիության 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: Եթե կիրառելի է, 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՝ էքստրակցիայից, կոնցենտրացիայից եւ (կամ)

այլնից): Նման իրավիճակներում անհրաժեշտ է նկարագրել փորձանմուշի պատրաստման մեթոդիկաները, փորձանմուշների վրա դրանց ազդեցությունն անհրաժեշտ է պատշաճորեն փաստաթղթավորել եւ վերլուծության ենթարկել (օրինակ՝ պատրաստի դեղաձեւն ստանալուց առաջ եւ հետո, ակտիվ դեղագործական բաղադրամասերի համեմատության միջոցով՝ պատրաստի դեղաձեւից հետագա դուրսբերմամբ):

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 մոդիֆիկացիաները եւ (կամ) կրճատումներն անհրաժեշտ է գնահատել քանակական տեսանկյունից եւ նկարագրել ներհատուկ (սեփական) կամ էքսպրեսող համակարգով պայմանավորված փոփոխականությունը: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ հայտնաբերված ցանկացած տարբերություն անհրաժեշտ է հիմնավորել օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միկրոհետերոգենության պրոֆիլի տեսանկյունից (օրինակ՝ C-ծայրային լիզինի փոփոխականությամբ):

Անհրաժեշտ է պատշաճորեն բնութագրել պոստորանսլացիոն մոդիֆիկացիաների առկայությունն ու աստիճանը (օրինակ՝ գլիկոզիլացման, օքսիդացման, դեգամիդացման, կրճատման): Անհրաժեշտ է մանրակրկիտորեն համեմատել ածխաջրային կառուցվածքները (դրանց առկայության դեպքում), այդ թվում՝ ընդհանուր գլիկոզենային 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՝ լիզանդի 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: Եթե կիրառելի է, ապա անհրաժեշտ է կապի գնահատման եւ ընկալիչների ակտիվացման համար օգտագործել առանձին մեթոդներ: Համապատասխան դեպքերում թույլատրվում է հղումներ կատարել դոսյեի նախակլինիկական եւ (կամ) կլինիկական բաժիններին: 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: Եթե կիրառելի է, այդ մեթոդները պետք է բավարարեն Միության Դեղագրքի քանակական որոշման կենսաբանական մեթոդների պահանջները:

5.3.3. Իմունաքիմիական հատկությունները:

Ինչպես նշված է սույն կանոնների 15.3-րդ գլխում, մոնոկլոնային հակամարմինների իմունոլոգիական գործառույթները 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՝ FcγR, C1q, նեոնատալ Fc-ընկալիչ): Fab- եւ Fc-կապակցված էֆեկտորային գործառույթների առաջացման 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, դեգամիդացում, 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 եւ պահպանման որոշակի պայմաններում (օրինակ՝ արագացված կամ սթրեսային) փորձարկված՝ որակի նշանակալի ցուցանիշները:

Արտադրական խառնուրդները (օրինակ՝ ընդունող բջջի սպիտակուցներ, ընդունող բջջի ԴՆԹ, ռեագենտներ, կուլտիվացումից հետո առաջ եկած մշակմամբ պայմանավորված խառնուրդներ) գործընթացից գործընթաց տարբերվում են: Այդ կապակցությամբ կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության հետազոտություններում նշված պարամետրերի որակական համեմատությունը կարող է ոչ էական լինել: Այնուհանդերձ, հետեւելով 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 օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկում են: Անհրաժեշտ է հաստատել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների քանակական պարունակության համադրելիությունը:

6. Մասնագրերը

Ցանկացած կենսատեխնոլոգիական պատրաստուկի նման եւ՝ դեղագործական բաղադրամասի, եւ՝ դեղապատրաստուկի մասնագրերում (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 սպիտակուցների՝ որպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների գրանցման դոսիսների մշակման եւ գնահատման նախակլինիկական ու կլինիկական ընդհանուր սկզբունքները:

Գլխում շարադրված են այն պահանջները, որոնք ներկայացվում են որպես կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ հայտագրված դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում ստացված տվյալներին:

Նախակլինիկական հետազոտությունների բաժնում դեղա-տոքսիկոլոգիական գնահատման մասին տեղեկատվությունն է բերված, իսկ կլինիկական հետազոտությունների բաժնում շարադրված են դեղակլինետիկայի, դեղադինամիկայի եւ արդյունավետության հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները: Կլինիկական անվտանգության եւ դեղազգոնության բաժնում դիտարկվում են կլինիկական անվտանգության հետ կապված հետազոտությունները, այդ թվում՝ իմունոգենությունը, 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 կլինիկական նշանակության տարբերությունների բացակայությունն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկից՝ որակի, կենսաբանական ակտիվության, անվտանգության եւ արդյունավետության ցուցանիշների մասով:

Կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի գրանցման դույնն պետք է պարունակի որակի վերաբերյալ ամբողջական դույն՝ համապատասխան Ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական *in vitro* փորձարկումներից, նախակլինիկական եւ կլինիկական 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 դեղադինամիկայի միջեւ կոռելյացիայի պրոգնոստիկ արժեքի տեսանկյունից: Բացի այդ, հայտատուն պետք է ուսումնասիրի դեղադինամիկայի 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 առարկա կլինի 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 դրայե կազմելու համար:

2. Կիրառության ոլորտը

Սույն գլխում դիտարկվում են նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակման ու կենսատեխնոլոգիական սպիտակուցները՝ որպես ակտիվ դեղագործական բաղադրամասեր պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների գրանցման դրայեների 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 փոփոխությունների) 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 դեղա-տոքսիկոլոգիական in vitro հետազոտություններ, այնուհետեւ որոշում ընդունել կենդանիների վրա անցկացվող հետազոտությունների անհրաժեշտ ծավալի մասին, եթե առկա է այդպիսի հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտություն:

Կարելու 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, հակաձիներհի, ֆերմենտների), որը հայտնի է դեղա-տոքսիկոլոգիական ազդեցություններում եւ (կամ) օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի դեղակլինետիկայում ներգրավվածությամբ.

ազդանշանի փոխանցման եւ ֆունկցիոնալ ակտիվության կամ բջիջների կենսունակության փորձարկումները, որոնք հայտնի են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի դեղա-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 երեւան 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 կոնցենտրացիաների 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 սոքսիկոլոգիական 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 ստորեւ, 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 կենսահամամանության (կենսամանության) 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 սկսելու 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 ստացվեն: 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՝ բազմակի ներմուծմամբ, փոփոխված բովանդակային պլանով (օրինակ՝ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միայն մեկ դեղաչափ եւ (կամ) միայն մեկ սեռ

օգտագործելով եւ (կամ) բացառելով վերականգնման խումբը), կամ անվտանգության պարամետրերի՝ կենդանության ժամանակ գնահատում (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: Բարդ է այդ արդյունքները կանխատեսել կենդանիների վրա հետազոտությունների օգնությամբ, 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 դեղակինետիկ (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 բաց թողնվելիք 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 ԴԿ-հետազոտություններով եւ կատարման դեպքում՝ ԴԴ-հետազոտություններով՝ հետագայում արդյունավետության եւ անվտանգության կամ որոշակի դեպքերում՝ կենսահամանմանության (կենսանմանության) շրջանակներում՝ կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության համադրելիությունը ցույց տալու համար՝ ԴԿ-հետազոտությունները (ԴԴ-հետազոտությունները) հաստատող հետազոտությունների անցկացմամբ:

5.1. Դեղակինետիկ հետազոտությունները

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ԴԿ-պրոֆիլների՝ հիմնական ԴԿ-պարամետրերի տեսանկյունից համանմանության հաստատմանն ուղղված համեմատական ԴԿ-հետազոտությունները կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի մշակման ծրագրի անբաժանելի մասն են կազմում:

ԴԿ-հետազոտությունների բովանդակային պլանը կախված է տարբեր գործոններից, այդ թվում՝ Հանձնաժողովի կողմից եւ Միության իրավունքի մաս կազմող այլ իրավական ակտերով հաստատվող՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների կանոններում նկարագրված կլինիկական համատեքստը, անվտանգությունը, օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ԴԿ-բնութագրերը (թիրախ-միջնորդավորված բաշխումը, մետաբոլիզմը եւ էլիմինացիան, ԴԿ-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 դեղակիներտիկ պարամետրերի համադրելիության սահմանները: Կենսաբանական դեղապատրաստուկների համեմատական դեղակիներտիկ հետազոտությունները պլանավորելու համար հիմնավորված էլակետի 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 ԴԿ-ն օգտագործվում է օրգանիզմի հետ օրիգինալ (ռեֆերենտ) եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների փոխազդեցության տարբերությունները հայտնաբերելու նպատակով: Դա նշանակում է, որ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ ՎՄ-ի 90 տոկոսանոց հարաբերակցության պահպանումը նախապես սահմանված եւ հիմնավորված ընդունելիության 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 դեղակիներտիկ պարամետրերի 90 տոկոսանոց ՎՄ-ներում էական ստատիստիկ տարբերությունների ընդունելիության ընդգրկույթը՝ որպես չխոչընդոտող կենսահամանմանության: Մեկ այլ կողմից, եթե 90 տոկոսանոց ՎՄ-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 կլիբենսը (մաքրման գործակիցը) կենսահամանմանության հետազոտություններում մեծ կարեւորություն է ներկայացնում, դրա ուսումնասիրությունը թիրախի էքսպրեսիայի արտահայտված փոփոխության, այդ թվում՝ ժամանակի ընթացքում փոփոխության դեպքում կարող է անհրազորձելի լինել: 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 փոխազդեցությունը, նպատակային պոպուլյացիայի դեպքում առանցքային ԴԿ-հետազոտությունների բացակայությունը թույլատրելի է, եթե լրացուցիչ ԴԿ-տվյալները հավաքվել են արդյունավետության, անվտանգության հետազոտությունների եւ (կամ) ԴԴ-հետազոտությունների ժամանակ, քանի որ այն թույլ կտա առավել խորն ուսումնասիրել փոփոխական դեղակինետիկայի կլինիկական ազդեցությունը եւ ժամանակի ընթացքում՝ ԴԿ-ի հնարավոր փոփոխությունները: Դրան հնարավոր է հասնել՝ որոշելով պացիենտների ենթախմբի ԴԿ-պրոֆիլը, կամ պոպուլյացիոն դեղակինետիկայի օգնությամբ:

Նախընտրելի է միանգամյա ներմուծմամբ խաչաձեւ հետազոտության անցկացում՝ ԴԿ-պրոֆիլի, այդ թվում՝ ուշ էլիմինացիայի ֆազի ամբողջական նկարագրությամբ: Կիսադուրսբերման երկար ժամանակահատված պահանջող եւ (կամ) իմունոգենության բարձր ռիսկ ունեցող նյութերի համար կարող են պահանջվել զուգահեռ հետազոտություններ: Կենսահամանմանության (կենսանմանության) գնահատման շրջանակներում համադրելիության ԴԿ-հետազոտություններում օգտագործվող՝ առողջ կամավորներին միանգամյա ներմուծմամբ դեղաչափերը կարող են լինել ավելի ցածր, քան առաջարկվող թերապեւտիկ դեղաչափերը: Առողջ կամավորների ԴԿ-հետազոտություններ միշտ չէ, որ կատարվում են: Այդ դեպքում, եթե միանգամյա ներմուծմամբ հետազոտությունը չի կատարվել, ԴԿ-ի ուսումնասիրությունն անհրաժեշտ է

կատարել պացիենտների հետ՝ որպես բազմակի ներմուծմամբ հետազոտության փուլ: Անհրաժեշտ է ընտրել զգայուն մոդել (պոպուլյացիա), այսինքն՝ այնպիսին, որն ունի քիչ թվով, արտահայտված միջանհատական կամ ժամանակից կախված փոփոխականություն առաջացնող գործոններ:

Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը ներմուծվում է ներերակային եւ ենթամաշկային ուղիներով, ապա ենթամաշկային ուղիով ներմուծումը, որպես կանոն, բավարար է, քանի որ այն ընդգրկում է ինչպես կլանումը, այնպես էլ էլիմինացիան: Այսպիսով, թույլատրվում է չանցկացնել ներերակային ներմուծման գնահատում, եթե կենսահամանմանության (կենսանմանության) շրջանակներում համադրելիությունն ինչպես կլանման, այնպես էլ էլիմինացիայի համար ենթամաշկային ուղիով ներմուծման դեպքում հաստատվել է: Ներերակային ներմուծման դեպքում ԴԿ-հետազոտությունների անցկացումից հրաժարումն անհրաժեշտ է հիմնավորել նրանով, որ մոլեկուլի կլանման հաստատուն մեծությունն ավելի փոքր է, քան էլիմինացիայի հաստատուն մեծությունը (փոխակերպված կինետիկա):

Միանգամյա ներմուծմամբ ԴԿ-հետազոտության հիմնական պարամետրերն են $AUC_{(0-\infty)}$ ներերակային ներմուծման եւ $AUC_{(0-\infty)}$ եւ, որպես կանոն, C_{max} ՝ ենթամաշկային ներմուծման դեպքում: Անհրաժեշտ է նաեւ գնահատել այնպիսի երկրորդային պարամետրերը, ինչպիսիք են t_{max-p} , բաշխման ծավալը եւ կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը: Բազմակի ներմուծման դեպքում հետազոտության հիմնական պարամետրերն են AUC , որը հատվել է առաջին ներմուծման պահից մինչեւ երկրորդ ներմուծման պահը՝ (AUC_{0-t}), եւ AUC ՝ դոզավորման միջակայքի ընթացքում հավասարակշիռ վիճակում ($AUC_{t,ss}$): Երկրորդական են համարվում C_{max} եւ C_{trough} պարամետրերը՝ հավասարակշիռ վիճակում:

Ցանկացած ԴԿ-հետազոտությունում ԴԿ-գնահատականի հետ մեկտեղ անհրաժեշտ է որոշել պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինները՝ օգտագործելով սնուշների վերցման համապատասխան ժամանակային կետերը:

5.2. Դեղադինամիկ հետազոտությունները

Եթե դա հնարավոր է, ապա խորհուրդ է տրվում դեղակինետիկ հետազոտություններին ավելացնել դեղադինամիկ մարկերների սահմանումը: Դեղադինամիկ մարկերները պետք է վերցվեն՝ հիմնվելով դրանց կլինիկական նշանակության վրա:

Որոշ դեպքերում բավարար կարող է համարվել կենսասահմանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի կլինիկական համադրելիության հաստատումը՝ համեմատական ԴԿ-հետազոտությունների (ԴԴ-հետազոտությունների) օգնությամբ՝ հետեւյալ պայմանների կատարման դեպքում:

Ընտրված ԴԴ-մարկերը (կենսամարկերը) փոխնակ մարկերի կողմից ընդունված է եւ հարաբերակցվում է պացիենտի էլքի հետ այն մակարդակով, որ ԴԴ-մարկերների վրա համանման ազդեցության հաստատումն ապահովելու է համանման ազդեցություն կլինիկական էլքի 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 էուզիլիկեմիկ կլեմպ-թեստի ազդեցության գնահատման դեպքում՝ երկու ինսուլինների համեմատության նպատակով: Երկու β-ինտերֆերոնների համեմատության համար կարելի է դիմել օջախների մագնիսառեզոնանսային շերտագրության՝ ցրված սկրելոզի դեպքում:

Որոշ ԴԴ-մարկերներ արդյունավետության փոխմիջոցներով հաստատված չեն, բայց կարելու են դեղագործական բաղադրամասի դեղաբանական ազդեցության համար եւ ունեն դեղաչափ-էֆեկտ կամ կոնցենտրացիա-արդյունք հստակ կախվածություն: Կլինիկական արդյունավետության հետազոտությունից խուսափելու դեպքում հնարավոր է, որ դեղաչափ-էքսպոզիցիա-պատասխան հետազոտությունը, երկու կամ ավելի դեղաչափերի մեկանգամյա կամ բազմակի ներմուծման դեպքում բավարար լինի:

Այդպիսի պլանն ապահովում է կենսահամանմանակի եւ համեմատման պատրաստուկի համեմատություն դեղաչափ-էֆեկտ կորի շեշտակի մասի սահմաններում (վերլուծական զգայունություն՝ Միության իրավունքի մաս 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* փորձարկումների եւ ԴԿ-հետազոտությունների օգնությամբ, այն ԴԴ-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 ԴԴ-մարկերների (կենսամարկերների) հետազոտություններով հաստատված ԴԿ-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 կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համադրելի կլինիկական արդյունավետության հաստատում, նախընտրելի՝ արդյունավետության վերջնակետերի օգտագործմամբ կրկնակի կույր մեթոդի կիրառությամբ:

Հետագոտվող պոպուլյացիան պետք է արտահայտի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի գրանցված կիրառման ցուցումը եւ 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. Հետագոտությունների բովանդակային պլանը

Խորհուրդ է տրվում օգտագործել համարժեքության բովանդակային պլանը: Ոչ պակաս արդյունավետության բովանդակային պլանի օգտագործումն ընդունելի է, եթե այն հիմնավորված է խիստ գիտական տվյալներով, եւ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի բնութագրերը, օրինակ՝ անվտանգության եւ տանելիության պրոֆիլը, դեղաչափի ընդգրկույթը, դեղաչափ-էֆեկտ կախվածությունը: Ոչ պակաս արդյունավետության վերաբերյալ հետագոտությունը թույլատրելի է, եթե, ելնելով գիտական եւ մեխանիկական հիմնավորումներից, կարելի է բացատրել արդյունավետության՝ էական եւ կլինիկական նշանակության բարձրացման հնարավորությունը: Սակայն, ինչպես արդյունավետության հետագոտություններում, 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 հետագոտություններն 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 կլինիկական բնութագրերի համադրելիության հաստատումը:

Կազմվել են հիվանդությունների ձեռնարկներ՝ նորարարական դեղապատրաստուկների 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 ոլորտներում առաջնորդելու 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 է զգայուն է արդյունավետության ու անվտանգության մասով հնարավոր տարբերությունները հայտնաբերելու համար: Այնուհանդերձ, հիվանդությունների ձեռնարկներով առաջարկվող՝ վերջնակետերից 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 օգտագործում էական տարբերությունները հիմնավորելու նպատակով չի թույլատրվում:

Նոր ազդող նյութերի համար՝ ըստ ձեռնարկների առաջարկվող «պինդ» կլինիկական վերջնակետերի, եւ էական կլինիկական տարբերությունների հայտնաբերման համար՝ առավել զգայուն այլ կլինիկական եւ դեղադինամիկ վերջնակետերի միջեւ կոռելացիան 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 մաս կազմող ակտերին համապատասխան: Համեմատական բովանդակային պլանով բոլոր կլինիկական հետազոտությունների նման անհրաժեշտ է հաշվի առնել վերլուծական զգայունությունը՝ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան:

5.4. Կլինիկական անվտանգություն

Կլինիկական անվտանգությունը կարելու է կլինիկական մշակման ամբողջ ծրագրի ընթացքում եւ որոշվում է սկզբնական ԴԿ-հետազոտությունների եւ (կամ) ԴԴ-հետազոտությունների ժամանակ, ինչպես նաեւ արդյունավետության առանցքային կլինիկական հետազոտություններում: Հարկավոր է համեմատական անվտանգության մասին տվյալները (նորմայի մեջ) 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 օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի պոտենցիալի հետ՝ հետեւելով նշված գլուխներում շարադրված սկզբունքներին, եթե միայն այդ մոտեցումից շեղվելու անհրաժեշտության 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 այն ձ եւաչափը 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 լինի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի բոլոր հակամարմինները բացահայտելու կարողություն: Որպես կանոն, հարկավոր է չափել եւ ներկայացնել հակամարմինների առաջացման հաճախականությունը եւ հատկությունները (օրինակ՝ խաչաձեւ ռեակտիվություն, թիրախ-էպիտոպներ 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 հակաձնի 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: Անհրաժեշտության դեպքում նախագրանցումային փուլում հետազայում 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 այն սխալ եզրակացության, որ 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 նկատմամբ 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, ապա 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, ապա կպահանջվեն լրացուցիչ տվյալներ: Արտարկումը հարկավոր է անցկացնել բոլոր տվյալների ամբողջությամբ, այսինքն՝ որակի տվյալների եւ նախակլինիկական ու կլինիկական տվյալների մասով: Ենթադրվում է, որ անվտանգության եւ արդյունավետության արտարկումը հնարավոր է, երբ կենսահամանմանության (կենսանմանության) շրջանակներում համադրելիությունը հաստատվել է՝ ըստ կլինիկական տվյալների (արդյունավետության եւ անվտանգության եւ (կամ) ԴԿ-տվյալների (ԴԴ-տվյալների)) հաստատված ֆիզիկաքիմիական եւ կառուցվածքային մանրամասն վերլուծությունների, ինչպես նաեւ ֆունկցիոնալ in vitro փորձարկումների օգնությամբ: Որոշ հանգամանքներում պահանջվում է լրացուցիչ տվյալներ, օրինակ՝

օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ազդող նյութը փոխազդում 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 ուղին, դոզավորման ռեժիմը, պացիենտների պատճառով ի հայտ եկած գործոնները եւ հիվանդության հետեւանքով ի հայտ եկած գործոնները:

(օրինակ՝ գուզընթաց թերապիա, հիվանդությունների տարատեսակություն, իմունային ստատուս): Այսպիսով, տարբեր ցուցումների դեպքում իմունոգենությունը կարող է տարբերվել: Ուսումնասիրված ցուցման իմունոգենության կամ այլոց վրա ներմուծման ուղու 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 մաս կազմող ակտերին, այդ թվում՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության 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 դեղահամաձարակաբանական հետազոտություններին:

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 պահանջվում է հիմնավորում (օրինակ՝ եթե ռիսկերի նվազեցումը պայմանավորված է համեմատվող 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 հետազոտությունների
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 դրայեի 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:

Նոր սերնդի ՄՀ-ն, այսինքն՝ գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նկատմամբ փոփոխված՝ կլինիկական ազդեցությունների բարելավմանը կամ փոփոխմանն ուղղված կառուցվածքով եւ (կամ) գործառմամբ (օրինակ՝ բարձր ակտիվությամբ գլիկո-ինժեներային ՄՀ-ն) ՄՀ-ն չի համարվում կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ եւ այդ պատճառով սույն գլխում չի դիտարկվում:

Սույն գլխում բերված են այն ՄՀ-ն 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 դեղատոքսիկոլոգիական պահանջները: Կլինիկական հետազոտությունների բաժնում ներկայացված են համեմատական դեղակլինետիկայի, դեղադինամիկայի, 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 տարբերությունների 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 այն ապացույցների մակարդակին, որոնք հաստատում են դեղապատրաստուկի համադրելիությունը (սմանությունը): Կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի մշակման նախնական փուլը, որպես կանոն, բավական զգայուն եւ միատեսակ հետազոտության պոպուլյացիայի համեմատական դեղակինետիկ հետազոտություն է (առողջ կամավորներ կամ հիվանդներ): Դեղակինետիկ տվյալները կարող են օգնել օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի տարբեր ցուցանիշների միջեւ անվտանգության եւ արդյունավետության վերաբերյալ տվյալների արտարկման մասին հարցի լուծման ժամանակ: Անհատական կարգով սահմանվող որոշակի դեպքերում կարող է պահանջվել մի քանի դեղակինետիկ հետազոտությունների անցկացում՝ պացիենտներին պատրաստուկների բազմակի ներմուծմամբ, կամ կարող է պահանջվել այն կլինիկական հետազոտությունում դեղակինետիկ փուլի ներմուծում, որն ուղղված է համանման անվտանգության եւ

արդյունավետության հաստատմանը: Հնարավորության դեպքում թույլատրվում է դեղակինետիկ հետազոտությունները համակցել դեղադինամիկ վերջնակետերի հետ: Համադրելի կլինիկական արդյունավետությունն անհրաժեշտ է հաստատել, որպես կանոն, համարժեքության՝ բավականին հզոր, պատահական ընտրանքի միջոցով, զուգահեռաբար անցկացվող համեմատական կլինիկական, նախընտրելի է կրկնակի կույր հետազոտության օգնությամբ: Համադրելիության հաստատման նպատակով կարող է պահանջվել առանձին հիվանդությունների վերաբերյալ կազմված ձեռնարկներից շեղում: Հիմնարար սկզբունքն 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 (դեղադինամիկ կամ կլինիկական): Եթե համանման արդյունավետության հաստատման համար առավել նպատակահարմար են համեմատական դեղադինամիկ հետազոտությունները, ապա հայտատուները պետք է ընտրեն կլինիկապես նշանակալի 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 արտարկում, որոնք կլինիկական մշակման ընթացքում առանձին չեն ուսումնասիրվել: Հայտատուների կողմից առաջարկվող՝ հետզրանցումային դիտարկման հայեցակարգը կարող է գերազանցել դեղազոտությանը ներկայացվող ստանդարտ պահանջները եւ ներառել անվտանգության հետզրանցումային 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 ցիտոկինի չեզոքացումը, բայց տարբերվում են այնպիսի հատկություններով, ինչպիսին ազդեցության մեխանիզմն է: ՄՀ-ներն ունեն բարդ կառուցվածք եւ, կախված իզոտիպից, մոլեկուլում կարող են պարունակել մի քանի գործառութային դոմեններ (հակաձին կապող հատված, կոմպլեմենտի կապման հատված, Fc-ընկալիչների հետ փոխազդող կայուն հատված): Յուրաքանչյուր ՄՀ, հակաձին 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 գործառութային 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 կարելոթությունը:

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: Նախելառաջ անհրաժեշտ է անցկացնել *in vitro* հետազոտություններ, իսկ այնուհետեւ որոշել պահանջվող *in vivo* հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունն ու ծավալը:

Գրանցման դույլի 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 այն սերիաների հատկանիշները, որոնք կօգտագործվեն կլինիկական հետազոտությունների ընթացքում: Այդպիսի հետազոտություններում պետք է ընդգրկվեն հետեւյալ սահմանումները՝

թիրախ հակաճնի (թիրախ հակաճինների) հետ կապումը,

համապատասխան երեք Fcγ-ընկալիչների (FcγRI, FcγRII եւ FcγRIII) ներկայացուցչական իզոֆորմների, FcRn-ի եւ կոմպլեմենտի (C1q) հետ կապումը,

Fab-ասոցիացված գործառույթները (օրինակ՝ լուծվող լիզանդի չեզոքացումը, ընկալիչի ակտիվացում կամ բլոկադա),

Fc-ասոցիացված գործառույթները (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-ների 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, որ առկա է ըստ կենդանու տեսակի եւ ըստ բովանդակային պլանի համապատասխան in vivo մոդել: Լրացուցիչ նախակլինիկական in vivo հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը սահմանելիս անհրաժեշտ է դիտարկել մի շարք գործոններ (ցանկը սպառիչ չէ).

որակի կարևոր ցուցանիշների առկայություն, որոնք դեղապատրաստուկի օրիգինալում (ռեֆերենտում) չեն հայտնաբերվել (օրինակ՝ նոր հետտրանսլյացիոն կառուցվածքային մոդիֆիկացիա).

որակի այն ցուցանիշների առկայությունը, 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 թեև պարտադիր չեն in vivo փորձարկումները, այնուամենայնիվ, զգոնության եւ in vivo փորձարկումների անցկացման անհրաժեշտության աստիճանը որոշելու 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 փոխպատվաստանյութերի) 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 (ԴԿ եւ (կամ) ԴԴ, եւ (կամ) անվտանգությունը) 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 գործառույթներն են: Կենդանիների վրա արվող հետազոտություններն անհրաժեշտ է պլանավորել այնպես, որ 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 դեղակինետիկ հատկությունները եւ դրանց կլինիկական կիրառությունը՝ անհրաժեշտ է հիմնավորել հետազոտության շարունակականությունը (այդ թվում՝ դիտարկման ժամանակահատվածը):

Եթե թույլ է տալիս մոդելը, ապա անհրաժեշտ է կենսահամաման (կենսաման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների դեղակինետիկական եւ դեղադինամիկական քանակապես համեմատել, այդ թվում՝ կատարել «կոնցենտրացիա-ազդեցություն» անալիզ, որը ներառում է մարդու մոտ թերապեւտիկ դեղաչափերի քննությունը:

Որպես կանոն, խորհուրդ չի տրվում տոքսիկոլոգիական հետազոտություններ անցկացնել ոչ մարդակերպ պրիմատների վրա: Ինչպես նաեւ խորհուրդ չի տրվում անցկացնել տոքսիկոլոգիական հետազոտություններ կենդանիների ոչ համապատասխան տեսակների վրա (օրինակ՝ ուսումնասիրել բացառապես խառնուրդներով պայմանավորված ոչ սպեցիֆիկ տոքսիկությունը): Կենսահամաման (կենսաման) 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 գործառույթների վրա, այդ իսկ պատճառով անհրաժեշտ է դրանք ուսումնասիրել քանակական որոշման համապատասխան in vitro մեթոդի օգնությամբ: Այդպիսի տարբերությունները որակապես կարող են ազդեցություն ունենալ իմունաձին պոտենցիալի կամ գերզայունության զարգացման հնարավորության վրա:

Համընդհանուր ընդունված է, որ նշված ազդեցությունները դժվար է կանխատեսել կենդանիների վրա անցկացվող հետազոտությունների միջոցով, այդ իսկ պատճառով պահանջվում է դրանք կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում հետազայում նույնպես ուսումնասիրել: Կենդանիների վրա իմունազենության գնահատումը մարդու իմունոզենության 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 դեղաբանական 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 ներմուծման հայտագրված ուղու դեպքում կա փորձի բացակայություն, կամ նման փորձը խիստ սահմանափակ է, կարող է պահանջվել անցկացնել տեղային տանելիության վերաբերյալ հետազոտություններ: Տեղային տանելիության վերաբերյալ առանձին հետազոտություններ չանցկացնելու նպատակով *in vivo* այլ հետազոտություններ 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. Դեղակլինետիկ հատկությունների հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի մշակման առաջին փուլը, որպես կանոն, կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների դեղակլինետիկ հատկությունների համադրումն է: Հետազոտության բովանդակային պլանը կախված է մի շարք գործոններից, այդ թվում՝ հակամարմնի կլինիկական առանձնահատկություններից, անվտանգությունից, դեղակլինետիկ բնութագրից (թիրախ-միջնորդավորված դիսպոզիցիա (կապում, բաշխում, մետաբոլիզմ եւ էլիմինացիա), գծային կամ ոչ գծային ԴԿ, ժամանակավոր կախվածություն, կիսադուրսբերման ժամանակահատված եւ այլն), եւ դրանում պետք է հաշվի առնվեն 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 պահանջեն պատշաճ վալիդացում՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոններին համապատասխան:

5.1.1. Հետազոտության պլանը (ծրագիրը)

Դեղակլինետիկ այն հետազոտությունների հիմնական նպատակը, որոնց արդյունքները ներկայացվում են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում, կենսահամանման (կենսանման)

դեղապատրաստուկի դեղակինետիկայի համադրելիությունն է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի դեղակինետիկայի հետ բավականին զգայուն եւ միատարր պոպուլյացիայի մոտ: Համարվում է, որ այդ դեպքում նվազում է փոփոխականությունը եւ ըստ այդմ, համարժեքության հաստատման համար անհրաժեշտ ընտրանքի չափը, որը թույլ է տալիս թերեւս արդյունքների մեկնաբանությունը:

Առողջ կամավորների մոտ կարող է դիտարկվել առավել ցածր դեղակինետիկ փոփոխականություն, քանի որ, ի տարբերություն պացիենտների, իրենց մոտ թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսը փոքր դեր է խաղում: Այդ առնչությամբ (որքանով հնարավոր է) կենսահամանմանության վերաբերյալ կարելու տեղեկություններ ստանալու համար խորհուրդ է տրվում առողջ կամավորների մոտ անցկացնել պատրաստուկի միանգամայն ներմուծմամբ հետազոտություն: Դեղակինետիկ տեսանկյունից դեղակինետիկ պրոֆիլի համակողմանի բնութագրման նպատակով, ներառյալ ուշ էլիմինացման ֆազը, նախընտրելի է անցկացնել միանգամայն ներմուծմամբ խաչաձեւ հետազոտություն: Հաշվի առնելով ՄՀ-ի կիսադուրսբերման 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 հետ: Եթե պացիենտների հետ միանգամայն ներմուծմամբ հետազոտությունն աննպատակահարմար է, ապա անցկացնում են բազմակի ներմուծմամբ հետազոտություն:

Կարող է անհրաժեշտություն առաջանալ դեղակինետիկ հետազոտություն անցկացնելու պոպուլյացիայի մոտ, որը տարբերվում է այն պոպուլյացիայից, որի համար համանմանությունը հաստատվելու է ըստ կլինիկական

արդյունավետության, քանի որ դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկ արդյունքների տարածման հնարավորության վրա՝ անհրաժեշտ է ամբողջությամբ հիմնավորել դեղակինետիկ հետազոտության համար պոպուլյացիայի ընտրությունը:

Եթե առողջ կամավորների մոտ դեղակինետիկ հետազոտությունն անցկացվում է կենսահամարժեքության լրացուցիչ հաստատման նպատակով, ապա պացիենտների մոտ կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում խորհուրդ է տրվում իրականացնել այն օժանդակ դեղակինետիկ տվյալների հավաքում, որոնք կարող են դեղակինետիկ հատկությունների համանմանության համար լուրջ հիմնավորում լինել:

Դեղակինետիկ 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 դրսևւորման տարիքը եւ տարիքային միջակայքը (քանի որ ավելի երիտասարդ տարիքում ուղեկցող պաթոլոգիայի հավանականությունն ավելի ցածր է), նախորդ բուժման ծավալը, ուղեկցող թերապիան եւ հակաձնի էքսպրեսիայի մակարդակը (որը կարող է կախված լինել հիվանդության փուլից):

Ինչպես մոնոթերապիայում, այնպես էլ իմունոդեպրեսանտներով կամ քիմիաթերապիայով կոմբինացված թերապիայի կազմում կիրառվող ՄՀ-ի առնչությամբ, փոփոխականության աղբյուրների նվազեցման նպատակով նպատակահարմար է անցկացնել մոնոթերապիայի պայմաններում համեմատական դեղակինետիկ հետազոտություն: Մինչդեռ որոշ դեպքերում նպատակահարմար է պոպուլյացիայում ներգրավել պացիենտների, որոնք ստանում են առաջին գծի 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 դեղակինետիկ բնութագրերը: Հակաուռուցքային ՄՀ-ի դեղակինետիկական կարող է կրել ժամանակով պայմանավորված բնույթ, քանի որ բազմակի ներմուծումից հետո ուռուցքային ծանրաբեռնվածությունը կարող է փոխվել (օրինակ՝ բազմակի ընդունման դեպքում կիսադուրսբերման 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 դեղակինետիկ հետազոտությունը, որպես կանոն, բավարար է: Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ն էլիմինացվում է ինչպես թիրախ-միջնորդավորված, այնպես էլ չմիջնորդավորված մեխանիզմների օգնությամբ, ապա անհրաժեշտ է հաստատել դեղակինետիկայի համադրելիությունը, որի դեպքում կլիրենսի մեխանիզմներից յուրաքանչյուրը գերակշռում է. խորհուրդ է տրվում անցկացնել մեկ հետազոտություն առողջ կամավորների մոտ թիրախ-չմիջնորդավորված կլիրենսի առարկայի նկատմամբ, եւ մեկ օժանդակ հետազոտություն՝ պացիենտների մոտ, որը կարող է արդյունավետության հետազոտության մաս լինել եւ ուղղված լինել ըստ թիրախ-միջնորդավորված կլիրենսի համադրելիության սահմանման:

Ուռուցքային բջիջների վրա էքսպրեսվող եւ շերտազատվող (շեղդինգի ենթարկվող) ընկալիչներ ներառող ՄՀ-ի թիրախների առնչությամբ, համեմատվող խմբերի էլքային 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 էլքային համադրելիության հարցում: Նպատակահարմար է անցկացնել հաջորդ համադրելիության փնտրողական վերլուծական անալիզ դեղակինետիկ համարժեքության վերաբերյալ եզրակացության կազմման համար նշանակալի ժամանակային կետերում:

Մի քանի ցուցանիշներով գրանցված ՄՀ-ի համար դեղակինետիկ պրոֆիլի սահմանումն ըստ դրանցից յուրաքանչյուրի, որպես կանոն, չի պահանջվում: Մինչդեռ եթե ՄՀ-ի պատրաստուկն օգտագործվում է բժշկության տարբեր ոլորտներում (օրինակ՝ իմունաբանության եւ ուռուցքաբանության բնագավառում), ապա կարող է առաջանալ առանձին դեղակինետիկ 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 դեղակինետիկ հատկությունների հավանական տարբերությունը բացահայտելու համար անհրաժեշտ է ընտրել առավել զգայուն դեղաչափը: Եթե առկա են 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 դեռեւս 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-միջնորդավորված կլիրենսի (առկայության դեպքում) տարբերությունների հետազոտման համար:

Ներմուծման ուղիները: Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկը ներմուծվում է թե՛ ներերակային եւ թե՛ ենթամաշկային ուղիով, իսկ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկը ենթադրվում է ներմուծել երկու ուղիներով էլ, ապա խորհուրդ է տրվում ներմուծման երկու ուղիներն էլ ուսումնասիրել: Մինչդեռ քանի որ ներմուծման ենթամաշկային ուղու վերլուծությունն իր մեջ ներառում է ինչպես կլանումը, այնպես էլ էլիմինացումը, ապա կարելի է հրաժարվել ներմուծման ներերակային ուղին ուսումնասիրելուց, եթե լրացուցիչ դեղակլինետիկ պարամետրերի օգտագործման ժամանակ, օրինակ՝ մասնակի AUC (3.1.2 բաժնին համապատասխան) ներմուծման ենթամաշկային ուղու առնչությամբ ցուցված է համադրելիություն թե՛ ըստ կլանման եւ թե՛ ըստ էլիմինացման:

5.1.2. Փորձանմուշներ վերցնելու ժամանակը: Մեկանգամյա ներմուծմամբ հետազոտություններում փորձանմուշներ վերցնելու ռեժիմը պետք է ընդգրկի ամբողջ պրոֆիլը, այդ թվում՝ ուշ էլիմինացիայի ֆազը: Երկու 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 հետո:

Եթե կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի միջեւ համանմանության հաստատման նպատակներով օգտագործվում է դեղակլինետիկ հետազոտություն՝ պացիենտներին պատրաստուկների բազմակի ներմուծմամբ, եւ եթե վերջին դեղաչափի ներմուծումից հետո էլիմինացիան բնորոշել չի հաջողվում, ապա փորձանմուշներ վերցնելու գործընթացը պետք է թույլ տա բնութագրել «կոնցենտրացիա-ժամանակ» պրոֆիլն 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 (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի ոչ գծային դեղակինետիկայի դեպքում (օրինակ՝ բջջային թիրախներով հակաուռուցքային շատ ՄՀ-ներ ցուցաբերում են դեղաչափից եւ ժամանակից կախված դեղակինետիկա կամ դեգրադացման կամ էլիմինացիայի կինետիկայում իմունոգենությանն առնչվող փոփոխություններ):

5.1.3. Հետազոտվող դեղակինետիկ պարամետրերը: Մեկանգամյա ներմուծմամբ հետազոտության մեջ առաջնային պարամետրը պետք է լինի $AUC_{0-\infty}$ -ն: Անհրաժեշտ է նաև ուսումնասիրել երկրորդային պարամետրերը, ինչպիսիք են C_{max} -ը, t_{max} -ը, բաշխման ծավալը եւ կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը: Ենթամաշկային ներմուծման ժամանակ լրացուցիչ առաջնային պարամետր է դառնում C_{max} -ը: Բացի այդ, թե ներերակային ուղու վերաբերյալ ինչ-որ տվյալներ բացակայում են, ապա համադրելիության ապահովման համար ինչպես կլանման, այնպես էլ էլիմինացիայի փուլում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել մասնակի AUC-ն:

Բազմակի ներմուծմամբ հետազոտության մեջ առաջնային պարամետրը պետք է լինի AUC-ն առաջին ներմուծումից հետո՝ հատված մինչև երկրորդ ներմուծումը (AUC_{0-t}), եւ AUC-ն՝ դոզավորման միջակայքի ընթացքում հավասարակշիռ վիճակում (AUC_{τ}): Երկրորդային պարամետրեր. C_{max} եւ C_{min} ՝ հավասարակշիռ վիճակում:

Դեղակինետիկայի 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. Դեղակլինետիկ անալիզի ժամկետները

Կլինիկական արդյունավետության հետազոտություններին, որպես կանոն, պետք է նախորդի դեղակլինետիկ պրոֆիլների համանմանության հաստատումը: Սակայն որոշ դեպքերում, օրինակ՝ անգամ ըստ կիրառման մեկ ցուցումի ՄՀ-ի անխուսափելիորեն բարձր դեղակլինետիկ փոփոխականության դեպքում, գործնական նկատառումներից ելնելով, նպատակահարմար է համեմատական դեղակլինետիկ անալիզն անցկացնել համանման կլինիկական արդյունավետության հաստատմանն ուղղված կլինիկական հետազոտության շրջանակներում (քանի որ միայն այդպիսի հետազոտությունը կլինի բավականին խոշոր՝ դեղակլինետիկ համարժեքության հաստատման համար): Կախված ՄՀ-ի տեսակից՝ արդյունավետության վերաբերյալ համեմատական կլինիկական հետազոտության անցկացումը, որը ներառում է դեղակլինետիկայի ուսումնասիրում, առանց լրացուցիչ ձեւական համեմատական դեղակլինետիկ 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. Դեղադինամիկա

Որոշակի ՄՀ-ի եւ որոշ ցուցումների համար համադրելիության հետազոտության մեջ իրենց ներդրումը կարող են ունենալ դեղադինամիկ պարամետրերը: Կախված ՄՀ-ից եւ դեղադինամիկ վերջնակետերի հասանելիությունից՝ տեսականորեն հնարավոր են հետևյալ սցենարները.

5.2.1. Դեղադինամիկ մարկերները՝ որպես համադրելիության օժանդակ հաստատում

Ըստ անհրաժեշտության՝ դեղակինետիկ հետազոտություններում խորհուրդ է տրվում ներառել դեղադինամիկ վերջնակետեր: Դա թույլ է տալիս ամբողջական համադրելիության վերաբերյալ արժեքավոր տեղեկություններ ստանալ: Դեղադինամիկ 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 դեղադինամիկ մարկերներ (առկայության դեպքում): Դեղադինամիկ անալիզի դեպքում, որպես կանոն, զգացվում է հատուկ դեղադինամիկ վերջնակետերի անբավարարություն: Այդ իսկ պատճառով հիմնական շեշտն անհրաժեշտ է դնել նախակլինիկական դեղադինամիկ գնահատման, օրինակ՝ *in vitro* հետազոտությունների վրա:

5.2.2. Դեղադինամիկ 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:

Դեղադինամիկ մարկերները որպես կլինիկական համադրելիության հիմնական հաստատում ընդունելու համար պետք է պահպանել հետևյալ պայմանները՝

ցուցադրված է «դեղաչափ-ազդեցություն» հասակ կախվածությունը,

առնվազն մեկ դեղադինամիկ մարկերն ընդունված փոխնակ մարկեր է եւ կարող է բացատրել պացիենտի ելքն այն մակարդակով, որ դեղադինամիկ 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 դեղադինամիկ 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 դրա ակտիվության մեջ (առկայության դեպքում), 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 զգայությամբ դեղադինամիկ հետազոտություններ, ապա բավականին հզոր, 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 դեպքում թույլատրվում է ՄՀ-ի կիրառումը, դրանց արդյունավետության հաստատման համար մշակվել են առանձին ձեռնարկներ: Սակայն, որոշ դեպքերում, համադրելիության հաստատման նպատակներով պահանջվում է շեղվել այդ ձեռնարկները (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 դեղադինամիկ 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 թեթեւացման նպատակներով, ընդհանուր առմամբ, նպատակահարմար է ընտրել պացիենտների առավել զգայուն պոպուլյացիան եւ վերջնական կլինիկական կետը, որոնք ունակ են հայտնաբերելու տարբերությունները՝ կախված պատրաստուկից (այդպիսիների 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: Այսպիսով 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 հետազոտությունը: Հայտատուն նաեւ իրավունք ունի ուսումնասիրելու դեղադինամիկ մարկերները՝ ի լրումն վերջնական կլինիկական կետերի:

Պացիենտների հատուկ խմբերի (օրինակ՝ երեխաների եւ ծերերի) համար, 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 ուռուցքաբանական 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, գործառական ստատուս, նախորդող թերապիա, կլինիկական ընթացքի առանձնահատկություններ, հաջորդող թերապիա (ԸԿ-ի (OS) համար) եւ նմ.): Այդ պատճառով նրանք կարող են պիտանի չլինել կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի համանման արդյունավետության սահմանման համար:

Համադրելիության ուսումնասիրության նպատակն 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: 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 միեւնոյն ժամանակ նվազագույնին հասցնող գործոնները՝ կախված պացիենտից եւ հիվանդությունից: Թույլատրվում է կլինիկական հետազոտություն անցկացնել պացիենտների միատարր պոպուլյացիայում՝ որպես առաջնային ընտրելով ակտիվություն չափող 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 որեւէ 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 կարելու է դեր է խաղում կլինիկական անվտանգությունը. այն ենթակա է ուսումնասիրման ինչպես սկզբնական դեղակլինետիկ գնահատման եւ (կամ) դեղադինամիկ 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 հետզբանցումային դիտարկման ընթացքում: Որպես կլինիկական համադրելիության լրացուցիչ հաստատում թույլատրվում է նաեւ իրականացնել դեղաբանորեն միջնորդավորված անցանկալի ռեակցիաների (օրինակ՝ կարդիոտոքսիկության), այսինքն՝ անվտանգությունը շոշափող դեղադինամիկ մարկերների համեմատություն: Դրանց անալիզն անցկացվում է դեղադինամիկ մարկերների արդյունավետության առնչությամբ նկարագրված սկզբունքներին համապատասխան:

Եթե կլինիկական արդյունավետության մասով համարժեքության հիմնական հաստատում ստանալու համար բավարար է անցկացնել համեմատական բարձր զգայունության դեղադինամիկ հետազոտություններ, ապա հայտատուները պետք է

ներկայացնեն կլինիկական անվտանգության, այդ թվում՝ իմունոգենության օգտին բավարար փաստարկներ: Անվտանգության վերաբերյալ տվյալները, ի տարբերություն ակտիվ վերահսկողության, որպես կանոն, ստացվում 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 տվյալները կարող է պահանջվել հավաքել հետգրանցումային փուլում: Հազվագյուտ երեւոյթների (օրինակ՝ զարգացող բազմաօջախային լեյկոէնցեֆալոպաթիայի) 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, պայմանավարված 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 սխտեմատիկ որոշման եղանակի մասին հայեցակարգ (օրինակ՝ ըստ ուռուցքաբանական 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 կլիմայական 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 հակաձիների կոնցենտրացիայի որոշում նախատեսող պոպուլյացիոն դեղակլինետիկայի 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 նույնպես համարվում է կարելուր 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 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 էւ 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 կենսանմանակը (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 նախատեսել արդյունավետության եւ անվտանգության լրացուցիչ որոնողական անալիզ այն պացիենտների ենթախմբում, որոնց մոտ կլինիկական հետազոտության ընթացքում պատրաստուկի նկատմամբ հակամարմիններ չեն ձեւավորել: Այդպիսի ենթախմբի անալիզը կնպաստի, որ կենսահամանման (կենսանման) ՄՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ի արդյունավետությունը, առանց հաշվի առնելու իմունային պատասխանը, ընդհանուր առմամբ համանման լինի:

Հետգրանցումային փուլում կարող են պահանջվել երկարաժամկետ իմունոզենության եւ անվտանգության վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ, օրինակ՝ համանման կլինիկական արդյունավետության սահմանմանն ուղղված հետազոտության ոչ մեծ տեղողության դեպքերում: Ռիսկերի կառավարման պլանում հարկ է վերլուծել երկարատեւ իմունոզենության եւ անվտանգության վերաբերյալ լրացուցիչ տվյալներ ստանալու անհրաժեշտությունը: Եթե պահանջվում են նման տվյալներ, ապա հայտատուները չպետք է սահմանափակվեն դեղագոյնության 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 իմունոզենության առնչությամբ, ցուցումներից կախված, կարող է պահանջվել իրագործել 5-րդ բաժնում նկարագրված հետգրանցումային հայեցակարգը:

6. Վկայությունների արտարկումը

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 դեղադինամիկայի վրա, իսկ հայտագրված ցուցումներն իրագործվում են ազդեցության տարբեր մեխանիզմների հաշվին (կամ տվյալ հարցում առկա է անորոշակիություն), ապա հայտատուները պետք է ներկայացնեն կիրառման բոլոր հայտագրված ցուցումների վրա արտարկումը հիմնավորող համապատասխան տվյալներ: Հայտատուները

պետք է այդպիսի արտարկումը հիմնավորեն առկա գրականության համակողմանի վերլուծությամբ, ներառյալ՝ հակաձինների ներգրավված ընկալիչները եւ գործողության մեխանիզմները:

Օրինակ՝ եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) ՄՀ-ն կիրառվում է ինչպես իմունոխթանող, այնպես էլ հակաուռուցքային հակաձին, ապա երկու (կամ ավելի) ցուցումների միջեւ արտարկման գիտական հիմնավորումն ավելի բարդ է: Այդպիսի արտարկման հիմք է կազմում որակի եւ նախակլինիկական հետազոտությունների տվյալների մեծ բազան, այդ թվում՝ մոլեկուլի ֆունկցիոնալությունը սահմանող՝ ակտիվության քանակական որոշման մեթոդները եւ *in vitro* մեթոդները, ինչպես նաեւ ստորեւ 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. Դեղագոյնությունը

Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերին համապատասխան՝ գրանցման ընթացակարգի ընթացքում հայտատուն պետք է ներկայացնի ռիսկերի կառավարման պլանը եւ դեղագոյնության 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 հայեցակարգը, 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 երեւոյթներն ի հայտ գալը: Դեղագոյնության 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 դեղագոգնության ստանդարտ գործունեությունը եւ իրականացնել դեղագոգնության 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 անցում որոշակի պատրաստուկից մեկ այլ պատրաստուկ, կամ փոխադարձաբար փոխարինել որոշակի ՄՀ պարունակող պատրաստուկները: 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

Մույն գլխում շարադրված են գրանցման ժամանակ որպես շուկայում արդեն առկա դեղապատրաստուկներին կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ հայտագրված մարդկային ռեկոմբինանտ էրիթրոպոետին պարունակող դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող պահանջները: Նախակլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ներկայացված են դեղատոքսիկ հատկությունների գնահատման առաջարկությունները: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ներկայացված են դեղակինետիկ եւ դեղադինամիկ 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 էրիտրոցիտների 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 էպոթեիններ անվանումը: Կլինիկական պրակտիկայում կիրառվող էպոթեիններն ունեն էնդոգեն էրիթրոպոետինին համապատասխանող ամինաթթուների հաջորդականությունը, սակայն կարող են միմյանցից տարբերվել՝ ըստ գլիկոզիլացման աստիճանի: Գլիկոզիլացված էպոթեինների որակական եւ քանակական հատկանիշներից են կախված

պատրաստուկի դեղակինետիկ 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 սակավարյունությունների բուժման համար, որոնք ուռուցքաբանական հիվանդություններով հիվանդների մոտ զարգանում են քիմիաթերապիայի 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 հիվանդությունների դեպքում): Էպոեթինների հիմքով պատրաստուկները ներմուծվում են ներերակային եւ ենթամաշկային ուղիներով:

Ռեկոմբինանտ էպոեթիններ 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 էլքային մակարդակը եւ էնդոգեն էրիթրոպոետինի մակարդակն են, ինչպես նաև ուղեկցող հիվանդությունների (օրինակ՝ բորբոքային) առկայությունը:

Չափից ավելի դեղադինամիկ 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 անգիոզեն եւ օնկոզեն ազդեցությունը:

Էրիթրոպոետին պարունակող այն նոր դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեն, որը հայտագրվել է որպես անդամ պետությունների տարածքում ավելի վաղ գրանցված օրիզինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկին նմանատիպ, պետք է պարունակի այնպիսի տվյալներ, որոնք վկայում են Միությունում գրանցված օրիզինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին գրանցման համար հայտագրված պատրաստուկի 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 դեղատոքսիկ 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):

Դեղադինամիկայի 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, բջիջների 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

Դեղակինետիկայի ուսումնասիրություն

Դեղակինետիկ հատկությունների ուսումնասիրությունն անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների խաչաձեւ համեմատական հետազոտության ընթացքում մեկանգամյա ընդունմամբ՝ օգտագործելով ներմուծման տարբեր ուղիներ (որպես կանոն, ենթամաշկային եւ ներերակային): Խաչաձեւ հետազոտությունները նպատակահարմար է անցկացնել առողջ կամավորների մասնակցությամբ: Դեղակինետիկայի ուսումնասիրության եւ համեմատական անալիզ անցկացնելու համար անհրաժեշտ է ընտրել այն դեղաչափերը, որոնք կհամապատասխանեն «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության կորի առավել կտրուկ հատվածին: Պատրաստուկների դեղակինետիկ հատկությունների ուսումնասիրության մեջ ընդգրկված են AUC, C_{max} եւ T_{1/2} 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 ուղիներով ներմուծման ժամանակ T_{1/2} պարամետրերում եւ պատրաստուկի դեղաչափից կլիրենսի կախվածության առումով առկա տարբերությունները:

Դեղադինամիկայի ուսումնասիրություն

Դեղադինամիկայի հետազոտությունները նախընտրելի է անցկացնել դեղակինետիկայի համեմատական ուսումնասիրության ընթացքում: Անհրաժեշտ է ընտրել այն դեղաչափը, որը պետք է գտնվի «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության կորի սկզբնական գծային հատվածում: Որպես դեղադինամիկ մարկեր, պատրաստուկի մեկանգամյա ներմուծամբ 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 պատահական ընտրանքի սկզբունքով անցկացված բավարար վիճակագրական հզորությամբ համեմատական կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ: Հաշվի առնելով, որ պատրաստուկի ներերակային եւ ենթամաշկային ներմուծման ժամանակ դեղաչափերը եւ դեղակինետիկ ցուցանիշները տարբերվում են, անհրաժեշտ է անցկացնել արդյունավետության ուսումնասիրություն եւ հաստատել պատրաստուկների համադրելիությունը ներմուծման երկու ուղիների դեպքում: Դա կարող է կատարվել առանձին կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ ներմուծման յուրաքանչյուր ուղու համար կամ մեկ կլինիկական հետազոտություն անցկացնելու միջոցով՝ ներմուծման մեկ ուղու համար՝ ներմուծման մյուս ուղու համար համապատասխան տվյալների նույնական արտարկմամբ:

Միստեմատիկ 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):

Էպոթեինների 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, էպոթեինի 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 այլումինի 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 էպոթեինի 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 հետազոտությունների 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 ուղիների
արդյունավետությունը ցուցադրելը**

Պատրաստուկի ներմուծման երկու ուղիների 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 ուղու 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 դեղադինամիկայի հետ: Հետազոտությունն անցկացվում է այն հիվանդների շրջանում, որոնք նախկինում երբեք չեն ստացել էպոթինների 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 երկարատ եւ ազդեցությամբ էրիթրոպոետինների պատրաստուկներ (օրինակ՝ պեգիլացված էպոթին), 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 համեմատվող պատրաստուկի (երիթրոպոետինի 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 պատահական ընտրանքի սկզբունքով բաժանվեն ըստ խմբերի, որոնք կստանան կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկ՝ պահպանելով նախքան պատահական ընտրանքի 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 «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 5-6-րդ ամիսն ընկած չորսշաբաթյա ժամանակահատվածը համարվում է օպտիմալ ինչպես էլքային 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 որոշել եւ պատշաճ կերպով հիմնավորել նախապես, քանի որ դրանք համարվում են հիմնական՝ հետազոտությունների համար վիճակագրական նշանակություն ապահովելով: Եթե որպես առաջնային վերջնակետ օգտագործվում է էլքայինի համեմատությամբ հեմոգլոբինի մակարդակի փոփոխությունը, ապա համարժեքության առաջարկվող շեմը կազմում է $\pm 0,5$ գ/դլ: Արյան փոխներարկման անհրաժեշտությունն պետք է ներառել որպես կարելու երկրորդային վերջնակետ:

Պատրաստուկի ներմուծման երկու ուղիների արդյունավետության նմանությունն ապացուցելու վերաբերյալ երկրորդ մոտեցումն իր մեջ ընդգրկում է պատրաստուկի ներմուծման մեկ ուղու դեպքում արդյունավետության ուսումնասիրության համեմատական գնահատումը պացիենտների վրա համեմատական կլինիկական հետազոտության օգնությամբ եւ էրիթրոպոետինի նկատմամբ զգայուն խմբի (օրինակ՝ առողջ կամավորներին) պացիենտներին պատրաստուկի մեկանգամյա եւ բազմակի ներմուծման դեպքում կապող հետազոտության դեղակինետիկ (դեղադինամիկ) համադրելի տվյալներ ներկայացնելը, այնուհետեւ այդ տվյալների արտարկումը ներմուծման երկրորդ ուղու վրա: Պատրաստուկի բազմակի ներմուծման դեպքում դեղակինետիկայի (դեղադինամիկայի) գնահատումն անցկացվում է թերապեւտիկ ընդգրկույթի լայնության սահմաններում էպոետինի ֆիքսված դեղաչափի օգտագործմամբ: Որպես դեղադինամիկայի առաջնային վերջնակետ անհրաժեշտ է օգտագործել հեմոգլոբինի մակարդակի փոփոխության ցուցանիշները, իսկ հետազոտության տեւողությունը պետք է կազմի 4 շաբաթից ոչ պակաս:

Ներմուծման ենթամաշկային ուղու համար պարտադիր է համարվում իմունոգենության համեմատական գնահատումը, եւ տվյալ մոտեցման դեպքում առավել նախընտրելի է պատրաստուկի ենթամաշկային ներմուծման դեպքում անցկացնել կլինիկական հետազոտություն եւ ներկայացնել դեղակլինետիկայի (դեղադինամիկայի) կապող հետազոտության տվյալները պատրաստուկի ներերակային ներմուծման համար:

Այն դեպքում, երբ պացիենտներին ընդգրկում են այնպիսի խմբերում, որտեղ նրանք պատրաստուկները ենթամաշկային ուղիով 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 պոպուլյացիայի եւ հետազոտության վերջնակետերի ընտրությունն անհրաժեշտ է կատարել՝ հաշվի առնելով նշված առաջարկությունները:

Պատրաստուկի ներմուծման մեկ ուղու արդյունավետության ուսումնասիրությունը

Եթե ենթադրվում է, որ պատրաստուկը գրանցվելու է ներմուծման միայն մեկ ուղու համար, ապա անհրաժեշտ է դեղակլինետիկայի (դեղադինամիկայի) հետազոտությունն անցկացնել ներմուծման տվյալ ուղու համար ընտրված ֆազերից մեկում («շտկման ֆազում» կամ «պահպանողական ֆազում») օգտագործվող պատրաստուկի մեկանգամյա ներմուծմամբ: Հետազոտության ծրագրի մշակման, պոպուլյացիայի եւ առաջնային վերջնակետերի ընտրության ժամանակ անհրաժեշտ է առաջնորդվել սույն կանոնների համապատասխան առաջարկություններով:

Ներմուծման ուղիներից 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 երեւոյթը, որն առանձնահատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում, էպոթեթինների կիրառման ժամանակ զարկերակային բարձր ճնշման եւ թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների զարգացումն է (խորացումը):

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: Իմունոգենությունն ավելի կարճ ժամկետներում ուսումնասիրելու դեպքում անհրաժեշտ է ներկայացնել համոզիչ փաստարկներ՝ ցույց տալու համար, որ դա չի ազդի կենսահամանման (կենսանման) էպոթեթինի 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 այդ, 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 կարմիրբջջային ապլազիան էպոէթինով 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:

Էպոէթինի պատրաստուկների իմունոգենությունը ներմուծման ենթամաշկային ուղու դեպքում ավելի բարձր է, քան ներերակային: Երիկամային անբավարարությամբ հիվանդների մոտ ամենաբարձրն է էպոէթինի նկատմամբ այն հակամարմինների արտադրման ռիսկը, որոնք կարող են խթանել իրական մասնակի 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 պոպուլյացիայի համար ենթամաշկային ներմուծումը հակացուցված չէ:

4.4. Դեղագոգնության պլանը

Պատրաստուկի գրանցման ժամանակ գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում անհրաժեշտ է ներառել ռիսկերի կառավարման պլանը (դեղագոգնության պլան)՝ բժշկական կիրառության համար դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններին եւ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագոգնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան: Ռիսկերի կառավարման պլանում (դեղագոգնության պլանում) պետք է արտացոլվեն հազվադեպ հանդիպող այնպիսի լուրջ կողմնակի ռեակցիաների զարգացման նկատմամբ հսկողության վերաբերյալ տեղեկություններ, ինչպիսիք են իմունոգենությամբ միջնորդավորված ռեակցիաները, իրական մասնակի կարմիրբջջային ապլազիան եւ պատրաստուկի ուռուցքային պոտենցիալի գնահատումը:

4.5. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումն

այլ ցուցումների վրա

Հաշվի առնելով, որ էպոթինի ազդեցության մեխանիզմը միատեսակ է կիրառության բոլոր հայտնի ցուցումների համար, եւ առկա է էպոթինի համար միայն մեկ հայտնի ընկալիչ, ապա երիկամային ծագման սակավարյունության դեպքում հետազոտվող պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության ապացուցման համար հետազոտություններ անցկացնելիս ստացված արդյունքները կարող են արտարկվել ներմուծման միեւնոյն ուղու 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 դեղադինամիկա եւ տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների անհրաժեշտությունը: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ներկայացված են դեղադինամիկայի եւ դեղակինետիկայի 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) դեղապատրաստուկի 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 ամինաթթուների 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 եւ Cys⁶⁴-Cys⁷⁴ վիճակում: Մարդու էնդոգեն Գ-ԳԽԳ-ն չի պարունակում N-գլիկոզիլացման հասվածներ, եւ O-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* (ֆիզրաստիմ) բջիջների համակարգում կամ չինական համատերների ձվարանների բջիջների համակարգում (CHO) (լենոգրաստիմ) ստացված պատրաստուկներ: *E. coli* բջիջների համակարգում ստացված ռեկոմբինանտ Գ-ԳԽԳ-ի մոլեկուլը տարբերվում է գլիկոզիլացման բացակայությամբ եւ կաթնասունների բջիջների համակարգում ստացված նատիվ Գ-ԳԽԳ-ից եւ ռեկոմբինանտ Գ-ԳԽԳ-ից 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 լիզանդ-կապող արտաբջջային դոմենները նույնական են: Գ-ԳԽԳ (ռեկոմբինանտ եւ էնդոգեն) էֆեկտները միջնորդավորված են աֆինության մեկ դասի ընկալիչի հետ փոխազդեցությամբ:

Շուկայում արդեն իսկ առկա *E. Coli* բջիջների կուլտուրայում սինթեզվող ՌմԳ-ԳԽԳ-ի նկատմամբ հակամարմիններն արտադրվում են ոչ հաճախ, դրա համար պատրաստուկների կիրառման անվտանգության եւ արդյունավետության վրա էական ազդեցություն չեն թողնում:

Ռեղապատրաստուկները 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 ՌԻԳ-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) դեղապատրաստուկի կիրառման դեղատոքսիկ ազդեցությունների միջեւ առկա տարբերությունները, այլ ոչ թե ուսումնասիրելու բուժման արդյունքները՝ որպես այդպիսին: Հետազոտության եղանակի ընտրությունը պետք է ամբողջությամբ հիմնավորվի նախակլինիկական հետազոտությունների համառոտագրում:

Դեղադինամիկ հետազոտությունները

In vitro հետազոտություններ

Ընկալիչային մակարդակում հետազոտվող եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի նմանության ապացույցը պետք է ցուցադրվի բջջային in vitro կենսաթեստի 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: Կարելու է, որ նմանության ապացույցը գնահատելու համար օգտագործվող մեթոդիկաներն օժտված լինեն այնպիսի զգայունությամբ, որ բավարար լինի տարբերությունները հայտնաբերելու համար, ինչպես նաեւ փորձերի ընթացքում օգտագործվի լուծիչների այնպիսի քանակություն, որը բավարար է կոնցենտրացիայից պատասխանի կախվածության կորը կազմելու համար:

In vivo հետազոտություններ

Հետազոտվող պատրաստուկի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի դեղադինամիկ ազդեցությունների համեմատությունն անհրաժեշտ է անել կրծողների վրա կատարվող փորձերի ժամանակ, ինչպես նեյտրոպենիայով, այնպես էլ առանց դրա:

Տոքսիկության հետազոտությունը

Անհրաժեշտ է ներկայացնել կենդանիների համապատասխան տեսակների՝ պատրաստուկի կրկնակի ներմուծմամբ առնվազն մեկ տոքսիկության 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 դեղադինամիկ ցուցանիշների որոշումը եւ տոքսիկոլոգիկ հետազոտությունը: 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 տոքսիկոլոգիկ հետազոտության շրջանակներում, ըստ հնարավորության, անհրաժեշտ է անցկացնել տեղային տանելիության հետազոտություն: Դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկոլոգիկ, մուտագենության եւ քաղցկեղածնության հետազոտությունները որպես ազդող նյութ Գ-ԳԽԳ պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող ռուտինային պահանջներ չեն:

4.2. Կլինիկական հետազոտությունները

Դեղակլինետիկայի հետազոտությունը

Կլինիկական փուլում նմանության (միանմանության) ցուցադրումն անցկացվում է փուլերով եւ սկսվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղակլինետիկ հատկությունների համեմատական գնահատմամբ: Ուսումնասիրությունն անցկացվում է առողջ կամավորների մոտ՝ համեմատվող պատրաստուկների մեկանգամյա ենթամաշկային եւ միջմկանային ներմուծման դեպքում՝ խաչաձեւ հետազոտությամբ: Դեղակլինետիկ հատկությունների համեմատական ուսումնասիրության դեպքում որպես հիմնական ցուցանիշ անհրաժեշտ է օգտագործել AUC-ը, որպես լրացուցիչ ցուցանիշներ՝ C_{max}-ը եւ T_{1/2}-ը: Հետազոտությունների արդյունքների գնահատման համար կարող են օգտագործվել կենսահամարժեքության գնահատման ընդհանուր սկզբունքները:

Դեղադինամիկայի հետազոտությունը

Գ-ԳԽԳ պատրաստուկների դեղադինամիկայի հիմնական մարկեր է նեյտրոֆիլների բացարձակ քանակը: Դեղադինամիկայի 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: Դեղադինամիկայի համեմատական գնահատման երկրորդային վերջնակետ է CD34 բջիջների քանակի դինամիկան: Գնահատվող ցուցանիշների շեղման թույլատրելի սահմանի ընդգրկույթը պետք է հիմնավորված լինի՝ հաշվի առնելով օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի դեղադինամիկայի ուսումնասիրության տվյալները:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Պատրաստուկների նշանակման ցուցումներն են՝

- չարորակ հիվանդությունների եւ ոսկրածուծի հետագա փոխապատվաստմամբ միելոբլաստիվային թերապիայի համար կատարվող ցիտոտոքսիկ քիմիաթերապիայից հետո նեյտրոպենիայի տեւողության ժամկետի կրճատում.

- արյան ծայրամասային բջիջների՝ բջիջներ նախորդողների հավաքում.

- բնածին, ցիկլիկ կամ ինքնածին նեյտրոպենիայի բուժում.

- նեյտրոպենիայի բուժում, որը զարգացել է ՄԻԱՎ վարակի ֆոնի վրա:

Պատրաստուկի դոզավորման ռեժիմը կախված է հիվանդությունից:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանությունն ապացուցելու համար առավել համապատասխան կլինիկական մոդել է ծանր նեյտրոպենիայի կանխարգելումը, որը զարգանում է ցիտոտոքսիկ քիմիաթերապիայից հետո, միասեռ հիվանդների

խմբի մոտ (ըստ ուռուցքի տիպի, նախորդ քիմիաթերապիայի, պլանավորված քիմիաթերապիայի եւ հիվանդության ընթացաշրջանի): Հետազոտության մեջ պետք է ներառված լինեն այն հիվանդները, որոնց համար պլանավորվում է ծանր նեյտրոպենիա առաջացնող քիմիաթերապիա անցկացնել: Նախապես հայտնի հաճախականությամբ եւ ծանր նեյտրոպենիայի տեւողությամբ քիմիաթերապիայի օգտագործման դեպքում բավարար է հետազոտության անցկացումը երկու համեմատվող խմբերում: Քիմիաթերապիայի 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 $0,5 \times 10^9 / \text{լ}$ -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 ռԳ-ԳԽԳ դեղաչափից կլինիկական դրսեւորման կախվածությունը: Հարկավոր է հիմնական շեշտը դնել քիմիաթերապիայի անցկացման առաջին ցիկլի վրա:

Քիմիաթերապիայի ժամանակ առաջացած նեյտրոպենիայի մոդելի վրա կլինիկական հետազոտություններում նմանության ապացույցը թույլ է տալիս արտարկել 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 դեղադինամիկ հատկությունների ուսումնասիրությունը: Դրա համար անհրաժեշտ է մոդելի ընտրության, հետազոտության բովանդակային պլանի, հետազոտության տեւողության, դեղաչափերի ընտրության, արդյունավետության եւ դեղադինամիկայի ու համադրելիության սահմանների գիտական հիմնավորում:

Անվտանգության հետազոտությունը

Անվտանգության վերաբերյալ տվյալներն անհրաժեշտ է ստանալ այն պացիենտների խմբից, որոնց պատրաստուկը ներմուծվել է բազմաթիվ անգամ, նախընտրելի է համեմատական կլինիկական հետազոտության ընթացքում: Գումարային էքսպոզիցիան պետք է համապատասխանի մի քանի ցիկլ պարունակող սովորական քիմիաթերապեւտիկ բուժման էքսպոզիցիային: Հետագա դիտարկման ընդհանուր տեւողության ժամանակահատվածը պետք է կազմի 6 ամսից ոչ պակաս: Պացիենտների թիվը պետք է բավարար լինի անցանկալի երեւոյթների (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 երեւոյթների հայտնաբերմանը՝ առաջին հերթին պատրաստուկը երկարատեւ ստացող հիվանդների եւ այն պացիենտների շրջանում, որոնց մոտ հեմոպոեզի նախորդող բջիջների մոբիլիզացիա անցկացնելու ժամանակ նկատվում է պատրաստուկի արդյունավետության նվազում:

Գլուխ 15.6. Ցածր մոլեկուլային զանգվածով հեպարինների հիմքով
կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների
նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Ներածություն

Հեպարինը տարբեր երկսախարիդային միավորներից բաղկացած գլիկոզամինոգլիկանային ածխաջրերի ընտանիքի բարձր սուլֆացված եւ հետերոգեն անդամ է: Առավել տարածված երկսախարիդների 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 խոզերի աղիքների լորձաթաղանթից ստացվող հեպարին:

Հեպարինը ճնշում է արյան հակաթրոմբինի ակտիվացման միջոցով մակարդման համակարգի մի քանի սերինային պրոտեազների գոյացումը: Հեպարինը հակաթրոմբինին կապելու մեջ հիմնական դեր է կատարում 3-O-սուլֆատային գլյուկոզամինային մնացորդ պարունակող պենտասախարիդային հաջորդականությունը: Հակաթրոմբինին կապվելուց հետո հեպարինն առաջացնում է նրա մոլեկուլների կոնֆորմացիոն փոփոխություն, ինչը հանգեցնում է մակարդման ակտիվացված գործոնների զսպման (կանգնեցման) համար պատասխանատու շրջանի ակտիվացմանը: Բացի այդ, հեպարինը հանդես է գալիս կատալիզատորի դերում՝ կապելով ինհիբիտորը (արգելակիչը) եւ սերինի ակտիվացված պրոտեազները (օրինակ՝ IXa եւ XIa գործոնները): Հեպարինի այդ հատկությունը գլխավորապես կախված է հեպարինի մոլեկուլում մոնոսախարիդների թվից:

18-ից պակաս մոնոսախարիդ պարունակող հեպարինի մոլեկուլները չեն կատալիզացնում թրոմբինի զսպումը (կանգնեցումը), սակայն ճնշում են Xa մակարդման գործոնի ազդեցությունը: Այն բանից հետո, երբ սերինային

պրոտեզները սկսում են ազդել հակաթրոմբինի մոլեկուլների ակտիվ կենտրոնի Arg-Ser (արգինին-սերին) պեպտիդային սպեցիֆիկ կապի վրա, հեպարինն առնվազն հազար անգամով մեծացնում է թրոմբինի եւ հակաթրոմբինի միջեւ ռեակցիայի արագությունը՝ առաջացնելով 1:1 կայուն կոմպլեքս: Հեպարինը փոխազդում է նաեւ պլազմայի եւ բջիջների այլ կառուցվածքների հետ, սակայն, համեմատած արյան մակարդման պրոցեսի զսպման (կանգնեցման) հետ, դրանց կլինիկական նշանակությունը բավարար չի ուսումնասիրվել:

Հեպարինը ներմուծում են պարենտերալ եղանակով, քանի որ պերորալ 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 չչափազատված (չֆրակցիոնացված) հեպարինից քիմիական կամ ֆերմենտային (մակարդիչ) դեպոլիմերիզացման ընթացքում: 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 կենդանիների այլ հյուսվածքներից անջատված ոչ ափազատված հեպարին), անջատման, չափազատման եւ արտադրման պրոցեսներով:

Ցածրամոլեկուլային հեպարինների պատրաստուկների ֆիզիկաքիմիական բնութագրման համար գոյություն ունեն մի քանի ժամանակակից մեթոդներ: Այնուամենայնիվ, ներկայումս հայտնի չէ, թե հատկապես ինչպես են պոլիսախարիդներում առկա բազմաթիվ տարբերություններն ազդում ցածրամոլեկուլային հեպարինների արդյունավետության եւ անվտանգության հետ կապված կլինիկական ազդեցությունների վրա:

Ցածրամոլեկուլային հեպարինի կոնկրետ պատրաստուկը չչափազատված հեպարինից եւ այլ ցածրամոլեկուլային հեպարիններից տարբերվում է դեղակինետիկ եւ դեղադինամիկ հատկություններով: Դեպոլիմերիզացման պրոցեսի արդյունքում ազդող նյութի մոլեկուլը հիմնականում պարունակում է 18-ից ոչ պակաս մոնոսախարիդներից կազմված շղթաներ: Մոլեկուլի չափսի նման փոքրացումն ուղեկցվում է թրոմբինի զսպման (կանգնեցման) ակտիվության նվազմամբ՝ ստանդարտ հեպարինի հետ համեմատած, ինչպես նաեւ արյան մակարդման Xa գործոնի զսպման (կանգնեցման) ակտիվության բարձրացմամբ:

Արյան մեջ ցածրամոլեկուլային հեպարինները որոշելու բարդության պատճառով հնարավոր չէ գնահատել հեպարինի հիմքով պատրաստուկների դեղակինետիկ հատկությունները: Այնուամենայնիվ, ցածրամոլեկուլային հեպարինների ներծծումը եւ դուրսբերումը (էլիմինացիան) կարելի է գնահատել այնպիսի դեղադինամիկ թեստերի կիրառմամբ, ինչպես օրինակ՝ ակտիվության Anti-Xa եւ Anti-IIa գնահատումը:

Գոյություն ունեն մի քանի գրանցված ցածրամոլեկուլային հեպարիններ, որոնք միմյանցից տարբերվում են էլակետային հումքով, արտադրական գործընթացով, դեղակինետիկ (դեղադինամիկ) հատկություններով եւ թերապեւտիկ ցուցումներով, որոնք ներառում են խորը երակների թրոմբոզի բուժումը եւ կանխարգելումը, ինչպես նաեւ սուր կորոնար համախտանիշի (անկայուն ստենոկարդիա, արտամկանի ինֆարկտ՝ ST սեգմենտի բարձրացումով եւ առանց բարձրացման) բարդությունների կանխարգելումը:

Հեպարիններ օգտագործելիս առավել հաճախ հանդիպող անցանկալի ռեակցիաների շարքին են դասվում արյունահոսությունները, իսկ առավել լուրջ անցանկալի ռեակցիային է վերաբերում հազվադեպ հանդիպող՝ հեպարինով ինդուցված թրոմբոցիտոպենիան (II տիպ): Տվյալ բարդությունը զարգանում է նոր հակածինների նկատմամբ հակամարմինների գոյացման ազդեցության ներքո, որոնք գոյանում են թրոմբոցիտային գործոն 4 (PF4) եւ հեպարին պարունակող կոմպլեքսի ձեւավորման ժամանակ: Նոր հակածնի հետ հակամարմնի կապումը

(թրոմբոցիտային գործոն 4 (PF4) եւ հեպարին կոմպլեքս) առաջացնում է թրոմբոցիտների ակտիվացում՝ թրոմբոցիտների թրոմբոգենային միկրոագրեգատների հետագա գոյացմամբ: Թրոմբոցիտոպենայով պացիենտների մոտ բարձր է զարկերակային եւ երակային թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների (հեպարինով ինդուցված թրոմբոցիտոպենիա եւ թրոմբոզ) ռիսկը : Այդ անցանկալի ռեակցիաների առաջացման ռիսկն ավելի ցածր է՝ չչափազատված հեպարինի օգտագործման հետ համեմատած, սակայն ցածրամոլեկուլային հեպարինի պատրաստուկներ նշանակելիս բոլոր պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է պարբերաբար վերահսկել թրոմբոցիտների պարունակությունը, իսկ այն պացիենտների մոտ, որոնց մոտ հայտնաբերվել է թրոմբոցիտոպենիա կամ թրոմբոէմբոլիկ բարդություններ, անհրաժեշտ է որոշել PF4-հեպարին կոմպլեքսի նկատմամբ հակամարմինները:

Հարկ է նշել, որ ցածրամոլեկուլային հեպարինների հետերոգենությունը շատ մեծ է: Ընդ որում, ազդող նյութի կառուցվածքի ազդեցությունը պատրաստուկի ազդեցության մեխանիզմի վրա մինչեւ վերջ ուսումնասիրված չէ, իսկ ակտիվության Anti-FXa եւ FIIa դեղադինամիկ մարկերները թույլ չեն տալիս լիարժեք բնութագրել (կանխատեսել) թերապեւտիկ արդյունավետությունը: Այդ իսկ պատճառով կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս, որպես կանոն, անհրաժեշտ է բնութագրել այն պահերը, որոնք լիարժեք չեն գնահատվել ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունների ուսումնասիրության ընթացքում:

Սույն գլուխը կիրառվում է որպես լրացում ցածրամոլեկուլային հեպարինի երկու պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար պահանջներին: Սույն գլխի պահանջներն անհրաժեշտ է ուսումնասիրել Միության իրավունքի մաս կազմող այլ համապատասխան պահանջների եւ ակտերի հետ համատեղ:

2. Կիրառության ոլորտը

Կոնկրետ պատրաստուկին նվիրված սույն գլխում ընդգրկված են ցածրամոլեկուլային հեպարին պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջներ:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման մասով ընդհանուր ցուցումներ:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Մինչ կլինիկական հետազոտություններ սկսելն անհրաժեշտ է անցկացնել նախակլինիկական հետազոտություններ: Նախակլինիկական հետազոտությունները կրում են համեմատական բնույթ եւ ուղղված են ցածրամոլեկուլային հեպարինի կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների դեղատոքսիկոլոգիական ազդեցության միջեւ տարբերությունների հայտնաբերմանը, այլ ոչ թե պատրաստուկին պատասխանի *ուսումնասիրմանը*: Մոտեցման ընտրությունը պետք է ամբողջությամբ հիմնավորվի նախակլինիկական ամփոփագրում:

Դեղադինամիկայի հետազոտությունը

In vitro հետազոտությունը

Ցածրամոլեկուլային հեպարինի նման եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ակտիվության տարբերությունները համադրելու համար անհրաժեշտ է ներկայացնել մի քանի համեմատական կենսաբանական անալիզների տվյալներ (ցածրամոլեկուլային հեպարինների կլինիկորեն

նշանակալի դեղադինամիկ ազդեցության վերաբերյալ արդիականացված տվյալների հիման վրա, ներառյալ՝ առնվազն Anti Xa եւ Anti-IIa ակտիվության գնահատումը): Հնարավորության դեպքում ակտիվությունը չափելու համար հարկավոր է կիրառել ստանդարտացված մեթոդներ (օրինակ՝ Միության դեղագրքին համապատասխան): Այդպիսի տվյալները կարող են ստացվել նախօրոք՝ պատրաստուկի որակի ուսումնասիրության ընթացքում:

In vivo հետազոտությունը

Եթե գերզգայուն ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական հատկությունները բնութագրելիս հայտնաբերվել է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների բարձր աստիճանի նմանություն, ապա որպես համադրելիության ուսումնասիրության մաս չի պահանջվում in vivo հետազոտություններ անցկացնել: Մնացած դեպքերում ցածրամոլեկուլային հեպարինների կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղադինամիկ ակտիվության in vivo համեմատական քանակական ուսումնասիրությունը ներառում է՝

in vivo դեղադինամիկ մոդելի կիրառում, որը մշակվել է՝ հաշվի առնելով ցածրամոլեկուլային հեպարինների կլինիկորեն նշանակալի դեղադինամիկ ազդեցությունների վերաբերյալ ամենաժամանակակից տվյալները, որում ներառված է առնվազն Anti-Xa եւ Anti-IIa ակտիվության գնահատումը, ինչպես նաեւ հյուսվածքային գործոնի ուղու ինհիբիտորի (արգելակչի) ազատման աստիճանի գնահատումը, եւ (կամ)

կենդանիների վրա կա՛մ երակային, կա՛մ զարկերակային թրոմբոզի համապատասխան մոդելի կիրառում՝ կլինիկական ցուցումներին համապատասխան:

Տոքսիկության հետազոտությունը

Որպես կանոն, մեկ դեղաչափի 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:

Խորհուրդ չի տրվում անցկացնել ոչ սպեցիֆիկ տոքսիկության համեմատական հետազոտություններ՝ լոկ խառնուկների բաղադրության մեջ հայտնաբերված տարբերությունները գնահատելու համար: Արտադրանքը մշակելիս ի սկզբանե հաշվի է առնվում դրա՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկին բարձր աստիճանի նմանության կոնցեպցիան, ինչն էլ պետք է հաստատվի ֆիզիկաքիմիական հետազոտության մեթոդներով: Այդ իսկ պատճառով խառնուկներով (օրինակ՝ սպիտակուցներով) պայմանավորված ռիսկերի նվազեցման համար լավագույն ռազմավարությունը դրանք նվազագույնին հասցնելն է՝ դեղագրքային հոդվածի (մենագրության) պահանջներին համապատասխան:

Դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկության հետազոտությունները պարտադիր չեն ցածրամոլեկուլային հեպարինների կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների համեմատական հետազոտության ժամանակ: Տեղային տանելիության հետազոտություններ չեն անցկացվում, եթե պատրաստուկի բաղադրության մեջ ներառված չեն օժանդակ նյութեր, որոնց համար դեղապատրաստուկի ներմուծման սովյալ եղանակի դեպքում փաստաթղթերով հաստատված օգտագործման բավարար փորձը բացակայում է կամ այն սահմանափակ է: Եթե կատարվել են այլ *in vivo* հետազոտություններ, ապա տեղային տանելիության գնահատումը կարող է որպես դրանց մաս անցկացվել:

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Դեղակինետիկայի եւ դեղադինամիկայի հետազոտությունը

Ցածրամոլեկուլային հեպարինների հետերոգենությունը թույլ չի տալիս անցկացնել դեղակինետիկ հատկությունների սովորական հետազոտություն: Այդ իսկ պատճառով ցածրամոլեկուլային հեպարինների ներծծման եւ դուրսբերման (էլիմինացիայի) գնահատումն անցկացվում է դեղադինամիկ հատկությունների ուսումնասիրության ժամանակ՝ ըստ ցուցանիշների (ներառյալ՝ Anti-Xa եւ Anti-IIa), որոնք կարող են օգտագործվել որպես պատրաստուկի կոնցենտրացիայի փոխարինող (սուրոգատ) մարկերներ: Ընդ որում, կարող են օգտագործվել նաեւ այլ ցուցանիշներ, ինչպես օրինակ՝ հյուսվածքային գործոնի ուղու ինհիբատորի (արգելակչի) ակտիվությունը եւ Anti-Xa ու Anti-IIa գործոնների ակտիվության հարաբերակցությունը: Տվյալ ցուցանիշների գնահատումը թույլ կտա զգալի չափով բնութագրել պատրաստուկի պոլիսախարիդային պրոֆիլը: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանության (միանմանության) ուսումնասիրությունն ըստ տվյալ ցուցանիշների (ԴԿ պրոֆիլներ եւ ԴԴ պրոֆիլներ) անցկացնում են պատրաստուկների ենթամաշկային եղանակով ներմուծմամբ՝ առողջ կամավորների երկու խմբերում ռանդոմիզացված խաչաձեւ հետազոտության միջոցով: Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկը ենթամաշկային եղանակով ներմուծումից բացի գրանցված է նաեւ ներերակային կամ ներզարկերակային եղանակով ներմուծման համար, ապա ներմուծման տվյալ եղանակների համար անհրաժեշտ է անցկացնել լրացուցիչ համեմատական հետազոտություն:

Ընտրված դեղաչափը պետք է համապատասխանի «դեղաչափ-արդյունք» կախվածության կորի կտրուկ հատվածին եւ գտնվի տարբեր ցուցումների համար դեղաչափերի առաջարկվող ընդգրկույթում: Համարժեքության սահմանները նույնպես պետք է նախօրոք որոշվեն եւ պատշաճ կերպով հիմնավորվեն:

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 ցածրամոլեկուլային հեպարինների կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկները կարող են հավաստիորեն համադրվել հետազոտության գերզգայուն ու սպեցիֆիկ ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ որոշվող իրենց ֆիզիկաքիմիական բնութագրերով, կենսաբանական ակտիվությամբ (ազդեցության ուժի) եւ բնորոշ դեղադինամիկ պրոֆիլով: Հարկավոր է հաշվի առնել այն, որ դա հնարավոր է բացառիկ դեպքում՝ պայմանով, որ զրանցման դոսյեում ներկայացվեն զգալի քանակությամբ անցկացված քիմիավերլուծական եւ կենսավերլուծական հաստատող հետազոտությունների տվյալներ:

Թերապեւտիկ համարժեքությունը պետք է հաստատվի բավարար վիճակագրական հզորությամբ, ռանդոմիզացված, կրկնակի կույր, զուգահեռ խմբերում անցկացվող կլինիկական հետազոտության միջոցով: Տեսականորեն դա կարելի է իրականացնել երակային կամ զարկերակային թրոմբոէմբոլիայի կանխարգելման համար կամ երակային թրոմբոէմբոլիայի բուժման ժամանակ պատրաստուկի օգտագործման դեպքում: Ընդ որում, անհրաժեշտ է ընտրել առավել զգայուն մոդել՝ ցածրամոլեկուլային հեպարինի նոր եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ արդյունավետության տարբերությունները հայտնաբերելու համար:

Երակային թրոմբոէմբոլիայի տարածման առավել բարձր ցուցանիշ նկատվում է վիրաբուժական հիվանդների մոտ, բացի այդ, հրապարակված հետազոտությունների մեծ մասն անցկացվել է վիրաբուժական այն պացիենտների մասնակցությամբ, որոնց մոտ բարձր է երակային թրոմբոէմբոլիայի առաջացման ռիսկը, ինչը հատկապես բնորոշ է կոնքազդրային կամ ծնկային հոդի ամբողջական

Էնդոպրոթեզավորում անցած պացիենտների դեպքում: Այսպիսով, հիվանդների տվյալ պոպուլյացիան առավել լիարժեք է ուսումնասիրվել, եւ կուտակվել են մեծ ծավալի տվյալներ, որոնք վերաբերում են վիրահատության տվյալներին, հետազոտության տեւողությանը եւ արյունահոսությունների առաջացման ռիսկերին:

Հաշվի առնելով դա՝ համեմատական արդյունավետության գնահատումը խորհուրդ է տրվում անցկացնել երակային թրոմբոէմբոլիայի կանխարգելման համար պատրաստուկը կիրառելիս այն պացիենտների շրջանում, ովքեր տարել են երակային թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների առաջացման բարձր ռիսկ ունեցող վիրահատություններ: Նախընտրելի է հետազոտություններն անցկացնել այն հիվանդների մասնակցությամբ, ովքեր ենթարկվել են ծավալուն օրթոպեդիկ վիրահատական միջամտության, օրինակ՝ կոնքազդրային հոդի շրջանում: Կլինիկական հետազոտություններում խորհուրդ է տրվում ընդգրկել ազդրի վզիկի կոտրվածքով բավարար թվով հիվանդներ, քանի որ նրանց մոտ բարձր է ինչպես թրոմբոզի, այնպես էլ վիրահատական արյունահոսության ռիսկը: Պատրաստուկի դեղաչափը պետք է համապատասխանի երակային թրոմբոէմբոլիայի բարդությունների կանխարգելման համար նախատեսված օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի օգտագործման հրահանգում նշված դեղաչափին:

Ընդ որում, կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերման համար հիվանդների համեմատվող խմբերը պետք է առավելագույն չափով միասեռ լինեն:

Որպես երակային թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների կանխարգելման արդյունավետության համակցված վերջնակետ կարելի է օգտագործել խորը երակների պրոքսիմալ թրոմբոզի, թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի առաջացման եւ երակային թրոմբոէմբոլիայով պայմանավորված մահացու ելքերի հաճախականության ցուցանիշը: Երկու պատրաստուկների համեմատական գնահատման համար կարելի է օգտագործել գումարային կետի ցուցանիշը, որը

հաշվարկվում է որպես թրոմբոէմբոլիկ բարդությունների (թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիա եւ երակային թրոմբոէմբոլիաներ, խորը երակների թրոմբոզով պայմանավորված մահացու ելքերի քանակը) ընդհանուր թիվ: Երակային թրոմբոէմբոլիայի առկայության մասին որոշումը պետք է կայացվի փորձագետների կենտրոնական անկախ հանձնաժողովի կողմից՝ «կուրացված» տվյալների վերլուծության հիման վրա:

Համեմատական հետազոտություններ անցկացնելու համար անհրաժեշտ է որոշել ցուցանիշների շեղումների՝ վիճակագրորեն եւ կլինիկորեն հիմնավորված թույլատրելի սահմանները: Հետազոտությունն անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության նմանությունը (միանմանությունը) ապացուցելու համար՝ վերը նշված վերջնակետերից մեկի հիման վրա:

Վերջնակետի գնահատման համար անհրաժեշտ է օգտագործել ախտորոշման ժամանակակից մեթոդիկաներ: Եթե բարձր սպեցիֆիկությամբ եւ զգայունությամբ խորը երակների պրոքսիմալ թրոմբոզը որոշելու համար կարելի է կիրառել ԳՁՀ, ապա խորը երակների հեռադիր (դիստալ) թրոմբոզը հնարավոր է հայտնաբերել միայն երկկողմանի վենոգրաֆիայի (երակների հետազոտության) միջոցով: Այդ իսկ պատճառով տվյալ մեթոդիկաների կիրառումը պարտադիր է վերջնակետերը որոշելու համար:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար անհրաժեշտ է օգտագործել համապատասխան վերջնակետեր, ինչպես օրինակ՝ խորը երակների թրոմբոզի, թոքային զարկերակի թրոմբոէմբոլիայի եւ մահացու ելքերի դեպքերի թիվը:

Առաջնային վերջնակետի գնահատումն անցկացվում է երակային թրոմբոէմբոլիայի մասին վկայող ախտանիշների ի հայտ գալու պահին կամ առանց ախտանիշների ամբողջականության՝ պացիենտների մոտ բուժման ավարտին: Հիվանդներին պետք է հետեւել առնվազն 60 օրվա ընթացքում, որպեսզի հնարավոր լինի հայտնաբերել ուշ թրոմբոտիկ բարդությունները:

Անվտանգության հետազոտությունը

Նույնիսկ եթե ֆիզիկաքիմիական հատկությունների, կենսաբանական ակտիվության (ազդեցության ուժի) եւ բնորոշ դեղադինամիկ պրոֆիլների մասով տվյալների համադրման հիման վրա համանման արդյունավետության վերաբերյալ հետեւություն է արվել, ապա մինչ ցածրամոլեկուլային հեպարինի կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի գրանցման համար հայտ ներկայացնելն անհրաժեշտ է մարդու մոտ դրա անվտանգության համեմատական գնահատում անցկացնել:

Ցածրամոլեկուլային հեպարինի կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի գրանցման համար կարող են համեմատական անվտանգության վերաբերյալ բավարար տվյալներ լինել, որոնք ստացվել են նախագրանցումային ժամանակահատվածում արդյունավետության կլինիկական հետազոտությունների շրջանակներում: Հարկավոր է տալ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ ըստ տեսակի, հաճախականության եւ ծանրության՝ անցանկալի ռեակցիաների մանրամասն համեմատական գնահատական: Լայնածավալ եւ կլինիկորեն նշանակալի ոչ լայնածավալ արյունահոսությունները պետք է գրանցվեն եւ նկարագրվեն: Ընդ որում, անհրաժեշտ է օգտագործել արյունահոսությունների կլինիկորեն կարելոր դասակարգումը: Արդյունավետության գնահատման նման հեմոռագիկ երեւույթների մասին որոշումը պետք է կայացվի անկախ փորձագետների կենտրոնական կոմիտեի կողմից՝ «կուրացված» տվյալների հիման վրա եւ նախապես սահմանված չափանիշների օգտագործմամբ: Առաջարկվում է վերահսկել լյարդի ֆուկցիան:

Անվտանգությունն ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է ցույց տալ բավականաչափ կրկնակի վերլուծությունների միջոցով, որ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի իմունոգենությունը չի գերազանցում օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի իմունոգենությանը: Հեպարինով ինդուցված իմունային թրոմբոցիտոպենիա (II տիպ) հայտնաբերելու համար ամբողջ

հետազոտության ընթացքում թրոմբոցիտոպենիայով եւ (կամ) թրոմբոէմբոլիայով տառապող պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է որոշել թրոմբոցիտների քանակը համապատասխան ախտորոշիչ թեստերի օգտագործմամբ (ներառյալ՝ PF4-հեպարին կոմպլեքսի նկատմամբ հակամարմինների որոշումը): Բոլոր պացիենտների մոտ հակամարմինների որոշումն անմիաստ է, քանի որ հեպարինով ինդուցված իմունային թրոմբոցիտոպենիայի (II տիպ) հաճախականությունը շատ ցածր է (որոշվում է <0,1% դեպքերում), եւ դժվար թե այն հայտնաբերվի հետազոտության նախագրանցումային փուլում:

6. Դեղազգոնության պլանը

Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկ գրանցելիս անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլան՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղազգոնության պատշաճ գործունեության կանոններին եւ Միության իրավունքի մաս կազմող մյուս ակտերին համապատասխան: Պլանում պետք է արտացոլվեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի օգտագործման հայտնաբերված եւ հնարավոր ռիսկերը՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի օգտագործման հրահանգին համապատասխան, ինչպես նաեւ օգտագործման անվտանգության պարամետրերին հետեւելուն ուղղված միջոցառումները՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համապատասխան ցուցումների համար, որոնց վրա անցկացվել է հետազոտությունների արդյունքների արտարկում (էքստրապոլյացիա)՝ ըստ այլ ցուցումների: Բացի այդ, անհրաժեշտ է ներկայացնել ցածրամոլեկուլային հեպարինների պատրաստուկներ (օրինակ՝ հեպարինով ինդուցված II տիպի թրոմբոցիտոպենիա, անաֆիլակտիկ եւ անաֆիլակտոիդ ռեակցիաներ) ընդունելիս լուրջ անցանկալի երեւոյթների հետ կապված ռիսկերի կառավարման պլան:

7. Ցուցումների արտարկումը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկներով նման (միանման) արդյունավետությունն ու անվտանգությունը ցույց տալը երակային թրոմբոէմբոլիայի բարձր ռիսկ ունեցող վիրաբուժական հիվանդների պոպուլյացիայում բավարար հիմնավորման դեպքում թույլ է տալիս հետազոտությունների ստացված արդյունքներն արտարկել 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 հայտագրված են որպես այլ գրանցված դեղապատրաստուկին (օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին) համանման:

Նախակլինիկական բաժնում դիտարկվում են *in vitro* դեղադինամիկ հետազոտություններին եւ իրավիճակներին ներկայացվող պահանջները, որոնցով կարող է պահանջվել լրացուցիչ տոքսիկոլոգիական *in vivo* գնահատում: Կլինիկական բաժնում դիտարկվում են դեղակինետիկ, դեղադինամիկ հետազոտություններին եւ անվտանգության հետազոտություններին, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման պլանին ներկայացվող պահանջները:

Կիրառության ոլորտում ներառվել են միջին տեւողության եւ երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի պատրաստուկներ, ինչպես նաեւ ինսուլինի անալոգներ: In vivo նախակլինիկական հետազոտությունների նկատմամբ ներմուծվում է ռիսկերի վրա հիմնված մոտեցում, արվում են առավել մանրամասն առաջարկություններ՝ հետազոտվող պոպուլյացիայի դիզայնի, 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

Գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին որպես համանման հայտագրված՝ մարդու ռեկոմբինանտ ինսուլինի կամ դրա անալոգի գրանցման դրայեն պետք է պարունակի այդպիսի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին հայտագրված պատրաստուկի կենսահամանմանության հաստատում:

Մարդու ինսուլին՝ չգլիկոզիլացված, երկսուլֆիդային կապ պարունակող հետերոդիմեր՝ կազմված 51 ամինաթթվից: Ինսուլինի անալոգները մարդու ինսուլինից տարբերվում են ամինաթթուների փոխարինմամբ կամ այլ քիմիական մոդիֆիկացիաներով, ինչպես օրինակ՝ մոլեկուլի մեջ ճարպաթթվային շղթայի ներառումը: Ինսուլինի պատրաստուկներն առավելապես տարբերվում են կինետիկ եւ (կամ) դեղադինամիկ պրոֆիլներով: Որպես կանոն, առանձնացվում են պատրաստուկներ՝ գերկարճ (ազդեցությունը զարգանում է ավելի արագ, քան մարդու լուծվող ինսուլինի դեպքում), կարճ (օրինակ՝ մարդու լուծվող ինսուլին), միջին (օրինակ՝ ինսուլին մարդու իզոֆան = ինսուլին ՀՉՊ) տեւողության եւ երկարատեւ ազդեցության (այդպիսի ինսուլին ՀՉՊ-ն էապես գերազանցող

ազդեցության պրոֆիլներով ինսուլիններ) պատրաստուկներ եւ կիրառվում են մոնոթերապիայում, էքստենսորալ խառնուրդի կամ գերկարճ (կարճ) ազդեցության ինսուլինի եւ միջին (երկարատեւ) (երկֆազ) ազդեցության ինսուլինի համակցված պատրաստուկների բաղադրության մեջ՝ տարբեր հարաբերակցություններով:

Ռեկոմբինանտ ինսուլինի մոլեկուլի առաջնային, երկրորդային եւ երրորդային կառուցվածքների բնութագրերը, ինչպես նաեւ ընկալիչի հետ դրա աֆինությունը եւ *in vitro* ու *in vivo* կենսաբանական ակտիվությունը մանրամասն որոշելու համար հասանելի են հարմար ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներ: Անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել խնամակից միացություններին եւ խնամակից խառնուկներին, ինչպես նաեւ արտադրական խառնուկներին, հատկապես՝ դեզամֆոդ ձեւերին, գլիկոզիլացված ձեւերին եւ այլ ձեւերին, որոնք կարող են պայմանավորված լինել էքսպրեսացնող համակարգով կամ ընթանալ վերափոխման փուլերում՝ C-պեպտիդը հեռացնելու եւ երրորդային կառուցվածքը վերականգնելու նպատակով:

Ներկայումս հասանելի ինսուլինները ներմուծվում են ենթամաշկային եւ միջմկանային եղանակներով: Ինսուլինի ազդեցությունն առավելապես միջնորդագործվել է ինսուլինի ընկալիչի խթանմամբ, այնուհանդերձ ինսուլինը նույնպես ինսուլինանման աճի գործոն 1-ի (ԻԱԳ-1) ընկալիչի թույլ բնական լիգանդ է:

Ինսուլինի նկատմամբ հաճախ արտադրվում են հակամարմիններ՝ առավելապես խաչաձեւ փոխազդող: Դրանք, որպես կանոն, չեն ազդում արդյունավետության կամ անվտանգության վրա: Անհրաժեշտ է գնահատել պատրաստուկի եւ խառնուկների նկատմամբ հակամարմինների արտադրման պոտենցիալը: Պացիենտներով պայմանավորված՝ իմունային պատասխանի առաջացման ռիսկի հնարավոր գործոններն անհայտ են:

2. Կիրառության ոլորտը

Կոնկրետ պատրաստուկին նվիրված սույն գլուխը պարունակում է մարդու ռեկոմբինանտ ինսուլին պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջները:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխները պարունակում են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման մասով ընդհանուր ցուցումներ:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Մինչ կլինիկական մշակումն սկսելն անհրաժեշտ է անցկացնել նախակլինիկական հետազոտություններ: Այդ հետազոտությունները պետք է կրեն համեմատական բնույթ եւ պլանավորված լինեն ի պատասխան կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկին եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին՝ էական տարբերությունները հայտնաբերելու համար անհրաժեշտ զգայունության հասնելու նպատակով, այլ ոչ թե գնահատեն պատասխանը որպես այդպիսին (per se):

Ընդունված մոտեցումն անհրաժեշտ է համակողմանիորեն հիմնավորել գրանցման դոսյեի նախակլինիկական ամփոփափագրում:

Դեղադինամիկ հետազոտությունները

In vitro հետազոտությունները

Կենսահամանման (կենսանման) եւ ռեֆերենտ դեղապատրաստուկների միջեւ հատկությունների ցանկացած տարբերություն գնահատելու նպատակով

անհրաժեշտ է անցկացնել համեմատական in vitro փորձարկումներ՝ ընկալիչի հետ կապման մասով, ինչպես նաև փորձարկումներ՝ հետագա կենսաբանական ակտիվության մասով: Այդ տվյալները մասամբ կարող են հասանելի լինել այն փորձարկումների արդյունքներից, որոնք անցկացվել են ֆիզիկաքիմիական բնութագրերը գնահատելիս ակտիվությունը որոշելու նպատակով: Անհրաժեշտ է հաստատել ցանկացած էական տարբերություն հայտնաբերելու համար համադրելիությունն ուսումնասիրելիս փորձարկումների զգայունությունը, եւ այն, որ փորձերն անցկացվել են բավականաչափ թվով կրկնություններով, նոսրացումներով կամ կորի վրա ժամանակային կետերով՝ «կոնցենտրացիա-ազդեցություն» կամ «ժամանակ-ազդեցություն» կախվածության ճիշտ բնութագրման նպատակով: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ոեֆերենտ) դեղապատրաստուկներն անհրաժեշտ է համեմատել զուգահեռաբար մեկ փորձի ընթացքում: Բոլոր փորձարկումները պետք է ներառեն մեթոդի վալիդությունը եւ պիտանիությունը հաստատող հսկողություններ:

Անհրաժեշտ է հաստատել մարդու ինսուլինի երկու ընկալիչների (ԻԸ-A եւ ԻԸ-B) հետ կապվելու համադրելիությունը, այդ թվում՝ ներառման-բացառման կիներտիկան: Այդ իսկ նպատակով հնարավոր է համապատասխանաբար ԻԸ-A կամ ԻԸ-B արհեստականորեն էքսպրեսացնող բջիջների օգտագործումը: ԻԸ-A կամ ԻԸ-B էնդոգեն էքսպրեսացնող բջիջներն օգտագործելիս անհրաժեշտ է հաստատել այն, որ իսկապես գոյություն ունի միայն մեկ ընկալիչ: Հակառակ դեպքում կապման արդյունքները մեկնաբանելիս դժվարություններ են առաջանում: Կապման ուսումնասիրության այլ ժամանակակից մեթոդ կիրառելու 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 միջնորդագործված միտոգեն ակտիվությունը կարող է էական չլինել մարդու ինսուլինի եւ ինսուլինի անալոգների մեծ մասի համար: Սակայն, եթե կիրառելի է, թույլատրվում է ուսումնասիրել ԻԱԳ-1 ընկալիչի հետ համեմատական կապումը

Եւ ֆուկցիոնալ ակտիվությունն ընդգրկելու համար այդ պոտենցիալ տոքսիկոլոգիական ազդեցությունը: Ընկալիչների աուտոֆոսֆորիլացման մասով անհրաժեշտ է ապահովել, որ փորձարկման ժամանակ կիրառվող հայտնաբերման մեթոդի դինամիկ ընդգրկույթը չլինի չափազանց նեղ, քանի որ դա կնվազեցնի ընկալիչի աուտոֆոսֆորիլացման աստիճանում էական տարբերությունների հայտնաբերման հավանականությունը: Հասանելի են մետաբոլիկ ակտիվության ուսումնասիրության տարբեր մեթոդներ, ներառյալ՝ գլիկոզենի, լիպոզենեզի առաջացումը, խթանված լիպոլիզի գսպման (կանգնեցման), ինչպես նաև գլյուկոզայի փոխադրումը որոշելու մեթոդները: Այդ պրոցեսները կարելի է ուսումնասիրել տարբեր բջիջների վրա: Համադրելիությունը հաստատելու նպատակով անհրաժեշտ է կիրառել մետաբոլիկ ակտիվության ուսումնասիրության առնվազն երեք տարբեր մեթոդներ: Տվյալները պետք է տան ինսուլինային ընկալիչի նկատմամբ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ազոնիստական հատկությունների հարաբերակցության հստակ պատկերը: Մետաբոլիկ ակտիվության ուսումնասիրության մեթոդների ընտրությունն անհրաժեշտ է հիմնավորել նշված չափանիշներին համապատասխան:

In vivo հետազոտությունները

Դեղադինամիկ ազդեցությունների համեմատական in vivo հետազոտություններն ավելի շուտ ոչ բավականաչափ զգայուն կլինեն in vitro փորձարկումներում չհայտնաբերված տարբերությունները հայտնաբերելու համար, ինչի հետ կապված՝ չի պահանջվում դրանք ներառել համադրելիության ուսումնասիրության ծրագրի մեջ:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկության առանձին հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում: Կոնկրետ դեպքերում, օրինակ՝ նոր օժանդակ նյութեր օգտագործելիս, հետեւելով ռիսկերի վրա հիմնված

մոտեցմանը, հարկավոր է որոշել սույն կանոնների 15.2 գլխին համապատասխան լրացուցիչ տոքսիկոլոգիական հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը:

Ինսուլին կամ ինսուլինի անալոգներ պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտությունների ժամանակ չի պահանջվում դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկության եւ քաղցկեղածնության հետազոտությունների անցկացում: Տեղային տանելիության հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում միայն, եթե չեն օգտագործվել օժանդակ նյութեր, որոնց մասով բացակայում է (կամ սահմանափակված է) ներմուծման նախատեսված եղանակի դեպքում դրանց օգտագործման փորձը:

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Դեղաբանության հետազոտությունները

Ի լրումն ֆիզիկաքիմիական եւ ֆուլցիոնալ բնութագրերի միանմանության (նմանության) ապացույցների արդյունքների՝ դեղակինետիկ եւ դեղադինամիկ պրոֆիլների միանմանության (նմանության) հաստատումը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի միանման (նման) արդյունավետության հիմնական ապացույցն է: Այդ նպատակին հասնելու համար առավել հարմար են համարվում կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի ենթամաշկային եղանակով միանգամյա ներմուծմամբ խաչաձեւ, նախապատվորեն կրկնակի կույր հիպերինսուլինեմիկ էուզիկեմիկ քլեմփ-հետազոտությունները: Մաքրման փուլը որոշելիս փոխանցման ազդեցություններից խուսափելու նպատակով անհրաժեշտ է հաշվի առնել ինսուլինի հետազոտվող պատրաստուկի ազդեցության տևողությունը: «Ժամանակ-կոնցենտրացիա» եւ «Ժամանակ-ազդեցություն» պրոֆիլները նախընտրելի է ուսումնասիրել միաժամանակ (մեկ քլեմփ-հետազոտության ընթացքում): Ներերակային եղանակով ներմուծմամբ լրացուցիչ դեղաբանական հետազոտություններ չեն պահանջվում:

Հետազոտվող պոպուլյացիա

Պատրաստուկներով պայմանավորված տարբերությունները լավագույն ձևով հայտնաբերելու նպատակով հետազոտվող պոպուլյացիան պետք է լինի միասեռ եւ ինսուլինի նկատմամբ զգայուն. դրանք կարող են լինել առողջ կամավորներ կամ մարմնի նորմալ զանգված ունեցող՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով պացիենտները:

Մեծ մատչելիությունից բացի՝ առողջ կամավորները դրսևորում են պակաս ներանհատական փոփոխականություն՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով (1ՏԴ) տառապող պացիենտների հետ համեմատած, սակայն նրանց թերությունը էնդոգեն ինսուլինի առկայությունն է, որը, չհաշված ինսուլինի մի քանի անալոգներ, հնարավոր չէ հասանելի մեթոդների օգնությամբ տարբերել էկզոգեն ճանապարհով ներմուծվող ինսուլինից: Հնարավոր է էնդոգեն ինսուլինի սեկրեցիայի ճնշման մեթոդների կիրառումը կամ ինսուլինի շիճուկային կոնցենտրացիայի արժեքների ճշգրտումն էնդոգեն ինսուլինի հաշվարկված կոնցենտրացիայի նկատմամբ:

Էնդոգեն ինսուլինի էական մնացորդային սեկրեցիայի (արտագատման) բացակայության ապահովման նպատակով անհրաժեշտ է իրականացնել քլեմփ-հետազոտություններում ընդգրկվող՝ 1ՏԴ-ով պացիենտների մոտ C-պեպտիդի պարունակության սքրինինգ: Համադրելի բազային պայմաններ ապահովելու նպատակով բոլոր փորձերում անհրաժեշտ է ապահովել մինչև հետազոտությունն սկսվելը որոշակի ժամանակահատվածում (տեսականորեն մեկ ժամվա ընթացքում) արյան մեջ գլյուկոզայի եւ ինսուլինի կոնցենտրացիայի կայուն եւ համադրելի բազային պարունակություն, ինչը կարող է ավելի մեծ դժվարություններ առաջացնել 1ՏԴ-ով պացիենտների մոտ, քան առողջ սուբյեկտների մոտ:

Կարճ կամ միջին տևողության ազդեցությամբ ինսուլինների համեմատության նպատակով քլեմփ-հետազոտություններում թույլատրվում է ընդգրկել ինչպես առողջ սուբյեկտների, այնպես էլ 1ՏԴ-ով պացիենտների, մինչդեռ երկարատեւ ազդեցությամբ ինսուլինների համեմատության համար նախընտրելի է հետազոտել 1ՏԴ-ով պացիենտների:

Կանանց մոտ ինսուլինի նկատմամբ զգայունությունը կարող է տատանվել դաշտանային ցիկլի ընթացքում: Ներկայումս հայտնի չէ՝ կարող է արդյոք դա ազդել հետազոտության արդյունքների վրա: Այդ առումով հետազոտությունների մեջ նախընտրելի է ընդգրկել միայն տղամարդկանց:

Ինսուլինային քլեմփ («ինսուլինային մամլակներ»)

Ընդհանուր կարծիքի համաձայն՝ էուզիկեմիկ հիպերինսուլինեմիկ քլեմփ-մեթոդն ինսուլինի ազդեցությունը որոշելու հասանելի մեթոդներից լավագույնն է: Այդպիսի քլեմփ-հետազոտություններում ավելացնում են ինսուլինի պլազմային կոնցենտրացիան (օրինակ՝ դրա ենթամաշկային եղանակով ներմուծման հաշվին), իսկ արյան մեջ գլյուկոզայի պարունակությունը պահում են («սեղմում են մամլակի մեջ») նախապես տրված մակարդակի վրա՝ գլյուկոզայի ներմուծումը կարգավորելու միջոցով:

Արյան մեջ գլյուկոզայի պարունակությունը պահպանելու համար գոյություն ունեն տարբեր քլեմփ-մեթոդներ եւ հետադարձ կապի ալգորիթմներ: Քլեմփ-հետազոտությունները կարելի է անցկացնել ձեռքով կամ ավտոմատացված պրոցեսորայի միջոցով: Երկու մոտեցումներն էլ մեծ փորձ են պահանջում: Սակայն երկու մեթոդներն էլ տալիս են նման եւ վերարտադրելի արդյունքներ, եթե բացակայում է գլյուկոզայի պահանջի արագ փոփոխությունը, որը կարող է ժամանակին չորոշվել՝ կախված ձեռքով կատարվող քլեմփ-մեթոդի ընթացքում արյան մեջ գլյուկոզայի պարունակության որոշման միջեւ ինտերվալների տեւողությունից: Խստորեն խորհուրդ է տրվում կիրառել կրկնակի կույր դիզայն, հատկապես ձեռքով կատարվող մեթոդի դեպքում, որը, ավտոմատացված քլեմփ-հետազոտության հետ համեմատած, հետազոտողի կողմից ավելի շատ է ենթակա սխտեմատիկ սխալների: Դրա անհնարինության դեպքում անհրաժեշտ է դիմել հետազոտողի կողմից պոտենցիալ սխտեմատիկ սխալների արդյունավետ նվազեցման այլ միջոցների:

Փոփոխականության նվազեցման նպատակով համեմատական քլեմփ-հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է հնարավորինս ստանդարտացնել փորձի պայմանները: Արդյունքների վրա խեղաթյուրող ազդեցությունից խուսափելու համար հետազոտվող սուբյեկտներին հարկավոր է ընդգրկել քլեմփ-փորձերում գիշերային քաղցածությունից հետո (որպես կանոն՝ 10-12 ժամվա ընթացքում), եւ նրանք պետք է քաղցած մնան հետազոտության ամբողջ ընթացքում: Շաքարային դիաբետով պացիենտների մոտ անհրաժեշտ է նվազեցնել փոխանցման ազդեցությունները, որոնք պայմանավորված են մինչ հետազոտությունն ինսուլինի ներմուծմամբ: Տեսականորեն քլեմփ-փորձի ընթացքում գլյուկոզայի նպատակային պարունակությունն անհրաժեշտ է ապահովել մինչ ինսուլինի փորձարարական ներմուծումն առնվազն մեկ ժամ առաջ՝ առանց գլյուկոզայի ներմուծման այդ վերջին մեկ ժամվա ընթացքում: Անհրաժեշտ է ապահովել քլեմփ-մեթոդի եւ ինսուլինի նկատմամբ զգայունության վրա ազդող այնպիսի գործոնների ստանդարտացում, ինչպիսիք են, օրինակ՝ ժամանակը, ֆիզիկական ակտիվությունը, սննդի ընդունումը եւ օրաբաժինը, ակոհոլից, կոֆեին պարունակող ըմպելիքներից, ծխելուց, պատրաստուկներից, բացառությամբ հետազոտվողների, հրաժարվելը եւ զուգընթաց հիվանդությունների (այդ թվում՝ վարակների) եւ հոգեբանական սթրեսի բացակայությունը: Հետազոտական կենտրոնում սուբյեկտներին հարկավոր է թույլ տալ հարմարվելու փորձարարական պայմաններին. համադրելի մետաբոլիկ կարգավիճակի հասնելու համար հետազոտության ամբողջ ընթացքում նրանք պետք է գտնվեն հանգիստ միջավայրում եւ խուսափեն ֆիզիկական ակտիվությունից: Այդ պահանջները վկայում են չնչին դետալների կարելորության մասին:

Քլեմփ-հետազոտության մեջ առողջ կամավորներին ընդգրկելիս էնդոգեն ինսուլինի արտադրումը նրանց մոտ կարող է խեղաթյուրել ԴԿ պարամետրերը եւ (կամ) ԴԴ պարամետրերը: Գոյություն ունեն սպեցիֆիկ մեթոդներ, որոնցով հնարավոր է տարբերել ինսուլինի որոշ անալոզներ էնդոգեն ինսուլինից: Առկայության դեպքում նպատակահարմար է կիրառել այդ մեթոդները: Համարվում է, որ պրանդիալ ինսուլինը գնահատելու նպատակով ինսուլինի

բոլորսային ներմուծումը բավարար աստիճանով կճնշի էնդոգին ինսուլինը քլեմփ-փորձի ընթացքում: Էնդոգեն ինսուլինի սեկրեցիան, որպես կանոն, կարելի է բավարար աստիճանով ճնշել՝ արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիան պահելով սոված ժամանակ սուբյեկտի մոտ եղած դրա պարունակությունից ցածր: Որպես այլընտրանք՝ հնարավոր է գերկարճ կամ կարճ ազդեցության ինսուլինի նախնական դեղաչափի ներմուծում՝ հետագայում պահելով բազային արագությունը (օրինակ՝ 0,10-0,15 մԱՄ/ր/կգ), սակայն ցույց է տրվել, որ բազալ ինսուլինի լրացուցիչ ներարկումը (ինֆուզիան) խեղաթյուրում է ՀՉՊ ինսուլինի հետագա գլյուկոդինամիկ պրոֆիլը եւ մեծամասամբ հնարավոր է նույնիսկ երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի պատրաստուկներում՝ մեծացնելով հետագոտվող ինսուլինների ազդեցությունը: Էնդոգեն ինսուլինի, գլյուկագոնի եւ աճի հորմոնի սեկրեցիան առավելագույնս ճնշելու նպատակով քլեմփ-հետագոտությունների ընթացքում դիմել են սոմատոստատինի ներմուծմանը, սակայն ցածր տանելիության պատճառով 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-հետագոտություններում փորձի ամբողջ ընթացքում անհրաժեշտ է միշտ որոշել C-պեպտիդի կոնցենտրացիան՝ ինսուլինի կոնցենտրացիայի հետ զուգահեռ Էնդոգեն ինսուլինի սեկրեցիայի ճնշման աստիճանը եւ մշտականությունը գնահատելու նպատակով: Ինսուլինի սեկրեցիայի ճնշման բացակայության դեպքում կարելի է դիմել ըստ C-պեպտիդի պարունակության ճշգրտման մեթոդին: Անկախ կիրառվող մեթոդից՝ փորձարարական համադրելի պայմանների ապահովման նպատակով այն պետք է հիմնավորվի եւ լինի նույնը բոլոր քլեմփ-հետագոտություններում:

Քլեմփ-հետագոտություններում ինսուլինն առավել հաճախ ներմուծում են հետեւյալ դեղաչափերով՝ 0,2-0,3 Ամ/կգ մարմնի զանգված՝ գերկարճ եւ կարճ ազդեցության ինսուլիններ, 0,3-0,4 Ամ/կգ մարմնի զանգված՝ միջին տեւողության ազդեցություն ունեցող ինսուլիններ եւ 0,4-0,6 Ամ/կգ մարմնի զանգված՝ երկարատեւ

ազդեցության ինսուլիններ: Վերին ընդգրկույթում դեղաչափերը, որպես կանոն, տալիս են առավել հուսալի ԴԴ պատասխան՝ այդպիսով նվազեցնելով ԴԴ փոփոխականությունը: Ակնկալվում է, որ հիպերինսուլինեմիայի ձեռք բերվող մակարդակը կգտնվի ինսուլինի «դեղաչափ-ազդեցություն» կորի կտրուկ հատվածում, այսինքն՝ կարելի է երկու ինսուլինների «ժամանակ-ազդեցություն» պրոֆիլներում պոտենցիալ տարբերությունների հայտնաբերման մեջ բարձր զգայունություն ակնկալել: Փոփոխականության նվազեցման նպատակով անհրաժեշտ է ստանդարտացնել ներմուծման տեղն ու տեխնիկան:

Առողջ կամավորների արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիան սովորաբար պահվում է սոված ժամանակ սուբյեկտի մոտ եղած գլյուկոզայի պարունակությունից ցածր (օրինակ՝ 0,3 մմոլ/լ (5 մգ/դլ) կամ 10 տոկոս) կամ 4,4-5,6 մմոլ/(80-100 մգ/դլ): 1ՏՇԴ-ով պացիենտների դեպքում արյան մեջ գլյուկոզայի պարունակությունը սովորաբար պահպանվում է 5,6 մմոլ/լ (100 մգ/դլ): 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 նվազումից, քանի որ դա արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի բարձրացման համար կարող է հանգեցնել կոնտրկարգավորիչ հորմոնների (ադրենալինի, գլյուկագոնի, կարտիզոլի, աճի հորմոնի) արտազատման խթանմանը եւ բերել ինսուլինի նկատմամբ զգայունության արագ եւ արտահայտված նվազեցման՝ ազդելով ինսուլինի հետազոտվող պատրաստուկի «ժամանակ-ակտիվություն» գնահատվող պրոֆիլի վրա:

Քլեմփ-հետազոտությունների տեւողությունը որոշելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետազոտվող ինսուլինի պատրաստուկի ազդեցության հայտնի տեւողությունը եւ դրա՝ դեղաչափից կախվածությունը: «Գլյուկոզային մամլակներում» ազդեցության տեւողությունը կարող է նախապես տրվել որպես ինսուլինի ներմուծման պահից մինչեւ գլյուկոզայի ներմուծման արագության (ԳՆԱ)՝ մինչեւ բազային կամ նախապես սահմանված արժեքի (օրինակ՝ 0,5 մգ/կգ/ր), կամ շաքարային դիաբետով պացիենտների մոտ՝ մինչեւ արյան մեջ նախապես սահմանված շեմը գերազանցող՝ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի,

օրինակ՝ 8,3 մմոլ/լ (150 մգ/դլ), վերականգնումը: Քլեմփ-փորձի սովորական տեւողությունը կազմում է 8-10 ժամ եւ 10-12 ժամ՝ համապատասխանաբար գերկարճ եւ կարճ ազդեցության ինսուլինների համար: Միջին տեւողության եւ երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի պատրաստուկների համար քլեմփ-հետազոտության առաջարկվող տեւողությունը կազմում է առնվազն 24 ժամ:

Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել քլեմփ-փորձի տեւողության ընտրության հիմնավորումը՝ հաշվի առնելով ինսուլինի ազդեցության տեւողության վրա ինսուլինի դեղաչափի եւ սոմատոստատինի կիրառման (եթե կիրառելի է) հայտնի ազդեցությունը եւ ինսուլինի կլիրենսում էթնիկ տարբերությունները:

Վերջնակետերը եւ վիճակագրական վերլուծությունը

Դեղակինետիկա

Որպես գերկարճ եւ կարճ ազդեցության ինսուլինների ուսումնասիրության առաջնային վերջնակետեր հարկավոր է ընտրել $AUC(0-t)$ -ը եւ C_{max} -ը, իսկ որպես երկրորդային վերջնակետեր՝ $AUC(0-\infty)$ -ը, մասնակի AUC -ները (համապատասխան ինսուլինի համար հարմար), t_{max} -ը եւ $t^{1/2}$ -ը:

Որպես ազդեցության միջին տեւողության ինսուլինների ուսումնասիրության առաջնային վերջնակետեր հարկավոր է ընտրել $AUC(0-t)$ -ը եւ C_{max} -ը, իսկ որպես երկրորդային վերջնակետեր՝ $AUC(0-t)$, $AUC(0-\infty)$, հարմար մասնակի AUC , t_{max} -ը եւ $t^{1/2}$ -ը:

Երկարատեւ ազդեցության ինսուլինները, որպես կանոն, դրսեւորում են հարթ ԴԿ պրոֆիլ: Այդ առնչությամբ որոշ դեպքերում C_{max} -ը եւ t_{max} -ը որոշելը ոչ միշտ է հնարավոր եւ կլինիկական տեսանկյունից կարող է անիմաստ լինել: Նման դեպքերում որպես առաջնային վերջնակետ հարկավոր է ընտրել $AUC(0-\tau)$ -ը, իսկ որպես երկրորդային՝ մասնակի AUC , օրինակ՝ $AUC(0-\tau 50 \%)$ եւ $AUC(\tau 50 \%- \tau)$: Ըստ հնարավորին՝ հարկավոր է որոշել $t^{1/2}$ -ը: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի

նկատմամբ հետազոտվող պատրաստուկի առաջնային ԴԿ վերջնակետերի հարաբերակցության 90 տոկոսանոց վստահելի միջակայքը պետք է տեղավորվի համարժեքության նախապես ընտրված սահմաններում: Ընդհանուր առմամբ կենսաբանական դեղապատրաստուկների համար եւ մասնավորապես ինսուլինի համար հատուկ թույլատրելի սահմանների բացակայության, այլ բան հիմնավորելու բացակայության դեպքում անհրաժեշտ 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) դիզայնից (օրինակ՝ եռափուլ խաչաձև հետազոտություն՝ համեմատման պատրաստուկի կրկնակի ներմուծմամբ)՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոններին համապատասխան:

Դեղադինամիկա (ԴԴ)

Ժամանակի ընթացքում ԳՆԱ-ի փոփոխությունը բնութագրում է ինսուլինի պատրաստուկի «Ժամանակ-ազդեցություն» պրոֆիլը:

Որպես գերկարճ եւ կարճ ազդեցության ինսուլինների 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 տեւողության ինսուլինների համար, եւ ԳՆԱ-AUC(0-τ)-ը՝ երկարաեւ ազդեցության ինսուլինների համար: Այլ ինֆորմատիվ դեղադինամիկ վերջնակետերի շարքին են դասվում ժամանակը մինչ ազդեցությունն սկսվելը եւ tԳՆԱmax-ը՝ գերկարճ, կարճ եւ միջին տեւողության ազդեցություն ունեցող ինսուլինների համար, եւ մասնակի ԳՆԱAUC-ները (ինֆորմատիվ համապատասխան ինսուլինի համար):

Եթե ժամանակակից զգայուն օրթոգոնալ (փոխուղղահայաց) մեթոդների կիրառմամբ բնութագրերի սպառիչ անալիտիկ կերպով որոշման եւ in vitro նախակլինիկական փորձարկումների օգնությամբ հաջողվում է հաստատել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի ֆիզիկաքիմիական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրերի բարձր համանմանությունը, ապա ԳՆԱ պարամետրերը կարելի է դասել երկրորդային կետերի շարքին: Այնուհանդերձ, ԴԴ տվյալները պետք է միշտ հարաբերակցվեն ԴԿ տվյալների հետ:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի առաջնային ԴԴ պարամետրերի հարաբերակցության 95-տոկոսանոց վստահելի միջակայքերը պետք է տեղավորվեն համարժեքության նախապես ընտրված սահմաններում: Կրկնակի դիզայնով հետազոտություն անցկացնելիս անհրաժեշտ է նաեւ փաստաթղթավորել ԴԴ վերջնակետերի ներանհատական փոփոխականությունը:

Ինսուլինային քլեմփ-հետազոտության որակը

Քլեմփ-հետազոտության ընթացքում արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի վերահսկումը մեծ դժվարություններ է առաջացնում: Կախված չափումների իրականացման միջակայքերից եւ հետադարձ կապի ալգորիթմից ու նմուշներ վերցնելու եւ գլյուկոզայի ներմուծման ճշգրտման միջեւ չափումների անխուսափելի ուշացման եւ ի պատասխան արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի արժեքի ԳՆԱ-ի փոփոխությանըն արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի փոփոխության հետագա ուշացման հետեւանքով, որպես կանոն, չեն հարաբերակցվում ճշգրիտ նպատակային արժեքի հետ, այլ տատանվում են դրա շուրջ: Դրա հետ կապված՝ ԳՆԱ-ում առաջանում է վարիացիա («աղմուկ»): Հայտատուն պետք է ներկայացնի քլեմփ-հետազոտության անցկացման որակի գնահատումը, օրինակ՝ արյան մեջ գլյուկոզայի կոնցենտրացիայի միջին արժեքների, միջին քառակուսային շեղման եւ վարիացիայի գործակցի հաշվարկի տեսքով: Անհրաժեշտ է վերլուծել արդյունքները եւ ըստ հնարավորին համեմատել

դրանք գրականության մեջ նկարագրված արդյունքների հետ: Անհրաժեշտ է նաև ներկայացնել անհատական քլեմփ-արդյունքների ցանկը: ԳՆԱmax-ի եւ ժամանակային պարամետրերի (օրինակ՝ tԳՆԱmax) հաշվարկման նպատակով ԳՆԱ-ի չափման մեջ աղմուկը կարելի է նվազեցնել մաթեմատիկական մոդելավորման օգնությամբ: Անհրաժեշտ է նախապես նշել ԳՆԱ-ի ճշգրտման ալգորիթմը եւ հաստատել կիրառված հարթեցման մեթոդի ճշգրտությունը: Ի հակադրություն դրան՝ տատանումները (ֆլուկտուացիաները) ուժեղ ազդեցություն չեն ունենում ԳՆԱ-AUC-ի վրա, այդ իսկ պատճառով այն կարելի է հաշվարկել ԳՆԱ-ի չափման չհարթեցված արդյունքների հիման վրա:

Երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի պատրաստուկների ուսումնասիրության առանձնահատկությունները

Երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի պատրաստուկները նախատեսված են «ժամանակ-կոնցենտրացիա» պրոֆիլն ստանալու համար, որը հնարավորինս վերարտադրում է ինսուլինի բազալ ֆիզիոլոգիական սեկրեցիան: Շատ հարթ ԴԿ պրոֆիլի դեպքում Cmax եւ tmax (ինսուլին եւ ԳՆԱ) որոշելը կարող է լինել անհնարին եւ անիմաստ: Ինսուլինի ազդեցության դանդաղ նվազման եւ ԳՆԱ-ի անխուսափելի փոփոխականության հետեւանքով հատկապես ԳՆԱ-կորի «ծայրամասում» կարող է դժվար լինել երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի ազդեցության տեւողությունը որոշելը, հատկապես առողջ կամավորների մոտ՝ էնդոգեն ինսուլինի խեղաթյուրող ազդեցության հետեւանքով: Դրա հետ կապված՝ երկարատեւ ազդեցության ինսուլինների «ժամանակ-ազդեցություն» պրոֆիլը որոշելու համար առավել հարմար են1-ին տիպի շաքարային դիաբետով պացիենտները:

Մյուս կողմից՝ օրական, օրինակ՝ մեկ անգամ ներմուծվող՝ ինսուլին/երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի ԳՆԱ պրոֆիլի ծայրամասային հատվածի համեմատությունը կարող է չունենալ կլինիկական մեծ նշանակալիություն, քանի որ ինսուլինի մնացորդային պարունակությունը եւ

նախորդ ներմուծումից ինսուլինի ազդեցությունը, որպես կանոն, կլինեն ոչ մեծ՝ համեմատած ինսուլինի հերթական դեղաչափի ազդեցության հետ: Այդ պատճառով որպես առաջնային ԴԿ վերջնակետ խորհուրդ է տրվում ընտրել AUC(0- τ)-ը, այլ ոչ թե AUC(0-t)-ը (սույն գլխի «Վերջնակետերը եւ վիճակագրական վերլուծությունը» բաժնին համապատասխան): Հայտատուի պարտավորությունն է հիմնավորել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների ԴԿ պրոֆիլների եւ ԴԴ պրոֆիլների միջեւ էական տարբերությունները (դրանց առկայության դեպքում) հայտնաբերելու համար հետազոտվող պոպուլյացիայի եւ փորձարարական մոդելի զգայունության ու փորձի պայմանների ընտրությունը:

Չնայած վերոնշյալ սահմանափակումներին եւ կարճ ազդեցության ինսուլինների հետ համեմատած երկարատեւ ազդեցության ինսուլինների ներանհատական բարձրացած փոփոխականությանը՝ հիպերինսուլինեմիկ էուզիկեմիկ քլեմփ-հետազոտությունը ցույց է տվել իր՝ որպես երկարատեւ ազդեցության ինսուլինի գրանցված դեղապատրաստուկների ԴԿ պրոֆիլների եւ ԴԴ պրոֆիլների համեմատության գործիք հաջողակությունը:

Միանման ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս պարունակող տարբեր պատրաստուկներին ներկայացվող պահանջները

Եթե կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ արտադրողը մշակում է այլ պատրաստուկ (օրինակ՝ կարճ ազդեցության, ազդեցության միջին տեւողության պատրաստուկներ եւ միանման ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս պարունակող երկֆազ պատրաստուկներ), ԴԴ տվյալներ այդ բոլոր պատրաստուկների համար չեն պահանջվում: Ինսուլինի այդպիսի պատրաստուկների՝ համեմատման համապատասխան պատրաստուկների նկատմամբ համանման արդյունավետությունը հաստատելու համար ընդունելի կլինի հետեւյալ ծրագիրը՝

1) լուծվող ինսուլինի պատրաստուկների համար ԴԿ պրոֆիլների եւ ԴԴ պրոֆիլների համանմանության հաստատումը.

2) ինսուլինի այդպիսի այլ պատրաստուկների՝ համապատասխան օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նկատմամբ ԴԿ պրոֆիլների համանմանության հաստատումը: Անհրաժեշտ է ներկայացնել ԴԿ հետազոտությունների ընթացքում ստացված բոլոր ԴԴ տվյալները:

Կլինիկական արդյունավետությունը

Արդյունավետության առանձին հետազոտություններ անցկացնել չի պահանջվում, քանի որ այդ հետազոտություններում ուսումնասիրվող վերջնակետերը (սովորաբար դա HbA1-ն է) համարվում են ոչ բավարար զգայուն՝ երկու ինսուլինների միջեւ կլինիկորեն նշանակալի պոտենցիալ տարբերությունները հայտնաբերելու համար:

Կլինիկական անվտանգությունը

Անվտանգության հետազոտությունները հարկավոր է անցկացնել իմունոգենության նշանառությամբ: Անվտանգության հետազոտություններում պետք է ընդգրկվեն 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով բավարար թվով պացիենտներ: Եթե ընդգրկված է խառը պոպուլյացիա, ապա անհրաժեշտ է ստրատիֆիկացիա (շերտատում)՝ ըստ շաքարային դիաբետի տիպի եւ ի սկզբանե ներկա հակաինսուլինային հակամարմինների առկայության: Որպես կանոն, հետազոտությունների մասնակիցներից ստացված տվյալների կուրացումն անհրազործելի է, սակայն առնվազն հակաինսուլինային հակամարմինները հարկավոր է որոշել կույր մեթոդով: Քանի որ ակնկալվում է հակամարմինների բավականին վաղ գոյացում, որպես կանոն, բավական է գոյացման հաճախականության եւ հետազոտվող պատրաստուկի ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի նկատմամբ հակամարմինների տիտրերի համեմատությանն

ուղղված 6-ամսյա հետազոտություն: Ոչ վատագույն իմունոգենությունը հաստատելու նպատակով չկա հետազոտության բարձր հզորության հասնելու անհրաժեշտություն: Այնուհանդերձ, այդպիսի հետազոտության չափը պետք է միանշանակ բացառի իմունոգենության կլինիկորեն նշանակալի բարձրացումը: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել գլիկեմիայի հսկողության 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՝ ի լրումն հետազոտվող ինսուլինի պրանդիալ կամ բազալ գրանցված ինսուլին), ապա գնահատման փուլի ընթացքում ֆոնային ինսուլինի տեսակի եւ ռեժիմի փոփոխություն չի թույլատրվում: Եթե կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկ արտադրողը մշակում է այլ պատրաստուկներ, օրինակ՝ նման ակտիվ բաղադրիչ պարունակող՝ կարճ, միջին ազդեցության եւ երկֆազ պատրաստուկներ, ապա անվտանգության հետազոտությունում անհրաժեշտ է ընդգրկել առավելագույն ակնկալվող իմունոգենային պոտենցիալով պատրաստուկ (առանձին կամ այլ պատրաստուկների հետ համակցությամբ): Եթե պատրաստուկը պարունակում է օժանդակ նյութեր, որոնց մասով բացակայում է կիրառման փորձը, կամ այն սահմանափակված է, ապա անհրաժեշտ կլինի գնահատել այդ բաղադրության անվտանգությունը եւ իմունոգենությունը:

Որոշակի դեպքերում թույլատրվում է չանցկացնել իմունոգենության գնահատում նախատեսող՝ անվտանգության նախազբանցումային հետազոտություն: Պետք է կատարվեն հետեւյալ պայմանները. նախելառաջ պետք է համոզիչ կերպով ցույց տրվի կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինսուլինի միջեւ կենսահամանմանությունը՝ ֆիզիկաքիմիական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրերի սահմանման եւ զգայուն, օրթոգոնալ ժամանակակից անալիտիկ մեթոդների օգնությամբ դրանց համեմատման միջոցով, ինչպես նաեւ դեղակինետիկ եւ դեղադինամիկ պրոֆիլների համեմատման միջոցով: Այդ

տվյալներն արդեն իսկ բավականաչափ երաշխիք են տալիս առ այն, որ կարելի է ակնկալել այն դեղային անցանկալի ռեակցիաների առաջացման նման հաճախականություն, որոնք միջնորդագործվում են դեղաբանական չափազանց մեծ ազդեցություններով (օրինակ՝ հիպոզլիկեմիա): Երկրորդ՝ խառնուկների պրոֆիլը եւ կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների օժանդակ նյութերի հատկությունները չպետք է մտավախությունների տեղիք տան: Բոլոր դեպքերում անհրաժեշտ է ներկայացնել անվտանգության (իմունոգենության) հետազոտություն անցկացնելուց հրաժարվելու պատշաճ գիտական հիմնավորում:

6. Դեղագոգնության պլանը

Գրանցման ընթացակարգի շրջանակներում հայտատուն պետք է ներկայացնի ռիսկերի կառավարման պլանը՝ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագոգնության 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 անվտանգության վերաբերյալ այդ մտավախություններն ինչպես են հաշվի առնվելու հետգրանցումային դիտարկման ընթացքում:

7. Ցուցումների էքստրապոլյացիան (արտարկումը)

Ֆիզիկաքիմիական եւ ֆունկցիոնալ բնութագրերի որոշման, դեղակինետիկ եւ (անհրաժեշտության դեպքում) դեղադինամիկ պրոֆիլների եւ ենթամաշկային ներմուծման դեպքում անվտանգության տեսանկյունից հարցերի բացակայության հիման վրա կենսահամանմանության հաստատումը թույլ է տալիս արտարկում կատարել ներերակային ներմուծման վրա (անհրաժեշտության դեպքում) եւ այլ ցուցումների ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների համար գրանցված պացիենտների պոպուլյացիաների վրա:

8. Սահմանումները

Դեղակիներտիկ պարամետրերը՝

$AUC(0-t)$ ՝ ներմուծումից հետո եւ մինչ քլեմփ-փորձի ավարտը t պահին պլազմային կոնցենտրացիայի կորի տակ ընկած մակերեսը.

$AUC(0-\infty)$ ՝ պլազմային կոնցենտրացիայի կորի տակ ընկած մակերեսը՝ անվերջության վրա արտարկմամբ.

$AUC(0-\tau)$ - AUC դոզավորման միջակայքում (համաձայն համեմատման պատրաստուկի ԴԸԲ-ի).

$AUC(0-\tau 50 \%)$ - AUC դոզավորման միջակայքի առաջին կեսի ընթացքում (համաձայն համեմատման պատրաստուկի ԴԸԲ-ի).

$AUC(\tau 50 \%- \tau)$ - AUC դոզավորման միջակայքի երկրորդ կեսի ընթացքում (համաձայն համեմատման պատրաստուկի ԴԸԲ-ի).

C_{max} ՝ առավելագույն պլազմային կոնցենտրացիան.

t_{max} ՝ C_{max} -ին հասնելու ժամանակը.

$t_{1/2}$ ՝ պլազմայից կիսադուրսբերման ժամանակահատվածը:

Դեղադինամիկ պարամետրերը՝

ԳՆԱ- $AUC(0-t)$ ՝ գլյուկոզայի ներմուծման արագության կորի տակ ընկած մակերեսը՝ ներմուծման պահից սկսած եւ t պահին մինչ քլեմփ-փորձի ավարտը.

ԳՆԱ- $AUC(0-\tau)$ - AUC դոզավորման միջակայքում.

ԳՆԱ $_{max}$ ՝ գլյուկոզայի ներմուծման առավելագույն արագությունը.

$t_{ԳՆԱ_{max}}$ ՝ մինչ գլյուկոզայի ներմուծման առավելագույն արագությանը հասնելու ժամանակը:

Մինչ ազդեցությունն սկսվելու ժամանակը՝ ինսուլինը ներմուծելուց հետո այն ժամանակը, երբ էուզիկեմիայի պահպանման նպատակով գլյուկոզայի առաջին

ներմուծման պահանջ է առաջանում, կամ ինսուլինը ներմուծելուց հետո ժամանակը, որի ընթացքում ԳՆԱ-ի ավելացումը բազալայինի հետ համեմատած գերազանցում է հատման նախապես սահմանված շեմը (օրինակ՝ բազալայինից ԳՆԱ-ի 10 կամ 20 տոկոսով ավելացումը):

Գլուխ 15.8. Ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն ալֆայի կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունները

1. Ներածություն

Սույն գլխում շարադրված են ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն α (ԻՆՖ- α) պարունակող եւ շուկայում արդեն առկա օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկին որպես նման գրանցման համար հայտագրված դեղապատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական մշակմանը ներկայացվող պահանջները:

Նախակլինիկական տվյալների մասով բաժնում բերված են համեմատական դեղատոքսիկոլոգիական գնահատման վերաբերյալ տեղեկությունները: Կլինիկական տվյալների մասով բաժնում դիտարկվում են դեղակլինետիկայի, դեղադինամիկայի, արդյունավետության, անվտանգության համեմատական հետազոտությունները, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման պլանը:

165 ամինաթթվից բաղկացած՝ մարդու ինտերֆերոններ ալֆա 2a կամ 2b-ի մոլեկուլները լավ ուսումնասիրված եւ բնութագրված են: Չգլիկոզիլացված մոլեկուլի մոլեկուլային զանգվածը հավասար է մոտավորապես 19 240 Դա: Ինտերֆերոնի մոլեկուլն ունի երկու երկսուլֆիդային կապ. մեկը՝ ցիստեինի մնացորդների միջեւ՝ 1 եւ 98 դիրքում, երկրորդը՝ ցիստեինի մնացորդների միջեւ՝ 29 եւ 138 դիրքում: Մոլեկուլի առաջնային կառուցվածքը պարունակում է Օ-գլիկոզիլացման պոտենցիալ շրջաններ:

Ռեկոմբինանտ ինտերֆերոններ ալֆա (ԻՆՖ- α) 2a կամ 2b-ն առաջարկվում են 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 ալֆա 2a եւ 2b ենթատեսակներն ունեն կիրառման համար տարբեր ցուցումներ: Ինտերֆերոն ալֆան կարող է առաջացնել մի քանի դեղադինամիկ ազդեցություն, տվյալ ազդեցությունների հարաբերական նշանակությունը կիրառման տարբեր ցուցումների դեպքում պարզ չէ: Ընդհանուր առմամբ, օնկոլոգիական հիվանդությունների բուժման համար ինտերֆերոն ալֆա 2a կամ 2b-ի կիրառումն էապես նվազել է բուժման այլ մեթոդներով փոխարինման արդյունքում:

ԻՆՖ- α -ն կիրառելիս կլինիկական ազդեցության հասնելու համար դեղաչափը եւ բուժման սխեման կարող են հիվանդությունից կախված էապես տարբերվել: Սովորաբար ԻՆՖ- α -ն ներմուծվում է ենթամաշկային եղանակով, սակայն կարող է ներմուծվել նաեւ միջմկանային եւ ներերակային եղանակներով: Ինտերֆերոն ալֆայով բուժումն ուղեկցվում է մի շարք անցանկալի ռեակցիաներով, ինչպես օրինակ՝ գրիպանման վիճակով, հոգնածությամբ եւ միալգիայով: Բացի այդ, ԻՆՖ- α -ն կարող է առաջացնել անցանկալի ռեակցիաներ՝ կապված հոգեկան գործունեության խանգարման, հեմատոլոգիական եւ երիկամի ֆունկցիայի խանգարումների հետ:

Ինտերֆերոն ալֆա 2a կամ 2b-ով թերապիան (բուժումը) կարող է առաջացնել աուտոհակամարմինների արտադրում: ԻՆՖ- α -ի կիրառումը կարող է հանգեցնել այնպիսի իմունամիջնորդագործված վիճակների առաջացմանը, ինչպիսիք վահանաձեւ գեղձի հիվանդությունները, ռեւմատոիդ արթրիտը, սիստեմային կարմիր գայլախտը, ներոպաթիաները եւ վասկուլիտներն են:

ԻՆՖ- α պատրաստուկների ներմուծումն ուղեկցվում է չլեզոքացնող եւ չլեզոքացնող հակամարմինների արտադրմամբ:

2. Կիրառության ոլորտը

Կոնկրետ պատրաստուկին նվիրված սույն գլուխը պարունակում է ռեկոմբինանտ ԻՆՏ-α պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջներ:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխները պարունակում են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման մասով ընդհանուր ցուցումներ:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Մինչ կլինիկական հետազոտություններն սկսելն անցկացվում են նախակլինիկական հետազոտություններ, որոնք համեմատական բնույթ են կրում: Նախակլինիկական հետազոտությունների հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) ինտերֆերոն ալֆայի դեղատոքսիկոլոգիական հատկությունների հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերումն է, այլ ոչ թե լոկ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի տվյալ հատկությունների բնութագիրը՝ *per se*: Ընդ որում, մոտեցման (անցկացման ծրագիրը եւ հետազոտությունների ծավալը) ընտրությունը պետք է ամբողջովին հիմնավորվի նախակլինիկական ամփոփագրում (գրանցման դոսյեի մոդուլ 2.4):

Դեղադինամիկայի հետազոտությունը

In vitro հետազոտությունները

Դեղադինամիկայի *in vitro* հետազոտությունն անցկացվում է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների կենսաբանական ակտիվության համեմատական գնահատման համար:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել մի քանի համեմատական բիոթեստ (օրինակ՝ ընկալիչների հետ կապման հետազոտություններ, բջիջների կուլտուրայում հակավիրուսային ազդեցություններ, մարդու ուռուցքային բջջային գծերի հակապրոլիֆերատիվ ազդեցություն). այդ արդյունքներից շատերը կարող են ստացվել արդեն իսկ որակի ցուցանիշների ուսումնասիրության եւ գրանցման դոսյեի համապատասխան մոդուլի ձեւավորման ժամանակ: Նման հետազոտություններում կիրառվող մեթոդները պետք է ստանդարտացվեն եւ վալիդացվեն՝ նորմատիվ պահանջներին համապատասխան:

Հեպատիտ C վիրուսն էքսպրեսացնող բջջային համակարգերի վրա հակավիրուսային ազդեցությունն ուսումնասիրելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել սահմանափակումները, քանի որ տվյալ թեստի արդյունքները չեն հարաբերակցվում կլինիկական պատասխանի հետ: Ակտիվության եւ արդյունավետության գնահատման համար ըստ հնարավորին անհրաժեշտ է օգտագործել ստանդարտացված եւ վալիդացված մեթոդիկաներ:

In vivo հետազոտությունը

Կիրառման կլինիկական ցուցումների համադրելիության հաստատման համար կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղադինամիկ ակտիվությունը քանակապես համադրվում է in vivo հետեւյալ մեթոդների (մեթոդիկաների) օգնությամբ՝

պատրաստուկի դեղադինամիկ հատկությունների բնութագրման համար կենդանիների վրա համապատասխան փորձարարական մոդել (օրինակ՝ ինտերֆերոնի դեղադինամիկ ազդեցությունների մարկերների գնահատման համար, մասնավորապես, շիճուկի մեջ 2', 5'-օլիգոադենիլատսինտետազի ակտիվությունը որոշելու համար):

Եթե հնարավոր է, տվյալ հետազոտությունները կարող են անցկացվել ստորեւ նկարագրված տոքսիկոլոգիական հետազոտությունների շրջանակներում.

կենդանիների վրա ուռուցքային պրոցեսի հարմար մոդել (օրինակ՝ մերկ («nude») մկներ՝ մարդու քսենոտրանսպլանտանտ ուռուցքով).

կենդանիների վրա հարմար փորձարարական հակավիրուսային մոդել:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Պատրաստուկի տոքսիկոլոգիայի ուսումնասիրությունը պետք է ներառի կենդանիների համապատասխան տեսակի (օրինակ՝ սիրիական ոսկեգույն գերմանամկան մոդելի վրա) օգտագործմամբ պատրաստուկի մեկ դեղաչափի բազմակի ներմուծմամբ տոքսիկոլոգիայի առնվազն մեկ համեմատական հետազոտության անցկացում : Հետազոտության տեւողությունը պետք է կազմի 4 շաբաթից ոչ պակաս:

Տոքսիկոլոգիայի հետազոտություններն անցկացվում են՝ հաշվի առնելով սույն կանոնների 5.3 եւ 15.2 գլուխների պահանջները: Պատրաստուկի բազմակի ներմուծմամբ տոքսիկոլոգիայի հետազոտությունների շրջանակներում հարկավոր է անցկացնել տոքսիկոլոգիայի համապատասխան չափումներ, որոնք պետք է ներառեն հակամարմինների արտադրման գնահատում (սույն կանոնների 11-րդ գլուխ):

Տեղային տանելիության հետազոտությունները պետք է անցկացվեն կենդանու առնվազն մեկ տեսակի վրա: Եթե կա հնարավորություն, պատրաստուկի տվյալ հետազոտություններն անցկացվում են պատրաստուկի մեկ դեղաչափի բազմակի ներմուծմամբ տոքսիկոլոգիայի գնահատման շրջանակներում:

Դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողականության, մուտագենության եւ քաղցկեղածնության վրա ազդեցության ուսումնասիրությունը չի մտնում մարդու ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն ալֆա պարունակող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող ստանդարտ պահանջների ցանկի մեջ:

5. Կլինիկական հետազոտությունները

Դեղակինետիկայի հետազոտությունը

Դեղակինետիկայի ուսումնասիրությունը ներառում է առողջ կամավորներին ենթամաշկային եւ ներերակային եղանակով պատրաստուկի ներմուծմամբ պատրաստուկի մեկ դեղաչափի համեմատական խաչաձեւ հետազոտությունների անցկացում: Գնահատման ենթակա առաջնային դեղակինետիկ պարամետր է AUC-ն, որպես երկրորդային ցուցանիշներ օգտագործվում են $T_{1/2}$ -ը կամ CL/F-ը: Համարժեքության պարամետրերի սահմանային արժեքները պետք է որոշվեն մինչ հետազոտությունն սկսվելը եւ պատշաճ կերպով հիմնավորվեն:

Դեղադինամիկայի հետազոտությունը

Իմունիտետի համակարգի հետ ինտերֆերոն ալֆայի փոխներգործության մասին վկայում են հետեւյալ մարկերները՝ $\beta 2$ -միկրոգլոբուլին, նեոպտերին եւ շիճուկային 2',5'-օլիգոադենիլատսիտետազի ակտիվություն: Ուսումնասիրվող ցուցանիշների համեմատական գնահատումը հարկավոր է անցկացնել «դեղաչափ-ազդեցություն» կորի աճող գծային հատվածին համապատասխանող դեղաչափի համար: Քանի որ տարբեր թերապեւտիկ ցուցումների նկատմամբ այդ ազդեցությունների հարաբերական նշանակալիությունը հայտնի չէ, լրացուցիչ տեղեկություններ կարող են ստացվել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ներմուծումից հետո այդ մարկերների համեմատական համալիր գնահատման դեպքում:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Հետազոտվող նպատակային պոպուլյացիան

Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել, որ ինտերֆերոն ալֆան առաջացնում է միմյանց հետ չկապված մի քանի ազդեցություն: Կլինիկական հետազոտության տվյալ փուլի հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների

արդյունավետության նմանության (միանմանության) գնահատումն է: Դա կարելի է ապահովել նախկինում բուժում չստացած՝ քրոնիկ հեպատիտ C (HCV)-ով հիվանդների պոպուլյացիայում օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրին համապատասխան այդ պատրաստուկների կիրառմամբ հետազոտությունների անցկացման միջոցով: Հիվանդների այլ նպատակային պոպուլյացիաներն ընտրվում են՝ կախված հետաքրքրող ցուցումներից, որոնց վրա պլանավորվում է արտարկել կլինիկական հետազոտությունների արդյունքները (սույն գլխի 6-րդ բաժնին համապատասխան):

Հետազոտության դիզայնը եւ տեւողությունը

Արդյունավետության գնահատումը կատարվում է առնվազն 48 շաբաթ տեւողությամբ՝ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկներ ստացող պացիենտների զուգահեռ խմբերում ռանդոմիզացված համեմատական հետազոտության միջոցով: Եթե պայմանները թույլ են տալիս, ապա արդյունավետության ուսումնասիրությունն անհրաժեշտ է անցկացնել կրկնակի կույր հետազոտության միջոցով՝ առնվազն նախնական վերլուծության կատարման համար բավարար տվյալներ ստանալու համար: Եթե տվյալ դիզայնի կիրառումը հնարավոր չէ, ապա հետազոտության արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է հստակ նշել դրա հիմնավորումը եւ նկարագրել վիճակագրական եզրակացության հնարավոր սխալների (bias) նվազեցմանն (վերացմանն) ուղղված միջոցառումները:

Կլինիկական փորձարկումներ անցկացնելիս կիրառման ռեժիմը (դեղաչափեր, ներմուծման եղանակ եւ բուժման սխեմա) պետք է լինի այնպես, ինչպես նշված է օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում: Ինտերֆերոն ալֆայի կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի կլինիկական հետազոտություններն անցկացնելիս դրա կիրառումը պետք է համապատասխանի օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում նշված առաջարկություններին եւ քրոնիկ հեպատիտ C-ի բուժման ընթացիկ ստանդարտին:

Պատրաստուկի արդյունավետության ուսումնասիրության ծրագիրը պետք է կազմված լինի այնպես, որ արդյունավետության առաջնային գնահատումն անցկացվի բոլոր հիվանդների մոտ հետազոտության 12-րդ շաբաթում: Հետազոտությունների անցկացումը նախընտրելի է հիվանդների միասեռ պոպուլյացիայում՝ նախեւառաջ, ըստ HCV վիրուսի գենոտիպի: Եթե արդյունավետության հետազոտությունն անցկացվում է հիվանդների ոչ միասեռ պոպուլյացիայում, ապա այն պետք է (ստրատիֆիկացվի) շերտավորվի գենոտիպի հիման վրա:

Արդյունավետության վերջնակետերը

Առաջնային՝ վիրուսոլոգիական պատասխան, որը չափվում է որպես HCV-ՌՆԹ մակարդակով պացիենտների մաս, որը 12-րդ շաբաթում չի որոշվում քանակական ՊՇՌ-ի օգնությամբ: HCV-ՌՆԹ մակարդակը չափելու համար օգտագործվող՝ քանակական որոշման ընտրված մեթոդիկան եւ կիրառվող շեմային մեծությունները նույնպես ենթակա են հիմնավորման: Զուգընթաց վերջնակետ կարող է լինել վիրուսային ծանրաբեռնվածության նվազեցումը 2 log-ով:

Երկրորդային՝ բուժման 4-րդ շաբաթում եւ դրա ավարտին վիրուսոլոգիական պատասխան, կայուն վիրուսոլոգիական պատասխան (բուժման ավարտից 24 շաբաթ հետո), լյարդի կենսաքիմիական ցուցանիշների փոփոխություն, ներառյալ՝ տրանսամինազի եւ հիվանդացության մակարդակները:

Անվտանգության հետազոտությունը

Անվտանգության համեմատական գնահատումն անցկացվում է բուժման ժամանակահատվածում եւ դրա ավարտից հետո 24 շաբաթվա ընթացքում՝ համեմատական կլինիկական հետազոտության ընթացքում, պատրաստուկների կրկնակի դեղաչափ ստացող պացիենտներին հետեւելու միջոցով: Փորձարկվողների թիվը պետք է լինի բավարար, որպեսզի ի պատասխան

կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների ներմուծման՝ հնարավոր լինի անցկացնել անցանկալի երեւոյթների պրոֆիլի միանմանության (տարբերության) համեմատական գնահատում: Բացի անցանկալի երեւոյթները հաշվի առնելուց՝ անվտանգության ուսումնասիրությունը ներառում է լաբորատոր ցուցանիշների փոփոխությունների գնահատում: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների անվտանգության պրոֆիլները պետք է նման լինեն հիմնական ոչ ցանկալի ռեակցիաների մասով (օրինակ՝ գրիպանման ախտանիշներ, մազաթափություն (ալոպեցիա), միալզիա, լեյկոպենիա, սակավարյունություն (անեմիա) եւ թրոմբոցիտոպենիա):

Իմունոգենությունը

Պատրաստուկի իմունոգենության համեմատական գնահատումը (հակամարմինների մակարդակի որոշում) անցկացվում է բուժման ժամանակահատվածում եւ պատրաստուկի օգտագործման ավարտից 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 հետազոտությունների անցկացում: Բացի այդ, անհրաժեշտ է գնահատել էնդոգեն ինտերֆերոնների ակտիվության վրա հակամարմինների չեզոքացնող ազդեցության (օրինակ՝ աուտոիմունային հիվանդությունների առաջացում) ցանկացած պոտենցիալ հնարավորություն: Իմունոգենության ցանկացած դրսեւորում ենթակա է մանրամասն ուսումնասիրության հետեւյալ դեպքերում՝

բուժման նկատմամբ պատասխանի բացակայության դեպքում.

առաջնային բուժման նկատմամբ պատասխանի նվազման դեպքում.

չկանխատեսված անցանկալի ռեակցիաների կամ հայտնի իմունամիջնորդագործված ռեակցիաների առաջացման դեպքում:

6. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը

Անվտանգության եւ արդյունավետության ստացված արդյունքների արտարկումը պատրաստուկի այլ ցուցումների վրա, որոնք չեն ուսումնասիրվել կլինիկական հետազոտություններում, հնարավոր է այն պայմանով, որ ազդեցության մեխանիզմը եւ (կամ) տվյալ ցուցման համար ազդեցության ռեալիզացմանը մասնակցող ընկալիչները լինեն նույնը, ինչ այն ցուցման համար, որով արդյունավետության միանմանությունը որոշվել է կլինիկական հետազոտություններում:

Եթե պլանավորվում է այն ցուցման վրա հետազոտության արդյունքների արտարկում, որի համար ապացուցված չէ ազդեցության մեխանիզմի միանմանությունը, ապա այդպիսի արտարկումը պետք է մանրամասն եւ ամբողջությամբ հիմնավորվի գրանցման դոսյեում:

7. Դեղագոյնության պլանը

Պատրաստուկը գրանցելիս գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանը՝ բժշկական նպատակներով կիրառման համար նախատեսված դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններին եւ Հանձնաժողովի կողմից հաստատվող՝ Միության դեղագոյնության պատշաճ գործունեության կանոններին համապատասխան:

Հետզրանցումային ժամանակահատվածում հիմնական ուշադրություն պետք է դարձվի իմունոգենության, հազվադեպ հանդիպող եւ (կամ) լուրջ անցանկալի ռեակցիաների վերահսկմանը՝ առաջին հերթին պատրաստուկները երկար ժամանակ ընդունող հիվանդների շրջանում: Անվտանգության վերաբերյալ տվյալները պետք է ստացվեն կիրառման հաստատված բոլոր ցուցումներին համապատասխանող պացիենտների խմբերի շրջանում:

Գլուխ 15.9. Ինտերֆերոն բետայի կենսահամանման (կենսանման)
դեղապատրաստուկ

1. Ներածություն

Սույն գլխում ներկայացված են ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն բետա պարունակող պատրաստուկների նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացման, արդեն գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկներին նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար պահանջները: Նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը նվիրված բաժնում ներկայացված են ինտերֆերոն բետայի դեղատոքսիկոլոգիական հատկությունների ուսումնասիրության համար ցուցումները: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժնում ներառված են ինտերֆերոն բետայի դեղադինամիկ եւ դեղակինետիկ հատկությունների գնահատման, արդյունավետության եւ անվտանգության մասով ցուցումներ ու դեղագոնության հետ կապված հարցեր:

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 դեպքում՝ ցուցումներով:

ԻՖՆ-β-1b ռեկոմբինանտ ինտերֆերոն բետան արտադրվում է ոչ գլիկոզիլացված պոլիպեպտիդային շղթայի տեսքով, որը կազմված է 165 ամինաթթվից եւ չի պարունակում N-ծայրային մետիոնին, 17-րդ դիրքում ունի ամինաթթվային փոխարինիչ եւ ներմուծվում է ենթամաշկային եղանակով:

Ռեկոմբինանտ ԻՖՆ-β պարունակող դեղապատրաստուկները սովորաբար կիրառում են ռեմիտացվող ընթացքով ցրված սկլերոզով տառապող պացիենտների, այդ թվում նաեւ այն անձանց դեպքում, որոնց մոտ աղազրկող (դեմիելինացնող) մեկ դեպքից հետո բարձր է ցրված սկլերոզի առաջացման ռիսկը: ԻՖՆ-β-ն պատկանում է ինտերֆերոնների 1-ին ընտանիքին, որոնք փոխներգործվում են IFNAR ընկալիչի հետ՝ գործադրելով հարյուրավոր գեների տրանսկրիպցիա:

ԻՖՆ-β-ի ազդեցության մեխանիզմը ցրված սկլերոզի դեպքում մինչեւ վերջ ուսումնասիրված չէ: Ենթադրվում է, որ ԻՖՆ-β-ն ազդում է որպես իմունոմոդուլյատոր՝ խախտելով T-բջջների ակտիվացումը մի քանի ճանապարհներով, որոնք կարող են իրենց մեջ ներառել MHC II տիպի մոլեկուլների էքսպրեսիայի ճնշումը, Th1 սեկրեցիայի ճնշումը՝ պրոբոբոքային ցիտոկինների լիմֆոցիտներով, ինչը հակաբոբոքային ցիտոկինների լիմֆոցիտներով խթանում է Th2 սեկրեցիան եւ ակտիվացում է սուպրեսոր T-բջջները, ինչպես նաեւ խոչընդոտում է հեմատոէնգեֆալիկ պատնեշի քայքայումը եւ T-լիմֆոցիտների ներթափանցումը կենտրոնական նյարդային համակարգ:

Ռեկոմբինանտ ԻՖՆ-β-ի կիրառումը ռեցիդիվ ցրված սկլերոզի դեպքում տալիս է չափավոր արդյունք եւ նվազեցնում է սրացումների հաճախականությունը՝ պլացեբոյի հետ համեմատած միայն 30 տոկոսով, իսկ հաշմանդամության սաստկացման վրա պատրաստուկի ազդեցության վերաբերյալ տվյալները հակասական են:

ԻՖՆ-β բոլոր պատրաստուկներն առաջացնում են նման անցանկալի ռեակցիաներ, որոնք կարող են ազդել պացիենտի բուժմանը համապատասխանության վրա: Առավել հաճախ հանդիպող անցանկալի

ռեակցիաներ են գրիպանման հետեւյալ ախտանիշները՝ տենդ, դող, արտրալգիա (հողային համախտանիշ), տկարություն, քրտնոտություն, գլխացավ եւ միալգիա: ԻՖՆ-β պատրաստուկների ենթամաշկային ներմուծման դեպքում ներմուծման տեղում հաճախ հանդիպում են ռեակցիաներ, լյարդի եւ լեյկոցիտների անախտանիշ խախտումներ: Պակաս տարածված անցանկալի ռեակցիաներ են դեպրեսիան եւ աուտոիմունային խանգարումները, որոնք դրսեւորվում են վահանաձեւ գեղձի կամ լյարդի ֆունկցիայի խանգարմամբ: ԻՖՆ-β բոլոր պատրաստուկներն առաջացնում են հակամարմինների, հատկապես չեզոքացնող հակամարմինների արտադրում: Պատրաստուկների նկատմամբ հակամարմինների արտադրումը տատանվում է լայն սահմաններում. կլինիկական հետազոտությունների անցկացման ընթացքում պարզվել է, որ ԻՖՆ-β-1α-ի միջմկանային եղանակով ամենաբարձր ներմուծման դեպքում հակամարմինները հանդիպում են դեպքերի 5 տոկոսում, իսկ ԻՖՆ-β-1b-ի ենթամաշկային եղանակով օրը մեջ ներմուծման դեպքում՝ դեպքերի 45 տոկոսում:

Դեպքերի մեծ մասում հակամարմիններն առաջանում են բուժման առաջին տարվա ընթացքում, սակայն բուժման արդյունավետության վրա դրանք կարող են ազդեցություն ունենալ 18-24 ամսվա բուժումից հետո:

2. Կիրառության ոլորտը

Կոնկրետ պատրաստուկին նվիրված սույն գլուխը պարունակում է ԻՆՖ-β պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջներ:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ներառված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումներ:

4. Փաստաթղթի հիմնական տեքստը

4.1. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախակլինիկական հետազոտությունները պլանավորելիս կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նմանության գնահատման համար հարկավոր է կիրառել քայլ առ քայլ մոտեցում:

Նախակլինիկական հետազոտություններն անհրաժեշտ է անցկացնել մինչ կլինիկական հետազոտություններն սկսելը: Առաջին հերթին պետք է կատարվեն *in vitro* հետազոտությունները, դրանց արդյունքներով պետք է եզրակացություն արվի այն բանի մասին, թե ինչ *in vivo* հետազոտություններ կպահանջվեն (եթե կպահանջվեն): Ընդունված մոտեցումը պետք է ամբողջությամբ հիմնավորվի նախակլինիկական ամփոփագրում (գրանցման դոսյեի մոդուլ 2.4):

In vitro հետազոտությունները

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների կենսաբանական ակտիվության տարբերությունները հայտնաբերելու համար անհրաժեշտ է մի շարք բիոթեստերում (օրինակ՝ ընկալիչի հետ կապվելու ունակության հետազոտություն, պատրաստուկի հակավիրուսային, հակապրոլիֆերատիվ եւ իմունոմոդուլացնող ազդեցության ուսումնասիրություն) անցկացնել պատրաստուկների սպեցիֆիկ ակտիվության համեմատական գնահատում: Տվյալ ցուցանիշներից մի քանիսը կարող են ստացվել պատրաստուկների որակի գնահատման ընթացքում (ԻՖՆ- β -1 α պատրաստուկների համար՝ Միության դեղագրքի համապատասխան հոդված):

Նախակլինիկական հետազոտությունները կրում են համեմատական բնույթ, պետք է ունենան բավականաչափ զգայունություն՝ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների միջեւ պատասխանի տարբերությունները հայտնաբերելու համար եւ չպետք է գնահատեն լոկ պատասխանը՝ որպես այդպիսին:

Դրանք պետք է անցկացվեն այն պատրաստուկի բավարար թվով ներկայացուցչական սերիաների վրա, որը պլանավորվում է օգտագործել կլինիկական հետազոտություններում:

Ամենուր, որտեղ հնարավոր է, անալիտիկ մեթոդները պետք է ստանդարտացվեն եւ վալիդացվեն գործող նորմատիվ պահանջներին համապատասխան (օրինակ՝ բջիջների կուլտուրայում հակավիրուսային ազդեցության գնահատում՝ Միության դեղագրքի համաձայն):

In vivo հետազոտությունները

Որպես կանոն, կենդանիների վրա փորձարարական հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում:

Եթե որակի գնահատման եւ (կամ) կատարված in vitro բիոթեստերի (դեղաբանական հետազոտությունների) արդյունքներով կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների նմանությունը վերջնականապես պարզել չի հաջողվում, անհրաժեշտ է լրացուցիչ փորձարարական հետազոտությունների անցկացում:

In vivo հետազոտության ծրագիրը պետք է հատուկ մշակված լինի հայտնաբերված տարբերությունների գնահատման համար եւ կարող է իր մեջ ներառել դեղաբանական հատկությունների եւ (կամ) տոքսիկության ուսումնասիրություն՝ բազմակի ներմուծմամբ կենդանիների համապատասխան տեսակների վրա:

Կենդանիների համապատասխան տեսակների օգտագործմամբ հետագա հետազոտությունները հարկավոր է անցկացնել այն դեպքում, երբ ենթադրվում է, որ դրանք թույլ կտան ստանալ լրացուցիչ տեղեկություններ:

4.2. Կլինիկական հետազոտությունները

Կլինիկական համեմատական հետազոտություններն անցկացվում են փուլերով՝ սկսելով դեղակինետիկայի ու դեղադինամիկայի ուսումնասիրությամբ եւ շարունակելով արդյունավետության ու անվտանգության գնահատմամբ:

Դեղակինետիկայի հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղակինետիկ հատկությունների համեմատական ուսումնասիրությունն անցկացվում է խաչաձեւ հետազոտությունում պատրաստուկի ներմուծման յուրաքանչյուր եղանակի համար: Դեղակինետիկայի ուսումնասիրության համար օպտիմալ պոպուլյացիա են համարվում առողջ կամավորները: Պատրաստուկի դեղաչափը պետք է ընտրվի այնպես, որ «դեղաչափ-ազդեցություն» կորի վերընթաց գծային հատվածում հնարավոր լինի համեմատության անցկացումը: Եթե օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի վերաբերյալ ամբողջական տեղեկությունները բացակայում են, ապա նախընտրելի է ուսումնասիրել պատրաստուկի 1-ից ավելի դեղաչափ: Դեղակինետիկ հատկությունները գնահատելիս անհրաժեշտ է պատրաստուկի ներմուծման ընտրված ռեժիմի հիմնավորում՝ միանգամյա կամ բազմակի ներմուծում (օրինակ՝ շաբաթական 3 անգամ): Նախընտրելի է միանգամյա ներմուծման կիրառումը՝ պայմանով, որ դեղակինետիկայի գնահատման մեթոդները բավականաչափ զգայուն են ամբողջական դեղակինետիկ պրոֆիլը բնութագրելու համար: Չնայած նրան, որ ԻՖՆ-β-ն մի քանի անգամ ներմուծելուց հետո դեղակինետիկան ուսումնասիրելիս հակամարմինների արտադրում չի ենթադրվում, պատրաստուկի ներմուծման յուրաքանչյուր կուրսից առաջ եւ հետո անհրաժեշտ է հակամարմինների՝ ճշգրիտ դեղակինետիկ պրոֆիլի հետ ցանկացած հնարավոր անհամապատասխանության որոշում:

Թերապեւտիկ դեղաչափերով ԻՖՆ-β-ի ներմուծումից հետո շիճուկի մեջ դրա կոնցենտրացիան շատ ցածր է, եւ դրա չափումը տեխնիկապէս բարդ է: Հաշվի առնելով դա՝ կարելի է կիրառել բջիջների վրա միքսովիրուսների (MxA) նկատմամբ դիմադրողականության A սպիտակուցի որոշման մեթոդը, որը թույլ է տալիս արյան շիճուկի նմուշներում քանակապէս բնութագրել ԻՖՆ-β-ի կենսաբանական ակտիվությունը եւ իմունաֆերմենտային անալիզի մեթոդով ԻՖՆ- β -ի որոշումը: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հիմնավորել հետազոտության մեթոդի ընտրության ռացիոնալությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղակինետիկ հատկությունների համեմատական գնահատումն անցկացվում է AUC, Cmax եւ T_{1/2} կամ Cl/F ցուցանիշների հիման վրա: Համարժեքության սահմանը պետք է նախապէս որոշվի եւ համապատասխան կերպով հիմնավորվի՝ հատկապէս հաշվի առնելով համապատասխան դեղակինետիկ պարամետրերի բարձր փոփոխականությունը: Պլանավորելիս հետազոտության արձանագրության մեջ կարելի է ներառել հետազոտության անցկացման երկփուլ սխեմա՝ Միության շրջանակներում դեղապատրաստուկների կենսահամարժեքության հետազոտությունների անցկացման կանոններին համապատասխան՝ անալիզներից յուրաքանչյուրի համար նշանակալիության ճշգրտված մակարդակների օգտագործման պայմանով:

Դեղադինամիկայի հետազոտությունը

Օպտիմալ է համարվում դեղակինետիկայի համեմատական հետազոտությունների շրջանակներում դեղադինամիկայի գնահատումը: Ներկայումս սահմանված չէ այնպիսի կենսաբանական մարկեր, որը կապված է ցրված սկլերոզի ընթացքի վրա 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՝ «մատնահետքերի» վրա հիմնված մոտեցում): Ներկայումս I տիպի ինտերֆերոնների կենսաբանական ակտիվության առավել զգայուն մարկեր է միքսովիրուսների (MxA) նկատմամբ դիմադրողականության A սպիտակուցը, որը կարելի է գնահատել արյան մեջ ինչպես հենց սպիտակուցը, այնպես էլ դրա մՌՆԹ-ն: Տվյալ մարկերից բացի՝ ԻՖՆ-β-ի դեղադինամիկ հատկությունները բնութագրող ցուցանիշների շարքին է դասվում նեոպտերինը, որը թույլ է տալիս գնահատել «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածությունը, ինչպես նաև ԻՖՆ-β-ի դեղադինամիկայի գնահատման համար կարող են օգտագործվել շիճուկային 2',5'-օլիգոադենիլատսիտետազի ակտիվությունը, ինտերլեյկին-10-ի եւ ապոպտոզ ինդուցող TNF-նման լիգանդի (TRAIL) մակարդակը:

Ցրված սկլերոզի դեպքում դեմիելինացիայի օջախների մոնիթորինգի ինֆորմատիվ մեթոդ է մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան (MPT): MPT-ի ցուցանիշները կապված են կլինիկական հիվանդությունների հետ (օրինակ՝ գաղղինիում կուտակող T1 շրջանները վկայում են վնասման մասին, իսկ նոր կամ կրկնվող T2 շրջանները՝ վնասման օջախների կամ ռեցիդիվների ավելացման մասին):

Արդյունավետության հետազոտությունը

Կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է ցույց տալ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նման (միանման) արդյունավետությունը ռանդոմիզացված զուգահեռ, նախընտրելի՝ բավարար վիճակագրական հզորությամբ կրկնակի կույր կլինիկական հետազոտությունում: Եթե տեխնիկապես հնարավոր չէ կուրացում իրականացնել, ապա անհրաժեշտ է ձեռնարկել լրացուցիչ միջոցներ՝ արդյունքները գնահատելիս սխալ ստանալուց խուսափելու նպատակով: Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի ներմուծման եղանակը պետք է համապատասխանի օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ընդհանուր բնութագրում նշված եղանակին:

Ռեմիտացվող ընթացքով ցրված սկլերոզը մոդիֆիկացնող պատրաստուկի առաջնային արդյունավետության ընդունելի ցուցանիշը, հիվանդության ռեցիդիվների թիվը, որն օգտագործվել է ռեկոմբինանտ ԻՖՆ-β-1a պարունակող դեղապատրաստուկների բազային կլինիկական հետազոտություններում: Չնայած նրան, որ տվյալ ցուցանիշն առավել նախընտրելի է արդյունավետության գնահատման համար, այն անհրաժեշտ չէ կենսանմանության հետազոտության համատեքստում, քանի որ այդ հետազոտությունն ուղղված է կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների համադրելի կլինիկական ազդեցությունը ցույց տալուն, որը հետագայում թույլ կտա արտարկել օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի օգուտ-ռիսկ ցուցանիշը: Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար բավարար է օգտագործել ռեմիտացվող ընթացքով ցրված սկլերոզի ժամանակ առաջացած ախտահարումների [մագնիսառեզոնանսային տոմոգրաֆիան] (MPT) (տե՛ս դեղադինամիկայի հետազոտությունը): Ի լրումն դրան՝ այնպիսի կլինիկական ազդեցությունը, ինչպիսին ռեցիդիվների թիվը կամ առանց ռեցիդիվների պացիենտների տոկոսն է, անհրաժեշտ է օգտագործել որպես երկրորդային վերջնակետ՝ ի հաստատումն MPT արդյունքների:

Համարժեքության հետազոտության դիզայնը պետք է ապահովի դրա բավարար զգայունությունը, այսինքն՝ հետազոտության դիզայնի, մասնակիցների, տեղողության եւ MPT վերջնակետերի ընտրությունը պետք է հնարավոր դարձնի կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների տարբերությունների հայտնաբերումը, եթե այդպիսի տարբերություններ փաստացի առկա են: Հետազոտության դիզայնի մասով անալիզի զգայունությունը կարելի է ապացուցել 3 խմբերի, ներառյալ՝ պլացեբո խմբի մասնակցությամբ հետազոտության անցկացման միջոցով կարճ ժամանակահատվածում (օրինակ՝ 4 ամիս), որը, օգտագործելով MPT-ի վերջնակետը, բավարար կլինի՝ ցույց տալու պլացեբոյի նկատմամբ ինչպես կենսահամանման (կենսանման), այնպես էլ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների առավելությունը: Հետագայում պլացեբո ստացած պացիենտները պետք է բաշխվեն կենսահամանման (կենսանման) կամ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկ ստացող հիվանդների խմբերում:

Այլընտրանքային սխեման կարող է իր մեջ ներառել հետազոտություն 3 խմբերում, որի ընթացքում օգտագործվելու է օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկ (1 խումբ) եւ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկ՝ 2 դոզավորմամբ (2 խումբ): Ընդ որում, ենթադրվում է, որ MPT ցուցանիշների տարբերությունները եւ կլինիկական արդյունքները դիտարկվելու են 12 ամսվա ընթացքում: Եթե պատրաստուկի տարբեր դեղաչափեր օգտագործելիս MPT ցուցանիշներում տարբերություններ չնկատվեն, ապա ստացված արդյունքները կասկածի տակ կդնեն հետազոտության տվյալ դիզայնի զգայունությունը:

Անկախ ծրագրից՝ հետազոտության տեւողությունը պետք է լինի բավարար՝ MPT ցուցանիշներով եւ կլինիկական արդյունքներով արդյունավետության համեմատական գնահատում անցկացնելու համար, այսինքն՝ 12 ամսից ոչ պակաս:

Անհրաժեշտ է ընտրել պացիենտների առավել զգայուն պոպուլյացիա, որը թույլ կտա հայտնաբերել կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ հնարավոր տարբերությունները: Դրանք պետք է լինեն ըստ ռեցիդիվների հաճախականության եւ (կամ) MPT տվյալների ցուցանիշների պրոցեսի ակտիվությամբ, «կրկնվող-ռեմիտացվող ցրված սկլերոզ» հաստատված ախտորոշմամբ հիվանդների միասեռ ընտրանքները, որոնք թույլ կտան գնահատել MPT ցուցանիշների արագ փոփոխությունները:

MPT ցուցանիշների փոփոխություններն ընդունելի առաջնային վերջնակետեր են կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի համեմատման շրջանակներում, եթե դրանք հաստատվում են ռեցիդիվի հետ կապված կլինիկական արդյունքներով: Ստացված կլինիկորեն նշանակալի արդյունքների համար չի պահանջվում համարժեքության ֆորմալ փորձարկում. դրանք պետք է հաստատեն այն միտմանը համանման ազդեցության միտումը, որը նկատվում է MPT-ի միջոցով հայտնաբերված ցուցանիշների փոփոխության մեջ: Ընդ որում, հարկավոր է հստակ սահմանել եւ տարբերակել ռեցիդիվը կեղծ սրացումից:

Հետազոտության ընթացքում անհրաժեշտ է կրկնակի MPT հետազոտությունների անցկացում: Ընդ որում, անհրաժեշտ է ձեռնարկել չափումների բարձր որակ եւ առավելագույն հուսալիությունն ապահովելու համար բոլոր միջոցները: MPT արդյունքները պետք է կուրացվեն եւ գնահատվեն (մեկնաբանվեն) մեկ կենտրոնում (կենտրոնացած ձևով): Համակցված ունիկալ ակտիվ օջախները (սահմանվող որպես գադոլինիում կուտակող՝ նոր T1-կշռված օջախներ, եւ նոր (ավելացող) T2-կշռված օջախներ՝ առանց իրենց առանձին հաշվարկի) MPT-ի կիրառման դեպքում արդյունավետության առավել զգայուն չափանիշներ են համարվում եւ պետք է հաշվարկվեն բոլոր հետազոտությունների ժամանակ: Ընդ որում, կարող է պահանջվել մի շարք պատկերների (սկանագրամների) կումուլյատիվ գնահատում: Բավարար հիմնավորում ներկայացնելու դեպքում որպես առաջնային վերջնակետ թույլատրվում է օգտագործել MPT-ի այլ ցուցանիշներ:

MPT-ի առաջնային վերջնակետի համար համարժեքության սահմանները պետք է նախապես սահմանվեն եւ բավարար չափով հիմնավորվեն՝ պլացեբոյի հետ համեմատած օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների համար MPT-ի տվյալների հիման վրա, 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 ընթացքում անհրաժեշտ է անցկացնել զգայունության վերլուծություն: Հետազոտությունը կազմակերպելիս հարկավոր է հատուկ ուշադրություն դարձնել հետազոտությունից դուրս մնալու չափանիշներին, հետազոտությունից վաղաժամ դուրս մնացող պացիենտների պոտենցիալ 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 հաճախակի անցանկալի ռեակցիաների հետազոտության եւ այդպիսի ռեակցիաների համար մինչ պատրաստուկը շուկա բաց թողնելն անվտանգության մասով տվյալների բազայի ձեւավորման համար, սակայն հարմար չէ ավելի հազվադեպ անցանկալի ռեակցիաների համար, որոնք անհրաժեշտ է գնահատել պատրաստուկը շուկա բաց թողնելուց հետո:

Հաշվի առնելով այն, որ ԻՆՖ-β բոլոր պատրաստուկներն իմունոգեն են, կլինիկական հետազոտություն անցկացնելիս կատարվում 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 բնութագրերը եւ դրանց առաջացման հետեւանքներն աֆինության փոփոխության եւ (կամ) էպիտոպի փոփոխության արդյունքում ժամանակի ընթացքում կարող են փոխոխվել: Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի գրանցման համար անհրաժեշտ է ներկայացնել առնվազն 12 ամսվա ընթացքում անցկացվող՝ իմունոգենության ուսումնասիրության տվյալները: Իմունոգենության հետագա գնահատումն անցկացվում է հետգրանցումային ժամանակահատվածում՝ նվազագույնը 6 ամսվա ընթացքում: Բուժման ժամանակ հակամարմինների առաջացման դինամիկայի համադրելիությունը գնահատելու համար անհրաժեշտ է սահմանել նմուշառման ռազմավարությունը, որն իր մեջ ներառում է շիճուկի նմուշառումը հետազոտության սկզբում եւ կոնկրետ կանոնավոր ժամանակահատվածներում (օրինակ՝ ամեն ամիս՝ բուժման սկզբում (առաջին 3 ամսվա ընթացքում), իսկ հետո՝ յուրաքանչյուր 3 ամիսը մեկ):

Իմունոգենության գնահատման պարտադիր պայման է բոլոր հակամարմինների հայտնաբերման եւ բնութագրման համար գերզգայուն վալիդացված մեթոդիկաների կիրառումը (հակամարմինների դասի, ենթադասի եւ հատկությունների որոշում): Անհրաժեշտ է կիրառել որոշակի էպիտոպների (հակաճնային դետերմինանտ) սպեցիֆիկ քողարկում թույլ չտվող մոտեցումներ՝ կանխելու համար կեղծ բացասական արդյունքների ստացումը: Հիվանդի շիճուկի մեջ ԻՆՖ-β-ի նկատմամբ հակամարմիններ հայտնաբերելու դեպքում անհրաժեշտ է գնահատել տվյալ հակամարմինների չեզոքացնող ակտիվությունը եւ խաչաձեւ ռեակտիվությունը: Անհրաժեշտ է օգտագործել MxA սպիտակուցի նկատմամբ չեզոքացնող հակամարմինների առկայությունը որոշելու համար ստանդարտացված թեստ կամ այդ թեստի մասով վալիդացված՝ չեզոքացնող հակամարմինների որոշման մեթոդ:

Անհրաժեշտ է նկարագրել վերլուծության զգայունությունը որոշելու համար կիրառվող մոտեցումը (օրինակ՝ տարբեր սահմաններ կիրառելիս), ընդ որում, տիտրերի տվյալ որոշումները պետք է ներկայացվեն յուրաքանչյուր ժամանակահատվածի եւ հիվանդների յուրաքանչյուր հետազոտվող խմբի համար: Բացի այդ, նախապես սահմանված չափանիշների հիման վրա հիվանդները պետք է բաժանվեն խմբերի՝ կախված իմունային ռեակցիայի առաջացման ժամանակից: Օրինակ՝ ըստ չեզոքացնող հակամարմինների մակարդակի եւ հատկությունների՝ հիվանդները կարող են բաժանվել «բացասական» (նախապես որոշված ցածր եւ բարձր նոսրացումներին կամ տիտրերին համապատասխան՝ բուժում անցկացնելուց հետո բոլոր նմուշների բացասական պատասխան) եւ «դրական» խմբերի, որոնք կարող են բաժանվել «տրանզիտոր-դրական» (բուժումն անցկացնելուց հետո դրական 1 կամ ավելի փորձանմուշներ դրական են, ուղեկցվում են բացասական փորձանմուշներով՝ նմուշառման բոլոր հետագա կամ առնվազն 2 կետում) կամ «մշտապես դրական» խմբերի (բուժումից հետո 2 կամ ավելի փորձանմուշ մշտապես դրական են): MPT-ով ակտիվությունը եւ կլինիկական ռեցիդիվները պետք է լինեն համեմատելի այդ կատեգորիաների միջեւ ինչպես կենսահամաման (կենսաման), այնպես էլ օրիգինալ (ռեֆերենտ)

պատրաստուկների համար: Կլինիկական արդյունքների վրա չեզոքացնող հակամարմինների ազդեցությունը կարելի է որոշել միայն 12 ամիս տևած թերապիայից հետո, այդ իսկ պատճառով այն անհրաժեշտ է գնահատել նաև պատրաստուկի գրանցումից հետո՝ ռիսկերի կառավարման պլանի շրջանակներում:

Ենթադրվում է, որ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների իմունային պատասխանները կլինեն նման (նույնանման) հակամարմինների առաջացման հաճախականությամբ եւ տիտրերի մակարդակով (չեզոքացնող կամ չչեզոքացնող) ու արդյունավետության վրա դրանց ազդեցությամբ: Չնայած նրան, որ պատրաստուկների արդյունավետության վրա կապող (չչեզոքացնող) հակամարմինների ազդեցությունը մինչև վերջ հայտնի չէ, կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկ (օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի վերաբերյալ) ներմուծելիս տվյալ հակամարմինների առաջացման բարձր հաճախականությունը թույլ չի տալիս մշակվող պատրաստուկը դիտարկել որպես կենսահամանման (կենսանման): Օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի հետ համեմատած՝ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի ավելի ցածր իմունոգենության հայտնաբերումն 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, դեղակլինետիկայի, դեղադինամիկայի եւ անվտանգության ուսումնասիրություն) հաստատում են կենսանմանությունը:

4.3. Դեղագոծությունը

Պատրաստուկը գրանցելիս գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում անհրաժեշտ է ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլան՝ Բժշկական նպատակներով կիրառման

համար նախատեսված դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններին ու դեղագոյնության պատշաճ գործունեության համապատասխան, որում պետք է ներկայացվեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի օգտագործման հետ կապված, հայտնաբերված ու պոտենցիալ ռիսկերը եւ դրա համար հաստատված ցուցումների դեպքում՝ անվտանգությունը՝ հիմնվելով արտարկման վրա: Ռիսկերի կառավարման պլանում պետք է գնահատվեն հազվադեպ դեպքեր (աուտոդիմունային խանգարումներ, անցանկալի ռեակցիաներ եւ հատկապես այնպիսիք, ինչպիսիք հեպատոտոքսիկությունը եւ դեպրեսիան են, անցանկալի իմունոգենության պոտենցիալ ազդեցություններ եւ բացակայող կարելուր տվյալներ, օրինակ՝ անվտանգությունը հղիության ժամանակ (ԻՆՖ-β պատրաստուկների համար հղիության ժամանակ կիրառման առանձնահատկությունների ցուցումը պարտադիր է): Այդ դեպքերը կարելի է կառավարել ռուտինային դեղագոյնության միջոցով՝ հաստատված նախագրանցումային հետազոտությունների ընդլայնմամբ (հատկապես իմունոգենության հետ կապված, ինչպես նշվել է նախկինում), հատուկ օբսերվացիոն հետազոտությամբ կամ առկա գրանցամատյանում ներառմամբ:

4.4. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը

Հաստատված կրկնվող-ռեցեսիվ ընթացքով ցրված սկլերոզի բուժման ժամանակ ստացված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար նշված այլ ցուցումների վրա կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի կլինիկական արդյունավետության եւ անվտանգության 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 գլուխը լրացնում է սույն կանոնների 15.2-րդ գլուխը եւ սահմանում է սոմատոտրոպին պարունակող եւ շուկայում արդեն ներկայացված՝ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկին որպես կենսահամանման (կենսանման) հայտագրված դեղապատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար նախակլինիկական եւ կլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը ներկայացվող պահանջները:

Նախակլինիկական հետազոտությունների անցկացմանը նվիրված բաժնում ներկայացված են պատրաստուկների դեղատոքսիկոլոգիական հատկությունների գնահատման համար առաջարկությունները: Կլինիկական հետազոտություններին նվիրված բաժինը պարունակում է երկու պատրաստուկների դեղադինամիկ, դեղակինետիկ հատկությունների նմանությունը (միանմանությունը), արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը ցույց տալու համար ցուցումներ եւ ռիսկերի կառավարման պլան: Ներկայացված են նաեւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար հաստատված այլ ցուցումների վրա կլինիկական տվյալների արտարկման համար չափանիշները:

Շուկայում արդեն ներկայացված դեղապատրաստուկին որպես նմանատիպ հայտագրված՝ մարդու աճի նոր ռեկոմբինանտ հորմոնի (սոմատոտրոպինի) գրանցման դույնն պետք է պարունակի դիտարկվող նոր պատրաստուկի՝ Միությունում արդեն գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի հետ համադրելիության ապացույցները:

Սոմատոտրոպինն արտադրվում է հիպոֆիզի առաջնային բիլթի բջիջներով եւ ամինաթթվային չգլիկոզիլացված շղթա է, որը բաղկացած է 191 ամինաթթվից՝

22 կԴա մոլեկուլային զանգվածով: Կլինիկական պրակտիկայում կիրառվում է մարդու աճի ռեկոմբինանտ հորմոնը (ռկԱՀ), որն ունի էնդոգենի հետ նույնանման ամինոթթվային հաջորդականություն եւ արտադրվում է ռեկոմբինանտ ԴՆԹ տեխնոլոգիայի կիրառմամբ՝ E. coli բջիջներում, խմորասնկերում կամ կաթնասունների բջիջներում էքսպրեսվող համակարգում: Սոմատոտրոպինի կառուցվածքը եւ կենսաբանական ակտիվությունը բնութագրելու համար մատչելի են համապատասխան ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներ: Մի շարք մեթոդիկաներ եւ կենսաբանական թեստեր անհրաժեշտ է օգտագործել ակտիվ դեղագործական բաղադրամասի եւ այնպիսի հարակից խառնուկների բնութագրման համար, ինչպիսիք դեզամինացված եւ օքսիդացված ձևերն ու ագրեգատներն են:

Սոմատոտրոպինն օժտված է ուժեղ անաբոլիկ, լիպոլիտիկ եւ կոնտրինսուլյար (սուր ինսուլինանման ակտիվություն) ազդեցությամբ: Այդ ազդեցությունները պայմանավորված են ինչպես ընկալիչների հետ անմիջական փոխներգործությամբ (օրինակ՝ ադիպոցիտների եւ հեպատոցիտների վրա), այնպես էլ անուղղակիորեն՝ խթանման արդյունքում աճի ինսուլինանման գործոններով (առավելապես ԻՖՌ-1): Որպես ազդող նյութ՝ սոմատոտրոպիններ պարունակող պատրաստուկներն օգտագործվում են կլինիկական պրակտիկայում նորմալ աճի խթանման եւ (կամ) սոմատոտրոպինի պակասուրդով եւ որոշ վիճակներում՝ առանց սոմատոտրոպինի պակասուրդի հիվանդների մոտ՝ մարմնի ձեւավորման համար: Համարվում է, որ մարդու աճի ռեկոմբինանտ հորմոնը կիրառելիս ներկայումս հաստատված բոլոր ցուցումների դեպքում այն փոխներգործում է միեւնույն ընկալիչների հետ:

ՄԱՌՀ պատրաստուկները դեղաչափերի լայն ընդգրկույթով օգտագործվում են երեխաների՝ իրենց աճման շրջանում բուժման համար, միեւնույն ժամանակ մեծահասակ հիվանդներն ավելի զգայուն են պատրաստուկի կողմնակի ազդեցությունների նկատմամբ:

Նկարագրված են, ի պատասխան ՄԱՌՀ-ի ներմուծման, հակամարմինների, այդ թվում՝ շատ հազվադեպ չեզոքացնող հակամարմինների արտադրման դեպքերը: Դա հիմնականում կապված է եղել կիրառվող պատրաստուկների մաքրության եւ կայունության հետ: ՄԱՌՀ պատրաստուկները ներմուծվում են ենթամաշկային եղանակով, հիվանդների վիճակի առանձնահատկությունների հետ կապված իմունային պատասխանի առաջացման ռիսկի հնարավոր գործոնները հայտնի չեն:

2. Կիրառության ոլորտը

Կոնկրետ պատրաստուկին նվիրված սույն գլխում ընդգրկված են ՄԱՌՀ պարունակող 2 դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատմանը ներկայացվող նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջներ:

3. Կապը մյուս գլուխների հետ

Սույն կանոնների 15-15.2 գլուխներում ընդգրկված են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման մասով ընդհանուր ցուցումներ:

4. Փաստաթղթի հիմնական տեքստը

4.1. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Մինչ կլինիկական հետազոտություններ անցկացնելն անհրաժեշտ է անցկացնել համեմատական նախակլինիկական հետազոտություններ: Նախակլինիկական հետազոտությունների հիմնական նպատակն աճի հորմոնի կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղատոքսիկոլոգիական բնութագրերի հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերումն է, այլ ոչ թե արդյունքների ուսումնասիրությունը՝ որպես

այդպիսին: Հետազոտության մեթոդի նկատմամբ մոտեցման ընտրությունը պետք է ամբողջովին հիմնավորվի նախակլինիկական ամփոփագրում (գրանցման դոսյեի մոդուլ 2.4):

Դեղադինամիկայի 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) գնահատման) անցկացման արդյունքում ստացված տվյալներ, որոնցից շատերը կարող են ստացվել պատրաստուկների որակի ուսումնասիրության ընթացքում:

In vivo հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղադինամիկ հատկությունների in vivo համեմատական հետազոտություններն անցկացվում են փորձարարական մոդելների օգտագործմամբ (կրծողների վրա): Օրինակ, վերլուծվում է հիպոֆիզազերծված ոչ սեռահասուն առնետների մոտ մարմնի զանգվածի ավելացման եւ (կամ) մեծ ոլոքի աճի դինամիկան: Այդպիսի տվյալները կարող են ստացվել պատրաստուկների որակի գնահատման հետ կապված թեստերի կատարման ընթացքում:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները պետք է իրենց մեջ ներառեն կենդանիների (օրինակ՝ առնետների) համապատասխան տեսակների օգտագործմամբ՝ բազմակի ներմուծմամբ 1 դեղաչափի առնվազն մեկ՝ 4 շաբաթից ոչ պակաս տևողությամբ համեմատական հետազոտություն: Հետազոտությունների անցկացման ընթացքում կատարվում են պատրաստուկի տոքսիկոլիներտիկայի համապատասխան չափումներ, անհրաժեշտ է առանձնահատուկ ուշադրություն դարձնել պատրաստուկի նկատմամբ իմունային պատասխանի ուսումնասիրությանը:

Անհրաժեշտ է ներկայացնել առնվազն 1 տեսակի կենդանիների մոտ տեղային տանելիության ուսումնասիրության մասով տվյալներ: Եթե հնարավոր է, տվյալ հետազոտությունները կարող են անցկացվել պատրաստուկը բազմակի ներմուծելիս տոքսիկոլոգիական գնահատման ընթացքում:

Դեղաբանական անվտանգության, վերարտադրողական տոքսիկոլոգիան, մուտագենության եւ քաղցկեղածնության ուսումնասիրությունը չի մտնում որպես ՄԱՌՀ ակտիվ դեղագործական բաղադրամաս ՄԱՌՀ պարունակող նմանատիպ կենսաբանական դեղապատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտություններին ներկայացվող ստանդարտ պահանջների ցանկի մեջ:

4.2. Կլինիկական հետազոտությունները

Դեղակլինետիկայի հետազոտությունը

ՄԱՌՀ-ի դեղակլինետիկ հատկությունների համեմատական գնահատումն անցկացվում է ենթամաշկային ներմուծման դեպքում կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների մեկ խաչաձեւ հետազոտությունում: Հետազոտության մեջ կարելի է ներգրավել առողջ կամավորների, սակայն դրա հետ մեկտեղ հարկավոր է դիտարկել աճի էնդոգեն հորմոնի արտադրման ճնշման անհրաժեշտությունն այնպիսի պատրաստուկներով, ինչպիսիք սոմատոստատինի անալոգներն են:

Այն առաջնային ցուցանիշների շարքին, որոնց հիման վրա անցկացվում է պատրաստուկների դեղակինետիկ հատկությունների բնութագրումը, դասվում է AUC-ը, դեղակինետիկայի երկրորդային ցուցանիշներն են C_{max} -ը և $T^{1/2}$ -ը: Համադրելիության սահմանները նույնպես պետք է նախապես որոշվեն և պատշաճ կերպով հիմնավորվեն:

Դեղադինամիկայի հետազոտությունը

Պատրաստուկի դեղադինամիկ հատկությունների ուսումնասիրությունը նախընտրելի է անցկացնել դեղակինետիկայի հետազոտության շրջանակներում: Դրա համար անհրաժեշտ է դեղաչափն ընտրել այնպես, որ այն համապատասխանի «դեղաչափ-ադոզոցություն» կորի գծային վերընթաց հատվածին: Կենսահամանման (կենսանման) և օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղադինամիկ հատկությունների համեմատական գնահատման համար առավել հարմար մարկեր է ԱԻԳ-1-ը: Բացի այդ, դեղադինամիկայի գնահատման համար կարող են օգտագործվել նաև այլ մարկերներ, օրինակ՝ աճի ինսուլինանման գործոնը կապոդ սպիտակուցը (ԱԻԳBP-3): Պետք է հաշվի առնել, որ շիճուկում ԱԻԳ-1-ի մակարդակի և դրանով ինդուցվող մարմնի աճի միջև հստակ կապի բացակայության արդյունքում ԱԻԳ-1 չի կարող կլինիկական հետազոտություններում որպես սոմատոտրոպինի արդյունավետության սուրոգատ մարկեր օգտագործվել:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) և օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության համեմատական ուսումնասիրությունը պետք է ցույց տրվի բավարար վիճակագրական հզորությամբ առնվազն մեկ ռանդոմիզացված զուգահեռ հետազոտության միջոցով: Համակարգային սխալները բացառելու համար արդյունավետության հետազոտությունը պետք է լինի կրկնակի

կույր: Եթե դա հնարավոր չէ, փակել անհրաժեշտ է կլինիկական արդյունավետության պարամետրերի չափման համար պատասխանատու անձի մատչումը փորձարկվողների՝ ըստ խմբերի բաշխման վերաբերյալ տվյալներին:

ՄԱՌՀ-ով բուժման նկատմամբ զգայունությունն ավելի բարձր է աճի հորմոնի դեֆիցիտ ունեցող հիվանդների շրջանում, քան այն հիվանդների շրջանում, որոնց մոտ բացակայում է աճի հորմոնի դեֆիցիտը: Արդյունավետության գնահատման օպտիմալ եւ լավ ուսումնասիրված մոդել է համարվում աճի հորմոնի դեֆիցիտ ունեցող երեխաների պոպուլյացիան, որոնք նախկինում նման բուժում չեն ստացել, քանի որ այդպիսի մոտեցումը կապահովի զգայուն եւ լավ ուսումնասիրված մոդելի կիրառումը: Տվյալների մեկնաբանման հարցում դժվարությունները բացառելու համար, կապված պուբերտատ տարիքում ակտիվ աճի եւ պատրաստուկի ազդեցությամբ պայմանավորված աճի հետ, հետազոտության մեջ անհրաժեշտ է ընդգրկել նախապուբերտատ տարիքի երեխաների: Դա կատարվում է հետազոտությունում ընդգրկելիս տարիքի սահմանափակմամբ (ըստ օրացուցային կամ ոսկրային տարիքի): Կարելի է, որ հետազոտության խմբերը, ըստ սկզբնական բնութագրերի, լինեն միատարր, քանի որ դա ազդելու է հետազոտության զգայունության եւ վերջնակետերի ճշգրտության վրա:

Արդյունավետության հետազոտությունների առաջնային վերջնակետն է աճի արագության դինամիկան (փոփոխությունը) կամ որոշակի ժամանակատվածում աճի սկզբնական մակարդակի հետ համեմատած աճի ստանդարտ արագության դինամիկայից շեղումները: Որպես երկրորդային վերջնակետ առաջարկվում է ստանդարտ աճից հետ մնալու ցուցանիշը: Անհրաժեշտ է ուղղում կատարել այն գործոնների մասով, որոնց ազդեցությունն աճի վրա սոմատոտրոպինով բուժվելու դեպքում արդեն իսկ հայտնի է:

Համեմատական հետազոտություններ անցկացնելիս անհրաժեշտ է հետազոտության յուրաքանչյուր ժամանակային կետում առնվազն երեք անգամ կատարել աճի չափում եւ հաշվարկել միջինացված տվյալները: Աճի չափումներ կատարելիս խորհուրդ է տրվում ստուգված չափիչ սարքերի օգտագործում,

ստանդարտ մեթոդիկաների կիրառում, չափումների կատարում օրվա նույն ժամին եւ նախընտրելի է՝ նույն հետազոտողի կողմից: Սա թույլ է տալիս կրճատել չափման սխալների թիվը եւ փոփոխականությունը:

Հավաստի արդյունքներ ստանալու համար կարելու է կատարել աճի չափում մինչ հետազոտությունը եւ հետազոտության ընթացքում, 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 սխալների առաջացման հավանականությունը, այդ իսկ պատճառով համեմատման փուլի առաջարկվող տեւողությունը կազմում է 6-ից 12 ամիս:

Տվյալների նախնական մշակման ժամանակ աճի տեմպերի հաշվարկը պետք է իրականացվի՝ հաշվի առնելով առնվազն 6 ամսվա եւ առավելագույնը 18 ամսվա ընթացքում ստացված տվյալները: Համադրելիության պարամետրերի ընդգրկույթը պետք է սահմանվի եւ նախօրոք ամբողջությամբ հիմնավորվի՝ գլխավորապես հետազոտության ճշգրտությունն ապահովող կլինիկական ցուցանիշների հիման վրա:

4.3. Անվտանգության հետազոտությունը

Արդյունավետության հետազոտությունների ընթացքում պացիենտներին հետեւելու արդյունքում ստացված տվյալները սովորաբար բավարար են՝ անվտանգության մասով համապատասխան 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 բավականաչափ սպեցիֆիկությամբ եւ զգայունությամբ օժտված վալիդացված մեթոդների կիրառմամբ:

Բացի այդ, անվտանգության կլինիկական ուսումնասիրությունն իր մեջ ներառում է ԱԻԳ-1-ի, ԱԻԳBP-3-ի պարունակության հսկողությունը, սոված վիճակում արյան մեջ ինսուլինի եւ գլյուկոզայի պարունակության որոշումը:

4.4. Դեղագոցնության պլանը

Պատրաստուկը գրանցելիս անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանը՝ Բժշկական նպատակներով կիրառման համար նախատեսված դեղամիջոցների գրանցման եւ փորձաքննության կանոններին ու դեղագոցնության պատշաճ գործունեությանը համապատասխան: Ընդ որում, անհրաժեշտ է հաշվի առնել պատրաստուկի մշակման ընթացում որոշված 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

Աճի հորմոնի դեֆիցիտով երեխաների պոպուլյացիայում անցկացված հետազոտությունների արդյունքում ստացված՝ արդյունավետության եւ անվտանգության հետազոտությունների արդյունքները կարող են արտարկվել օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար նշված ցուցումների վրա՝ հայտատուի կողմից պատշաճ կերպով հիմնավորման 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 երկու ռեկոմբինանտ 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 հորմոն պարունակող երկու պատրաստուկների դեղադինամիկ, դեղակինետիկ հատկությունների նմանությունը (միանմանությունը), արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը ցուցադրելու, ինչպես նաեւ ռիսկերի կառավարման սպեցիֆիկ միջոցների մասով ցուցումներ: Ներկայացված են օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի համար հաստատված մյուս ցուցումների վրա կլինիկական տվյալների արտարկման չափորոշիչները:

2. Ներածություն

ՖԽՄՌՀ-ն որպես ակտիվ նյութ պարունակող՝ կրկին մշակված եւ անդամ պետություններում գրանցված օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկի գրանցման համար ներկայացվող կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկի գրանցման դոսյեում որպես ռեֆերենտ պետք է ներառվեն նշված պատրաստուկների նմանության (միանմանության) ապացույցները հիմնավորող նյութեր:

Ֆոլիկուլ խթանող հորմոնը (ՖԽՀ) արտազատվում է հիպոֆիզի առաջնային բիլթից եւ առանցքային դեր է կատարում կանանց ու տղամարդկանց վերարտադրողական ֆունկցիաների կարգավորման մեջ: ՖԽՀ-ն հետերոգեն դիմերային գլիկոպրոտեինային հորմոն է, որը բաղկացած է երկու՝ իրար կապված ենթամիավորներից: 92 ամինաթթվից բաղկացած ալֆա ենթամիավորը նման է գլիկոպրոտեինային կառուցվածք ունեցող այլ հորմոնների ենթամիավորներին, իսկ 111 ամինաթթվից բաղկացած բետա ենթամիավորը սպեցիֆիկ է միայն ՖԽՀ-ի համար: Երկու ենթամիավորներն էլ պարունակում են օլիգոսախարիդային կառուցվածքներ: Ածխաջրային շղթաների կառուցվածքից եւ քանակությունից կախված՝ առանձնացնում են ՖԽՀ-ի մի քանի իզոմերներ՝ սիալաթթուների մնացորդների տարբեր պարունակությամբ: Սիալաթթուների բարձր պարունակությամբ իզոմերներն ունեն կիսադուրսբերման ավելի երկար ժամանակահատված: Սպիտակուցի բնութագրերի նկարագրման համար գոյություն ունեն ֆիզիկաքիմիական եւ կենսաբանական մեթոդներ:

Ֆոլիկուլ խթանող՝ մարդու ռեկոմբինանտ հորմոնը (ՖԽՄՌՀ) օգտագործվում է կանանց մոտ վերարտադրողական ֆունկցիաների խանգարման դեպքում ձվարանների ֆոլիկուլների աճը եւ զարգացումը խթանելու եւ տղամարդկանց մոտ սպերմատոգենեզը խթանելու եւ պահպանելու համար: Պատրաստուկը ներարկվում է ենթամաշկային կամ միջմկանային եղանակով:

ՖԽՄՌՀ-ի ընդունման ամենահաճախ հանդիպող կողմնակի ազդեցությունը ձվարանների գերխթանման համախտանիշի (OHSS) առաջացումն է: Կյանքի համար վտանգ ներկայացնող այս վիճակը բնութագրվում է ծանր ասցիտների առաջացմամբ, արյունախտացումով, բարձր մակարդամբ, էլեկտրոլիտային բալանսի խախտմամբ եւ ձվարանների հիպերտրոֆիայով: Խթանված ֆոլիկուլների մեծ քանակությունը եւ հասունացած ֆոլիկուլներից արտազատվող էստրադիոլի բարձր կոնցենտրացիաները ձվարանների գերխթանման համախտանիշի առաջացման համար ռիսկի գործոններ են:

ՖԽՄՌՀ պատրաստուկներն ունեն ցածր իմունոգենություն. մինչ օրս, ի պատասխան ՖԽՄՌՀ-ի ներարկման, չկա չեզոքացնող հակամարմինների արտադրման մասին որեւէ հայտարարություն: ՖԽՄՌՀ պատրաստուկները թերապեւտիկ նպատակներով կիրառելիս ավերգիկ ռեակցիաներ նկատվել են դեպքերի 0,2 տոկոսի դեպքում եւ 10000-ից՝ 1-ից պակաս պացիենտի մոտ՝ ՖԽՄՌՀ գրանցված 2 տարբեր պատրաստուկների ներարկման դեպքում: Տեղային ռեակցիաներ առավել հաճախ են նկատվել (3 տոկոսի մոտ եւ ՖԽՄՌՀ երկու տարբեր պատրաստուկներ ընդունած տասը պացիենտներից ավելի քան մեկի մոտ):

3. Կիրառման ոլորտը

Կոնկրետ պատրաստուկին նվիրված սույն գլուխը պարունակում է ՖԽՄՌՀ պարունակող երկու դեղապատրաստուկների կենսահամանմանության (կենսանմանության) հաստատման մասով նախակլինիկական եւ կլինիկական պահանջներ:

4. Կապն այլ գլուխների հետ

15-15.2 գլուխները պարունակում են կենսահամանման (կենսանման) դեղապատրաստուկների մշակման մասով ընդհանուր ցուցումներ:

5. Նախակլինիկական հետազոտությունները

Նախակլինիկական հետազոտությունները պետք է լինեն համեմատական եւ անցկացվեն նախքան կլինիկական հետազոտություններն սկսելը: Նախակլինիկական հետազոտությունների հիմնական նպատակը կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղատոքսիկոլոգիական բնութագրերի հնարավոր տարբերությունների հայտնաբերումն է, այլ ոչ թե պատրաստուկի ներմուծման նկատմամբ ռեակցիայի գնահատումը՝ որպես այդպիսին: Ընդ որում,

մոտեցման (անցկացման ծրագիրը եւ հետազոտությունների ծավալը) ընտրությունը պետք է ամբողջովին հիմնավորվի նախակլինիկական ամփոփագրում (գրանցման դոսյեի մոդուլ 2.4):

Դեղադինամիկայի հետազոտությունները

In vitro հետազոտությունը

In vitro համեմատական հետազոտություններն անցկացվում են ըստ ընկալիչի հետ կապվելու եւ կենսահամանման (կենսանման) ու օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ ակտիվացում առաջացնելու ունակության դեղադինամիկ հատկությունների հնարավոր տարբերությունները հայտնաբերելու համար: Նշված հետազոտությունները կարող են անցկացվել պատրաստուկի որակի ցուցանիշները բնութագրելիս կենսաբանական (սպեցիֆիկ) ակտիվության ուսումնասիրության շրջանակներում: Այս նպատակի իրագործման համար գոյություն ունի երկու հիմնական մոտեցում: Առաջին մոտեցման դեպքում որպես թիրախ-բջջի օգտագործվում են հատիկավոր բջջիները կամ Մերտոլի բջջիները: Երկրորդ մոտեցման դեպքում ստեղծվում է մշտապես կուլտիվացվող բջջային գիծ (օրինակ՝ CHO-ի հիման վրա), որը ՖԽՄՌՀ-ի նկատմամբ ունի կայուն տրանսֆեկցված կայուն ընկալիչներ: Առաջին մոտեցման առավելությունը կայանում է նրանում, որ ընկալիչի հետ ՖԽՄՌՀ-ի փոխազդեցության ուսումնասիրությունն իրականացվում է բնականին առավելագույնս մոտեցված պայմաններում, իսկ այդ մոտեցման թերությունը թեստ-համակարգի սահմանափակ թվով բջջիներն են, ինչը սահմանափակում է ՖԽՄՌՀ պատրաստուկների տարբեր նոսրացումների օգտագործման եւ կրկնությունների թիվը, որոնք անհրաժեշտ են «կոնցենտրացիա-պատասխան» հարաբերակցության գնահատման հավաստի արդյունքների ստացման համար:

Երկրորդ մոտեցումը թույլ է տալիս հետազոտության համար մեծ քանակությամբ նյութեր ստանալ, սակայն կախված է ստացված արհեստական բջջային կառուցվածքից (տրանսֆեկցված բջջիներից): Անհրաժեշտ է ցույց տալ

հնարավոր տարբերությունների համադրությունն ստուգելու եւ դրանք հայտնաբերելու համար օգտագործված բիոթեստի համապատասխան զգայունությունը: Փորձերը պետք է կատարվեն յուրաքանչյուր կորի համար բավարար թվով նոսրացումներով՝ «կոնցենտրացիա-պատասխան» փոխկապակցվածության հարաբերակցության ամբողջական բնութագրման համար:

In vitro հետազոտություններում անհրաժեշտ է ցույց տալ ընկալիչի հետ կապվելու ունակությունը, ներառյալ՝ ներառման-բացառման կինետիկան, ինչպես նաեւ ընկալիչների ակտիվացման, այսինքն՝ պլազմինոգենի ակտիվատորի արտադրման (միայն առաջնային հատիկավոր բջիջների հիման վրա կատարվող դասական հետազոտությունում) կամ ներբջջային ցիկլիկ ադենոզինմիաֆոսֆատի կուտակման գնահատման արդյունքները: Հնարավոր են այլ վերջնակետեր (օրինակ՝ զեկուցող գենի ակտիվացումը):

Գրանցման դոսյեում պետք է ներկայացվեն կապման հետազոտությունները, այդ թվում՝ ներառման-բացառման կինետիկան, ինչպես նաեւ ընկալիչի ակտիվացման, այսինքն՝ պլազմինոգենի ակտիվատորի արտադրման (միայն առաջնային հատիկավոր բջիջների հիման վրա կատարվող դասական հետազոտությունում) կամ ներբջջային ցիկլիկ ադենոզինմիաֆոսֆատի կուտակման գնահատման արդյունքները: Հայտատուն իրավունք ունի ընտրելու այլ վերջնակետեր (օրինակ՝ զեկուցող գենի ակտիվացումը): Հայտատուն պետք է ընտրված մոտեցումը հիմնավորի գրանցման դոսյեում:

In vivo հետազոտությունը

Ֆոլիկուլ խթանող ռեկոմբինանտ հորմոնը բարձր գլիկոզիլացված սպիտակուց է, եւ in vitro պայմաններում հետազոտությունները չեն կարող ամբողջական ձեւով արտացոլել պատրաստուկի հատկությունները, որոնք դրսևորվում են բնական պայմաններում: Այսպիսով, կենսահամաման (կենսանման) ՖԽՄՌՀ-ի եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի միջեւ

ցանկացած հնարավոր տարբերություն որակելու համար անհրաժեշտ է դիտարկել լրացուցիչ *in vivo* համեմատական հետազոտություններ անցկացնելու անհրաժեշտությունը:

Ներկայումս ՖԽՄՌՀ պատրաստուկների ակտիվությունը գնահատվում է ըստ միջազգային ստանդարտի անցկացվող ստուգաճշտման մեթոդով (կամ ըստ միջազգային ստանդարտի նկատմամբ ստուգաճշտված ներքին ռեֆերենտ ստանդարտի, Ստիլման-Պոլեի մեթոդ): Քանի որ այդ եղանակով կարող է գնահատվել ինչպես կենսահամանման (կենսանման), այնպես էլ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի ակտիվության աստիճանը, անցկացվող տարբեր անալիզների թիվը կարող է կրճատվել այնպիսի հետազոտության մշակման միջոցով, որում միաժամանակ կանցկացվեն կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) դեղապատրաստուկների համեմատություն եւ ռեֆերենտ ստանդարտի նկատմամբ դրանց ստուգաճշտում: Դա թույլ կտա նվազեցնել անալիզի փոփոխականությունը եւ առավել տնտեսող է ռեագենտների ծախսման ու լաբորատոր կենդանիների մասով: Ստիլման-Պոլեի մեթոդի օգնությամբ հնարավոր է որոշել կենսաբանական ակտիվությունը, սակայն այն թույլ չի տալիս հայտնաբերել կենսաբանական (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ ակտիվության աստիճանների փոքր տարբերությունները: Անվտանգության վերջնակետերի (օրինակ՝ մարմնի զանգվածի եւ տեղային տանելիության) գնահատումը կարող է ներառվել դեղադինամիկ հատկությունների *in vivo* հետազոտությունների շրջանակում:

Անհրաժեշտ է հիմնավորել բնական հյուսվածքային միջավայրում ՖԽՀ-ի պլեյոտրոպ ազդեցությունների համեմատման համար տարբեր մեթոդների կիրառումը (օրինակ՝ *ex vivo* հետազոտություններ՝ ամբողջական ֆոլիկուլների կուլտուրայի կամ առաջնային գրանուլեմայի բջիջների կուլտուրայի օգտագործմամբ): Այսպիսի մոտեցումը հետագայում թույլ կտա կրճատել անհրաժեշտ լաբորատոր կենդանիների քանակը, խուսափել կենդանիների օգտագործմամբ ստացված արդյունքների փոփոխականությունից եւ հնարավորություն կտա գնահատելու շատ դեղադինամիկ ցուցանիշներ:

Տոքսիկոլոգիական հետազոտությունները

Դեղաչափերի բազմակի ներմուծման դեպքում տոքսիկոլոգիայի սպեցիֆիկ հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում: Առանձին դեպքերում, օրինակ, եթե պատրաստուկում օգտագործվում է նոր օժանդակ նյութ կամ վասուտոմնասիված նյութ, պետք է դիտարկել տոքսիկոլոգիայի լրացուցիչ հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը:

Կենսահամանման (կենսանման) ՏԽՄՌՀ պատրաստուկների նախակլինիկական հետազոտություններ անցկացնելիս դեղաբանական անվտանգության եւ վերարտադրողական տոքսիկոլոգիայի հետազոտություններ չեն պահանջվում: Տեղային տանելիության գնահատում սովորաբար չի պահանջվում: Սակայն, եթե պատրաստուկի բաղադրության մեջ ներառված են օժանդակ նյութեր, որոնք լավ ուսումնասիրված չեն, եւ որոնց համար ներմուծման ենթադրյալ եղանակով կիրառման փորձը շատ փոքր է կամ բացակայում է, անհրաժեշտ է տեղային տանելիության գնահատում: Տվյալ իրավիճակում տեղային տանելիության գնահատումը կարելի է անցկացնել որպես այլ *in vivo* հետազոտությունների մի մաս:

6. Կլինիկական հետազոտությունը

Դեղակլինետիկայի հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղակլինետիկ հատկությունների գնահատումն անցկացվում է իզական սեռի առողջ կամավորներին պատրաստուկների մեկ դեղաչափի ենթամաշկային եղանակով ներմուծմամբ, համեմատական խաչաձեւ մեկ հետազոտության միջոցով: 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 անջատող հորմոնի ազոնիստի կամ ներքին ընդունման համակցված հակաբեղմնավորման միջոցների միջոցով: Պատրաստուկի դեղաչափը պետք է հիմնավորվի՝ հաշվի առնելով այն, որ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ տարբերությունները հնարավոր է որոշել «դեղաչափ-ազդեցություն» կորի գծային հատվածում: Պատրաստուկի դեղակինետիկ հատկությունները գնահատելու համար անհրաժեշտ է օգտագործել AUC, Cmax, tmax, t_{1/2} եւ կլիրենսի ցուցանիշները: Օրիգինալ (ռեֆերենտ) եւ կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկների միջեւ AUC եւ Cmax ցուցանիշների հարաբերակցության 90-տոկոսանոց վստահելի միջակայքը ռեֆերենտ պետք է կազմի 80-ից մինչեւ 125 տոկոս՝ բացառությամբ այն դեպքերի, երբ հիմնավորված է այլ միջակայքի օգտագործումը: Այլ պարամետրերի վերաբերյալ տվյալների ներկայացման համար նպատակահարմար է կիրառել նկարագրական վիճակագրության մեթոդները: Եթե հատուկ անհրաժեշտություն չկա, ապա պատրաստուկների միջմկանային ներմուծմամբ առանձին դեղաբանական հետազոտությունների անցկացում չի պահանջվում:

Դեղադինամիկայի հետազոտությունը

Պատրաստուկի դեղադինամիկ հատկությունների ուսումնասիրությունը պետք է անցկացվի կլինիկական հետազոտությունների երրորդ փուլի շրջանակներում:

Արդյունավետության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության նմանությունը (միանմանությունը) պետք է ցույց տրվի զուգահեռ խմբերում բավարար վիճակագրական հզորությամբ՝ ռանդոմիզացված կլինիկական հետազոտության միջոցով: Կենսահամանման

(կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների արդյունավետության համեմատական ուսումնասիրության համար օպտիմալ մոդել է համարվում մուլտիֆոլիկուլյար զարգացման խթանումն իգական սեռի այն պացիենտների շրջանում, որոնց մոտ նախկինում նկատվել է գերձվագատում (հիպերօվուլյացիա) այնպիսի օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների շրջանակներում, ինչպիսիք են արտամարմնային բեղմնավորումը (ԱՄԲ), ֆալուպյան փողերով գամետների փոխանցումը (GIFT) կամ ֆալուպյան փողերով զիգոտի փոխանցումը (ZIFT): Արդյունավետության համեմատման համար անհրաժեշտ է օգտագործել բուժման առաջին ցիկլը:

Խորհուրդ է տրվում կրկնակի կույր հետազոտությունների անցկացում: Եթե պայմանները թույլ չեն տալիս անցկացնել կրկնակի կույր հետազոտություններ, կուրացումն անրաժեշտ է կիրառել արդյունքների գնահատման փուլում: Սա նախելառաջ վերաբերում է այն արդյունքներին, որոնց վրա մեծ ազդեցություն է ունենում սուբյեկտիվ գործոնը, օրինակ՝ ուլտրաձայնային հետազոտություններն ու ձվաբջջի եւ (կամ) սաղմի վիճակի գնահատումը: ՖԽՄՌՀ պատրաստուկի դեղաչափը պետք է լինի հստակ սահմանված խթանման առաջին հինգ օրվա ընթացքում: Թույլ է տրվում գոնադոտրոպին անջատող հորմոնի ազոնիստների կամ անտագոնիստների օգտագործումն արձանագրության մեջ:

Որպես առաջնային վերջնակետ խորհուրդ է տրվում օգտագործել հասուն ձվաբջիջների (օվոցիտների) թվի ցուցանիշը: Պետք է ցույց տրվի հետազոտվող եւ ստանդարտ պատրաստուկների համարժեք արդյունավետությունը եւ նախապես որոշվեն ու հաստատվեն համարժեքության սահմանները: Համարժեքության ընդգրկույթը պետք է նախապես որոշվի: Ընդ որում, պետք է հաշվի առնել, որ թե՛ չափից շատ, թե՛ ոչ բավարար խթանումը կարող են հանգեցնել ցիկլի ուշացմանը եւ հասուն ձվաբջիջների (գրոյական օվոցիտների) բացակայությանը, որոնք առաջնային վերջնակետի հիմնական ցուցանիշներն են: Տվյալներն այդ պատճառով պետք է ներկայացվեն այնպես, որ հնարավոր լինի անցկացնել օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների ցիկլերը դադարեցնելու պատճառների մանրամասն համեմատում:

Որպես ոչ պակաս ակտիվության չափորոշիչի օգտագործմամբ արդյունավետության համեմատական գնահատման համար այլընտրանքային մոտեցում կարող է օգտագործվել սաղմի փոխպատվաստումից հետո տասը շաբաթվա ընթացքում հղիության բնականոն ընթացքի ցուցանիշը, որը կարող է օգտագործվել նաև որպես առաջնային վերջնակետ: Տվյալ դեպքում հասուն ձվաբջիջների (օվոցիտների) թվի ցուցանիշը պետք է ներառվի որպես լրացուցիչ առաջնային վերջնակետ՝ համարժեքության համապատասխան ընդգրկույթով, կամ որպես առավել կարելու երկրորդային վերջնակետ:

Երկրորդային վերջնակետերը որոշելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել հետևյալ առանձնահատկությունները.

Եթե հասուն ձվաբջիջների (օվոցիտների) թիվն օգտագործվում է որպես առաջնային վերջնակետ, ապա սաղմի փոխպատվաստումից հետո տասը շաբաթվա ընթացքում հղիության բնականոն ընթացքի ցուցանիշը պետք է դիտարկվի որպես երկրորդային վերջնակետ.

արհեստական բեղմնավորման դեպքում ՖԽՄՌՀ-ի դեղաչափն ընտրվում է ձվարանների ռեակցիայի տվյալների հիման վրա, ինչը կարող է թաքցնել պատրաստուկների հետ կապված տարբերությունները: Անհրաժեշտ է հաշվի առնել դեղաչափի ճշգրտումը եւ կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների դեղաչափերի միջեւ հնարավոր տարբերությունները: Երկրորդային վերջնակետերը վերլուծելիս անհրաժեշտ է հաշվի առնել ՖԽՄՌՀ պատրաստուկի գումարային դեղաչափը, ՖԽՄՌՀ պատրաստուկով խթանման օրերի թիվը եւ այն պացիենտների տոկոսը, որոնց անհրաժեշտ է եղել պատրաստուկի դեղաչափի ավելացում եւ պակասեցում: Եթե կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների միջեւ հիմնական տարբերությունները վերաբերում են կիրառվող դոզավորմանը, ապա այդպիսի պատրաստուկները չեն համապատասխանում կենսանմանության կոնցեպցիային.

անհրաժեշտ է ուսումնասիրել օժանդակ պարամետրերը, որոնք օգտագործվում են կենսահամանման (կենսանման) եւ օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկների նմանությունը (միանմանությունը) ցույց տալու համար: Համապատասխան վերջնակետերը պետք է իրենց մեջ ներառեն բուժման ժամանակ եւ օվուլյացիայի (ձվագատման) ինդուկցիայի (մակաձման) օրը ֆոլիկուլների քանակն ու դրանց բաշխումը՝ ըստ չափերի: Հաջորդ վերջնակետը, որը թույլ է տալիս գնահատել ՖԽՄՌՀ պատրաստուկի դեղադինամիկական հատկությունները, ՖԽՄՌՀ պատրաստուկի միջոցով հինգ օր խթանումից հետո ֆոլիկուլների քանակի որոշումն է (մինչ դեղաչափի ճշգրտում կատարելը): Բացի այդ, շիճուկում անհրաժեշտ է որոշել ինգիբին-Բ-ի, էստրադիոլի, լյուտեինացնող հորմոնի եւ պրոգեստերոնի մակարդակները:

անհրաժեշտ է հաշվի առնել հասուն ձվաբջիջների (սաղմերի) որակական հատկանիշները բնութագրող ցուցանիշները, ընդ որում, անհրաժեշտ է վիստաթղթերում նշել լավ որակի օօցիտների (սաղմերի) քանակը:

Անվտանգության հետազոտությունը

Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի անվտանգության ուսումնասիրություններն արդյունավետության հետազոտության ընթացքում, որպես կանոն, բավարար են կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի անցանկալի ռեակցիաների պրոֆիլը բնութագրելու համար: Նախեւառաջ, անհրաժեշտ է ուշադրություն դարձնել ձվարանների գերխթանման համախտանիշին եւ OHSS-ի առաջացման դեպքում մանրամասն նկարագրել դրա բոլոր դրսևորումները (օրինակ՝ ծանրության աստիճանը՝ թեթեւ, միջին եւ ծանր) եւ տարբերակել ձվարանների գերխթանման համախտանիշը՝ ուշ եւ վաղաժամ:

Պատրաստուկի նկատմամբ իմունային ռեակցիայի առաջացման հավանականությունն ավելի շուտ կապված է պատրաստուկի ենթամաշկային եղանակով ներմուծման եւ ընդհատվող (պարբերական) ներմուծման, քան միանգամյա ներերակային ներմուծման հետ: Այս երկու գործոններն էլ կարող են

կիրառվել ՖԽՄՌՀ-ի նկատմամբ, քանի որ կանայք կարող են ստանալ օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների մեկից ավելի ցիկլ: Իմունոգենության մասով տվյալները պետք է ներկայացվեն արդյունավետության հետազոտությանը մասնակցող բոլոր կանանց, ինչպես նաև օժանդակ վերարտադրողական թերապիայի մեկից ավելի ցիկլ ստացող կանանց մասով:

Իմունոգենությունը պետք է որոշվի բավարար զգայունության եւ սպեցիֆիկության հակամարմինների հիման վրա՝ վալիդացված թեստերի կիրառմամբ՝ ՖԽՄՌՀ-ի թերապիան անցկացնելուց երեք ամիս առաջ: Արդյունավետության եւ (կամ) անվտանգության վրա ՖԽՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների հնարավոր ազդեցությունը հայտնաբերելու դեպքում այն պետք է զնահատվի, եւ պետք է դիտարկվի այդ հակամարմինների հետագա բնութագրման անհրաժեշտությունը՝ օրինակ՝ դրանց չեզոքացնող պոտենցիալի մասով:

7. Դեղագոյությունը

Պատրաստուկը գրանցելիս անհրաժեշտ է գրանցման դոսյեի 1-ին մոդուլում ներկայացնել ռիսկերի կառավարման պլանը՝ ԲԺշկական նպատակներով կիրառման համար նախատեսված դեղամիջոցների գրանցման ու փորձաքննության կանոններին եւ դեղագոյության պատշաճ գործունեությանը համապատասխան: Կենսահամանման (կենսանման) պատրաստուկի ռիսկերի կառավարման պլանում պետք է հաշվի առնվեն օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի օգտագործման հետ կապված՝ հայտնաբերված եւ հնարավոր ռիսկերը եւ եթե հնարավոր է, օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար հաստատված ցուցումների դեպքում՝ անվտանգությունը՝ հիմնվելով տվյալների արտարկման վրա: Ընդ որում, պլանը պետք է պարունակի մանրամասն քննարկում այն մասին, թե նշված խնդիրներն ինչպես են վերացվելու հետգրանցումային շրջանում:

8. Հետազոտությունների արդյունքների արտարկումը

Օժանդակ վերարտադրողական թերապիայի անցկացման ժամանակ մուլտիֆոլիկուլյար զարգացումը խթանելիս օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի հետ համեմատ հետազոտվող պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության ցուցադրումը թույլ է տալիս հետազոտության արդյունքներն արտարկել օրիգինալ (ռեֆերենտ) պատրաստուկի համար հաստատված այլ ցուցումների վրա:

Գլուխ 16. Պատվաստանյութերի աղյուվանտները՝ մարդու հիվանդությունների բուժման եւ կանխարգելման համար

1. Ներածություն

Աղյուվանտները (իմունոխթանիչները կամ իմունոմոդուլյատորները) տասնամյակներ շարունակ օգտագործվել են պատվաստանյութերի հակաձինների նկատմամբ իմունային արձագանքն ուժեղացնելու համար: Աղյուվանտները ներառվում են պատվաստանյութի բաղադրության մեջ՝ արտահայտված եւ երկար պահպանվող սպեցիֆիկ իմունային արձագանքն ավելի արագ առաջացնելու նպատակով: Պատվաստանյութի բաղադրության մեջ աղյուվանտները ներառվում են պատվաստանյութի հակաձինների նկատմամբ ցանկալի սպեցիֆիկ իմունային արձագանքն ուժեղացնելու, արագացնելու եւ երկարացնելու նպատակով: Պատվաստանյութերում աղյուվանտների օգտագործման առավելությունը հակաձինների իմունոգենության բարձրացման, իմունային արձագանքի բնույթի փոփոխության, հաջող իմունացման համար անհրաժեշտ հակաձնի քանակության նվազեցման, անհրաժեշտ կրկնակի իմունացման հաճախության կրճատման եւ պատվաստված տարեց ու թույլ սուբյեկտների մոտ

իմունային արձագանքի լավացման մեջ է: Առյուվանտները կարելի է ընտրողականությամբ օգտագործել պահանջվող իմունային արձագանքի օպտիմալացման համար, օրինակ՝ իմունոգլոբուլինների դասերի եւ ցիտոտոքսիկ լիմֆոցիտների կամ T-օգնականների հիման վրա ռեակցիաների ինդուկցիայի նկատմամբ: Բացի այդ, որոշ առյուվանտներ կարելի է օգտագործել լորձաթաղանթի մակերեւույթի վրա հումորալ արձագանքը խթանելու համար:

Պատվաստանյութերի առյուվանտների 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 պատվաստանյութերի մշակմանը: Վերջին տարիներին սկզբնավորվել 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, առյուվանտների 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 տեխնիկական բազան՝ նոր պատվաստանյութերի համար առյուվանտների մշակման եւ կիրառման նպատակով:

Առյուվանտները կարող են դասակարգվել ըստ ծագման (բնական, սինթետիկ կամ էնդոգեն), ըստ ազդեցության մեխանիզմի, ինչպես նաեւ՝ ըստ ֆիզիկական կամ քիմիական հատկությունների: Ներկայումս ավելի հաճախ նկարագրվող առյուվանտների դասերը նշված են սույն գլխի 2.2 ենթաբաժնում:

Առյուվանտների ակտիվությունը մի քանի գործոնների արդյունք է, իսկ մեկ հակաձնի միջոցով ստացված ուժեղացված իմունային արձագանքը, որպես կանոն, չի կարող տարածվել այլ հակաձնի վրա: Քանի որ տարբեր հակաձնիներ տարբերվում են ֆիզիկական, կենսաբանական եւ իմունոգեն հատկություններով,

դրանց անհրաժեշտ են համապատասխան աղյուսակներ: Աղյուսակների ընտրությունը պետք է պայմանավորված լինի ցանկալի իմունային արձագանքի տեսակով եւ կապվի հակաձնի հետ այնպես, որ ապահովի նվազագույն կողմնակի ազդեցություններով արձագանքի օպտիմալ տեսակի ձեւավորումը:

Աղյուսակների մեծամասնության հիմնական հատկությունը դրանց՝ հակաձինը դեպոնացնելու, այսինքն՝ իր մակերեւույթի վրա այն ադսորբացնելու եւ երկար ժամանակ օրգանիզմում պահպանելու, հակաձինը քայքայումից եւ վերացումից պաշտպանելու ունակության մեջ է, ինչը մեծացնում է իմունային համակարգի վրա հակաձնի ազդեցության տեւողությունը: Աղյուսակների ներգործության հիմնական ասպեկտներն են հակաձնի ունակությունը, որը որոշվում է պատվաստանյութում հակաձնի ֆիզիկական հատկություններով, հակաձնի (աղյուսակների) բոնումը, բաշխումը (կոնկրետ բջիջների վրա ուղղորդված ներգործությունը), իմունային համակարգի խթանումը (մոդուլացումը), որը ներառում է հաջորդող իմունային ռեակցիաների ինչպես քանակական, այնպես էլ որակական ասպեկտների կարգավորումը, տարրալուծումից եւ դուրսմղումից հակաձնի պաշտպանությունը:

Ավելի ուժեղ աղյուսակներն իրենց բաղադրության մեջ պարունակում են թույլ շտամների միկրոօրգանիզմներ կամ դրանցից դուրս բերված որեւէ այլ նյութեր: Այդ բաղադրիչները բնածին իմունիտետի համակարգի բաղադրիչների խթանիչներ են՝ ներառյալ մակրոֆագերը եւ հակաձին պարունակող այլ բջիջներ:

Լիմֆոիդ օրգաններին հակաձինն ուղղորդված կերպով հասցնելու համար օգտագործում են լիպոսոմներ (լիպիդային պոլիպլակներ): Սա թույլ է տալիս ճիշտ դոզավորել հակաձինը եւ խուսափել իմունային արձագանքի ձեւավորմանը չներգրավված կառուցվածքների վրա դրա ազդեցությունից:

Աղյուսակների ակտիվության դրսեւորման հիմնական մեխանիզմները.

պատրաստուկի ազդեցության սպեցիֆիկությունը որոշող հակաձնի ներկայացման օպտիմալացումը.

իմունիտետի համակարգի վրա ներգործության ժամանակը մեծացնող դեպոնացիոն հակաձնի ձեւավորումը.

հակաձնի բաշխումն օրգանիզմում (հակաձնի 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։

հակաձնի պաշտպանությունը դեգրադացումից եւ վերացումից։

Ադսորբենտների եւ մանրադիսպերսային աղյուվանտների ազդեցության մեխանիզմն ընդհանուր առմամբ ներառում է հակաձնի ներկայացումն իմունային համակարգ, մինչդեռ մանրէական, սինթետիկ եւ էնդոգեն աղյուվանտներն ազդում են իմունային համակարգի ուղղակի խթանման կամ մոդուլացման միջոցով։ Բացի հակաձնն իմունային համակարգ փոխադրելու իրենց դերից, էմուլսիաների ազդեցության մեխանիզմը հակաձնի դանդաղ ձերբազատումը խթանելու եւ արագ դուրսբերումից այն պաշտպանելն է։ Երկարատեւ ազդեցության աղյուվանտների, օրինակ՝ հանքային աղերի օգտագործումն ուղեկցվում է ներարկման հատվածում բորբոքային օջախի առաջացմամբ, ինչը կարող է հանգեցնել բորբոքային ցիտոկինների սինթեզի եւ իմունային արձագանքի առաջին փուլերի համար կարեւորություն ունեցող բնածին իմունիտետի խթանման։

Այսպիսով, աղյուվանտ պարունակող պատվաստանյութի դեղագրության որակի գնահատումը ներառում է այնպիսի ասպեկտներ, ինչպիսիք են պատվաստանյութում առկա հակաձնն բաղադրիչի հետ աղյուվանտի համատեղելիության ցուցադրությունը, աղյուվանտի հետ հակաձնի ճիշտ եւ կայուն միավորման ապացույցը, պահպանման ընթացքում նկատելի տարրաբաժանման բացակայության ցուցադրումը, պահպանման ընթացքում միավորման աստիճանը, աղյուվանտի ազդեցությունը բաղադրիչների վերլուծության, կենսաքիմիական մաքրության եւ ջերմածնության վրա։ Որպես միավորման օրինակ՝ ադսորբացումը բնորոշ է այլումինի հիդրօքսիդի, այլումինի ֆոսֆատի դոնորների, կալցիումի ֆոսֆատի դոնորների եւ ISCOMS-ի համար, մինչդեռ իոնային ներգործությունը

բնորոշ է ամոնիումի երկմեթիլ դիօկտադեցիլի (DDA) լիցքավորված միցելների համար: Էմուլսիաների եւ լիպոսոմների միավորման մեխանիզմ է պատիճավորումը: Ածանցյալ սապոնինների կամ այլ լուծամզվածքների համար հակածինների հետ փոխներգործությունը լիոֆիլ (հիդրոֆիլ) կամ իոնային է:

Նախկինում մշակվել են շատ աղյուվանտներ, սակայն դրանք երբեք չեն օգտագործվել պլանային պատվաստման համար՝ անվտանգության նկատառումներից ելնելով, օրինակ՝ սուր թունավորությունը եւ ուշացած կողմնակի ազդեցությունների առաջացման հնարավորությունը հաշվի առնելով: Այսպիսով, պետք է համադրել աղյուվանտային 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 թունավորության բարձր մակարդակը կարող է ընդունելի լինել: Այսպիսով, համապատասխան դեպքերում պետք է նախատեսել անվտանգության նախակլինիկական գնահատման անցկացումը: Անգամ թունաբանական ասպեկտների եւ անվտանգության նախակլինիկական լայնածավալ հետազոտությունների ժամանակ լուրջ անցանկալի ազդեցությունների բացակայության դեպքում հնարավոր չէ երաշխավորել, որ աղյուվանտ պարունակող նոր պատվաստանյութի դեղագիրը (ռեցեպտուրան) ռիսկ չի պարունակում պատվաստվածների համար, եւ անսպասելի երեւոյթներ չի առաջացնի: Մարդու օրգանիզմի վրա աղյուվանտի ազդեցության անկանխատեսելիությունն այնպիսի գործոնների միջեւ բարդ փոխներգործության արդյունք է, ինչպիսիք են ներմուծման ուղին, հակածնի դեղաչափը եւ հակածնի բնույթը: Այդ պատճառով, պատվաստանյութի նոր մշակված դեղագրի 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 նախակլինիկական և կլինիկական հետազոտությունների որակի գնահատման 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 ադեկվատ իմունոգենային հատկությունները.

վարակիչ ազենտից արտադրված կամ դրա կողմից արտազատվող հակաձիներ.

ռեկոմբինանտ ԴՆԹ տեխնոլոգիայի մեթոդով ստացված հակաձիներ.

ընդունողի (կրողի) պատվաստման ժամանակ *in vivo* արտադրող հակաձիներ, կենդանի ռեկոմբինանտ վեկտորներ.

պլազմիդային ԴՆԹ-ներ.

in vitro քիմիական սինթեզի միջոցով ստացված հակաժիններ:

Հակաժինները կարող են գտնվել նատիվ վիճակում, կարող են մուտացիաների հետեւանքով կարճացված կամ մոդիֆիկացված լինել, կարող են քիմիական կամ ֆիզիկական միջոցների հաշվին վարակագրված եւ (կամ) ագրեգացված, պոլիմերացված կամ կոնյուգացված լինել կրողի հետ (տե՛ս նաեւ Միության դեղագրքի համապատասխան հոդվածը): Ներկայումս աղյուվանտները չեն օգտագործվում բժշկական կիրառման համար նախատեսված կենդանի պատվաստանյութերում, սակայն ապագայում դա բացառել չի կարելի:

Սույն առաջարկությունների հիմնական դրույթները կիրառելի են որակի գնահատման եւ թերապեւտիկ պատվաստանյութերի (օրինակ՝ այնպիսի հակաիդիոտիպային պատվաստանյութերի, ինչպիսիք են մոնոկլոնալ հակամարմինները, որոնք օգտագործվում են որպես իմունոգեններ, հակաուռուցքային պատվաստանյութեր, հատուկ իմունոթերապիայի ալերգեններ (ալերգոիդներ) եւ վարակված անձանց բուժման համար օգտագործվող պատվաստանյութեր) ուսումնասիրության նախակլինիկական հետազոտությունների նկատմամբ, սակայն թերապեւտիկ պատվաստանյութերի կլինիկական ասպեկտները սույն փաստաթղթի շրջանակներում չեն ներառվում:

2.2. Աղյուվանտները

Պատվաստանյութի աղյուվանտը հակաճնի նկատմամբ իմունային արձագանքը խթանող եւ (կամ) ցանկալի իմունային ռեակցիաները փոփոխող բաղադրիչ է:

Աղյուվանտները ներառում են (սակայն չեն սահմանափակվում՝)

հանքային աղեր, օրինակ՝ ալյումինի հիդրօքսիդ եւ ալյումինի կամ կալցիումի ֆոսֆատի դոնորդ.

յուղային էմուլսիաներ եւ սուրֆակտանտների հիմքով բաղադրություններ, օրինակ՝ MF59 (օրինակ՝ էմուլսիայով կայունացված միկրո կեղծ հեղուկացված դետերգենտ «յուղը ջրի մեջ»), QS21 (գտված սապոնին), AS02 [SBAS2] (էմուլսիա «յուղը ջրի մեջ» + MPL + QS21), Montanide ISA-51 և ISA-720 կայունացված էմուլսիա («յուղը ջրի մեջ»).

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՝ A 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 (A լիպիդի ածանցյալ, CpG-մոտիվներ (իմունոխթանող CpG-հաջորդականություններ պարունակող սինթետիկ օլիգոնուկլեոտիդներ), մոդիֆիկացված LT եւ CT (գենետիկորեն մոդիֆիկացված բակտերիալ տոքսիններ՝ ոչ թունածնային ադյուվանտային ազդեցություն ապահովելու համար).

մարդու էնդոգենային իմունոմոդուլյատորներ, օրինակ՝ գրանուլոցիտար-մակրոֆագալ գադութախթանիչ գործոնը (hGM-CSF) կամ ինտերլեյկին-12-ը (hIL-12) (ցիտոկիններ, որոնք կիրառվում են ինչպես պրոտեինի, այնպես էլ դրանք ծածկագրող 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 ընդգրկվում սույն գլխի կիրառության ոլորտում: Բացի այդ, սույն գլխի

կիրառության ոլորտում չեն ընդգրկվում հապլոիդ կրողները, հակաձինները (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 աղյուվանտներ: Դրանք կարող են միանալ պատվաստանյութում ներկայացված հակաձիններից մեկի կամ բոլոր հակաձինների հետ, կամ յուրաքանչյուր աղյուվանտ կարող է միանալ մեկ կոնկրետ հակաձնի հետ:

Ամեն դեպքում, սույն գլխում պարունակվող ցուցումներն անհրաժեշտության դեպքում կիրառելի են յուրաքանչյուր աղյուվանտի եւ յուրաքանչյուր հակաձին-աղյուվանտ համակցության համար:

3. Որակը

Ներկայումս օգտագործվող կամ մշակվող աղյուվանտների ծագումն ու բնույթը բավականին բազմազան են: Օրինակ, այլումինի հիմքով աղյուվանտները 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 վերլուծությունների ամբողջական ցուցակը, որոնք պետք է կատարվեն յուրաքանչյուր կոնկրետ աղյուվանտի կամ աղյուվանտ-հակաձին համակցության համար: Ստորեւ ներկայացված ցուցումները պետք է օգտագործվեն աղյուվանտների (պատվաստանյութերի) արտադրողների կողմից՝ անհատական կարգով՝ ելնելով այն բանից, թե դրանք որքանով են համապատասխանում իրենց աղյուվանտին: Պետք է հետեւել Միության դեղագրքի համապատասխան

հողվածներին: Ռեկոմբինանտ սպիտակուց-աղյուվանտներն արտադրողները պետք է կիրառեն սույն կանոնների համապատասխան պահանջները, օրինակ՝ բջջային սուբստրատներին (1-ին գլուխ), վիրուսաբանական անվտանգությանը (2-3-րդ գլուխներ), ռեկոմբինանտ ԴՆԹ-ներին եւ սպիտակուցներին (5-րդ գլուխ) վերաբերող պահանջները:

3.1. Աղյուվանտները:

3.1.1. Նկարագրությունը:

Գրանցման դոսյեում անհրաժեշտ է մանրամասն նկարագրել աղյուվանտի բնույթը կամ քիմիական բաղադրությունը: 1-ից ավելի աղյուվանտների օգտագործման դեպքում կամ այն դեպքում, երբ աղյուվանտը բաղկացած է ավելի քան մեկ բաղադրիչից, պետք է նկարագրել յուրաքանչյուր աղյուվանտի կամ բաղադրիչի գործառույթներն այնքանով, որքանով դրանք հայտնի են:

3.1.2. Արտադրությունը:

Աղյուվանտի արտադրությունը պետք է նկարագրվի հնարավորինս մանրամասն: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել աղյուվանտի ստացման աղբյուրին, հատկապես, եթե այն ունի կենսաբանական ծագում, կամ եթե առկա են դրա կիրառման որեւէ առանձնահատկություններ:

Անհրաժեշտ է որոշել այն պարամետրերը, որոնք կարելուք են աղյուվանտի 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 պահանջվում է պահպանել բժշկական եւ անասնաբուժական նշանակության դեղամիջոցների միջոցով կենդանիների սպունգանման էնցեֆալոպատիայի հարուցիչների փոխանցման ռիսկի նվազեցման մասին Միության համապատասխան առաջարկությունների եւ Միության դեղագրքի հողվածների պահանջները:

3.1.3. Բնութագիրը

Պետք է նկարագրել աղյուվանտների բնութագրերի ուսումնասիրության համար օգտագործվող մի շարք պարամետրերի գնահատման արդյունքները: Անհրաժեշտ է հայտնաբերել եւ նկարագրել հիմնական պարամետրերը: Այդպիսի պարամետրերը կարող են աղյուվանտի խմբաքանակների կանոնավոր վերլուծությունների մաս կազմել:

Բացի այդ, աղյուվանտի բնութագրերի ուսումնասիրության համար անհրաժեշտ է վերլուծել այլ պարամետրեր. դրանցից մի քանիսը կարող են նաեւ ներառված լինել կանոնավոր վերլուծությունների կազմում: Աղյուվանտը որոշող պարամետրերը կախված են աղյուվանտի բնույթից եւ, ի թիվս այլոց, կարող են ներառել՝

քիմիական բաղադրությունը (որակական եւ քանակական).

Ֆիզիկական բնութագրերը (օրինակ՝ տեսողական գնահատումը, խտությունը, մածուցիկությունը, pH-ը, չափականությունը եւ մասնիկների բաշխումն ըստ չափերի, մակերեւութային լիցքը).

կենսաքիմիական բնութագրերը.

մաքրությունը (օրինակ՝ էնդոտոքսինների պարունակությունը, միկրոկենսաբանական մաքրությունը, արտադրական խառնուկների մնացորդային պարունակությունը):

3.1.4. Ընթացիկ (պարզ) հետազոտությունները:

Որակի ցուցանիշների ցանկը պետք է հիմնավորված լինի աղյուվանտի բնութագրման ժամանակ դրանց գնահատման արդյունքներով, ինչպես դա նշված է վերեւում: Պետք է սահմանվի սպեցիֆիկացիան եւ պետք է որոշվեն գնահատվող ցուցանիշներին ներկայացվող պահանջները:

3.1.5. Կայունությունը:

Աղյուվանտի բնութագրման վրա հիմնված համապատասխան ֆիզիկաքիմիական եւ (կամ) կենսաբանական հատկությունների գնահատումը պետք է անցկացվի պահպանման ժամանակ աղյուվանտի կայունության ուսումնասիրության ընթացքում:

Կարելուք պարամետրեր կարող են լինել հակաձնի եւ աղյուվանտի դիսոցման աստիճանն ու հակաձնի ամբողջականությունը:

3.2. Աղյուվանտ-հակաձին կոմպլեքսը:

3.2.1. Կոմպլեքսային պատրաստուկի ուսումնասիրությունն ու արտադրությունը:

Աղյուվանտի հետ հակաձնի միացումը՝ աղյուվանտ-հակաձին վերջնական կոմպլեքսն ստանալու համար, ամենաառանցքային պայմանն է: Հակաձնի եւ աղյուվանտի միջեւ միավորման (կապման) մեխանիզմն ու արդյունավետությունը պետք է սահմանվեն եւ նկարագրվեն: Աղյուվանտ-հակաձին կոմպլեքսի կենսաբանական հատկությունների համար կարելուք ասպեկտները (օրինակ՝ ադսորբցիան, կապման բնութագրերը) պետք է նույնականացվեն եւ ստուգվեն: Կոմպլեքսի ձեւավորման ժամանակ մեկից ավելի աղյուվանտների օգտագործման դեպքում պետք է տեղեկատվություն ներկայացվի յուրաքանչյուր աղյուվանտի մասին, եւ պետք է անցկացվեն կոմպլեքսում ներառվող աղյուվանտի ու հակաձնի համատեղելիության գնահատման հետազոտություններ:

Եթե վերջնական պատվաստանյութը պարունակում է մեկից ավելի աղյուվանտ-հակաձին կոմպլեքսներ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել աղյուվանտների (նույնական կամ ոչ նույնական) բնույթին համապատասխանող անալիզներ, այդ թվում՝ տարբեր աղյուվանտ-հակաձին կոմպլեքսների միջեւ անցանկալի ազդեցությունների անալիզ:

Աղյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի արտադրության գործընթացը պետք է մանրամասն նկարագրվի: Միջանկյալ արգասիքը կարող է ստացվել աղյուվանտի եւ հակածնի կոմպլեքսի ձեւավորման ընթացքում՝ մինչեւ բաղադրիչների համակցումը: Այլ դեպքում բաղադրիչների համակցումը տեղի է ունենում միաժամանակ՝ աղյուվանտի եւ հակածնի միացման փուլում (վերջնական բալկ): Այլընտրանքային գործընթացը ներառում է աղյուվանտի եւ հակածնի միաժամանակյա միացումն ու պատրաստի արտադրանքի շշալցումը:

Աղյուվանտ-հակածին կոմպլեքսին ավելացված լցանյութը կամ լուծիչը վերջնական բալկի պատրաստման (ձեւավորման) ժամանակ չպետք է բացասական ազդեցություն ունենան պատվաստանյութի ակտիվության կամ աղյուվանտի հետ հակածնի զուգորդման (կապման) վրա:

Յուրաքանչյուր առանձին դեպքում միջանկյալ արտադրանքի, վերջնական բալկի եւ պատրաստի արտադրանքի (առկայության դեպքում) բնութագիրը, ընթացիկ (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:

Աղյուվանտ-հակածին կոմպլեքսը պետք է համապատասխան ձեւով բնութագրվի: Կոմպլեքսի բնութագիրը կարող է ներառի աղյուվանտի հետ հակածնի միացման հարաբերակցությունն ու հաջորդականությունը, աղյուվանտի հետ զուգորդման մեջ հակածնի ամբողջականությունը, հակածինը որոշելու հնարավորության վրա աղյուվանտի ազդեցությունը եւ աղյուվանտի հետ հակածնի կոմպլեքսի դիսոցման հնարավորության աստիճանը (կայունությունը): Մյուս պարամետրերը կարող են ներառել քիմիական եւ ֆիզիկական բնութագրերը (օրինակ՝ մասնիկների չափերը, մածուցիկությունը):

3.2.3. Ընթացիկ (ռուտինային) հետազոտությունները:

Աղյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի ընթացիկ գնահատման թեստերը պետք է սահմանվեն (նույնականացվեն), նկարագրվեն եւ վալիդացվեն: Այդպիսի թեստերը պետք է հիմնված լինեն աղյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի ամբողջական բնութագրման ընթացքում ստացված պարամետրերի վրա:

3.2.4. Կայունությունը:

Աղյուվանտ-անտիգեն կոմպլեքսի երկարատեւ կայունությունը պետք է հետազոտվի՝ համապատասխան ֆիզիկական եւ կենսաքիմիական գնահատմամբ: Կարելի է պարամետրեր են հակածին-աղյուվանտ կոմպլեքսի դիսոցումը եւ դրա ամբողջականությունը:

3.2.5. Մի քանի հակածիններ՝ աղյուվանտի հետ համակցությամբ:

Եթե պատրաստի պատրաստուկի մեջ հակածին են ներառում՝ հավելումն աղյուվանտ պարունակող համակցված պատվաստանյութում գոյություն ունեցող հակածնի, ապա անհրաժեշտ է ուսումնասիրել այդ լրացուցիչ հակածնի վրա աղյուվանտի ունեցած ազդեցությունը՝ օգտագործելով այդ հակածնի համար համապատասխան հետազոտությունները: Ճիշտ այդպես պետք է լրացուցիչ հակածնի ցանկացած ազդեցություն գնահատել՝ աղյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի վրա դրա ներգործության մասով:

Եթե պատվաստանյութի վերջնական արտադրանքի բաղադրությունում ներառվում է մեկից ավելի հակածին-աղյուվանտ կոմպլեքս, ապա հետազոտություններն անցկացվում են աղյուվանտի (արդյոք այն նույնական է պատվաստանյութում պարունակվող աղյուվանտին) ծագմանը համապատասխան՝ աղյուվանտ-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:

Հակաձնի հետ աղյուվանտի 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 հակաձնի վրա աղյուվանտների ազդեցությունը բացակայում է:

4. Նախակլինիկական հետազոտությունները

4.1. Աղյուվանտի հատկությունները:

Աղյուվանտների ազդեցության դրսեւորման մեխանիզմը.

պատվաստանյութային հակաձնի ներկայացման մեխանիզմների վրա ֆիզիկական ներգործությունը.

հակաձնային ակտիվության դրսեւորումների օպտիմալացումը.

հակաձնի փոխանցումը իմունային արձագանքի հարուցման համար պատասխանատու եւ իմունային համակարգի կարեւոր բաղադրիչների փոխներգործությունը համակարգող բջիջներին՝ հակաձն ներկայացնող բջիջներին.

հակածին պարունակող բջիջների (դենդրիտային բջիջների, Լանգերգանսի բջիջների, մակրոֆագների եւ այլնի) վրա ազդեցությունը, որն արտահայտվում է A լիպիդի համանմանակների հաշվին կամ իմունային արձագանքն ուժեղացնող օլիգոդեօքսինուկլեոտիդի (ODNs) CpG միացության հաշվին՝ Toll-նման ընկալիչների խթանմամբ.

տարբեր ցիտոկինների արտադրանքի հետ իմունային արձագանքի ուժեղացումը կամ փոփոխումը, որը պայմանավորված է, օրինակ, հակածնի ներբջջային փոխադրմամբ եւ վերամշակմամբ, I կամ II դասերի MHC մոլեկուլների հետ զուգորդմամբ, T-լիմֆոցիտների ընդարձակմամբ:

Պետք է տրվի աղյուվանստների ազդեցության մեխանիզմի բացատրությունը: Աղյուվանտ-հակածին կոմպլեքսի նկատմամբ իմունային արձագանքի ինտենսիվության բարձրացումը պետք է ցույց տրվի կենդանիների համապատասխան մոդելի վրա իրականացվող հետազոտությունների միջոցով: Պետք է որոշել՝ արդյոք աղյուվանստն ազդում է բնածին իմունիտետի համակարգի բջիջների վրա: Բացի այդ, անհրաժեշտ է պարզել հակածնի հետ աղյուվանտի օգտագործման ժամանակ իմունային արձագանքի հումորալ եւ բջջային օղակի ակտիվացման աստիճանը: Այլ հակածինների հետ աղյուվանտի կոմպլեքսի օգտագործման ժամանակ ստացված տվյալները կարող են որպես հիմք ծառայել աղյուվանտի ազդեցության մեխանիզմը պարզելու համար: Կատարելապես համապատասխանող կենդանիների 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 հակաձնի խտության որոշմամբ հետազոտություններ) չեն պահանջվում: Որոշ դեպքերում ֆարմակոկինետիկ հետազոտությունները կարող են կարելու լինել աղյուվանտի ազդեցության մեխանիզմը հասկանալու համար:

4.3. Աղյուվանտների թունավորության ուսումնասիրությունը:

Աղյուվանտների թունավորության ուսումնասիրության համար օգտագործվող մեթոդոլոգիան պետք է համապատասխանի պատվաստանյութի ուսումնասիրության մեթոդոլոգիային: Աղյուվանտ պարունակող պատվաստանյութերը կարող են նշանակվել բժշկական գործունեության մեջ՝ մի քանի շաբաթից մինչև մի քանի տարի ընդմիջումով օգտագործման դեպքում: Սովորաբար, աղյուվանտները ներարկվում են ոչ մեծ քանակությամբ՝ կյանքի ընթացքում մի քանի անգամ:

Աղյուվանտը հետազոտվում է պատվաստանյութի բաղադրությունում դրա օգտագործմանը համապատասխան, եւ թեստավորման ռազմավարությունը պետք է արտացոլի դրա օգտագործումը:

Աղյուվանտները կարող են օգտագործվել տարբեր հակաձինների հետ. հաճախ դրանք օժտված չեն տեսակային սպեցիֆիկությամբ:

Աղյուվանտները կարող են կապված լինել տարբեր հակաձինների հետ եւ պետք է ուսումնասիրվեն կենդանիների երկու տեսակների վրա, եթե այլ ցուցումներ չկան (կրծողների եւ ոչ կրծողների վրա):

Կենսաբանական տարբեր դասերին պատկանող աղյուվանտները կարող են դրսևորել տեսակային սպեցիֆիկության բարձր մակարդակ (օրինակ՝ որոշ ցիտոկիններ), այդ պատճառով դրանք ավելի քան մեկ կենդանու վրա հետազոտելն իմաստ չունի:

Մակայն մյուս աղյուվանտները (օրինակ՝ յուղային էմուլսիաները) դրսևտրում են ավելի քիչ սպեցիֆիկություն, իսկ թունաբանական հետազոտությունների սկզբունքները հիմնվում են թունավորության ուսումնասիրության ընդհանուր պահանջների վրա, այսինքն՝ հետազոտություններն անցկացնում են նվազագույնը երկու տեսակի կենդանիների վրա: Կենդանիների մեկ տեսակի հետազոտության ժամանակ ստացված արդյունքները կհաստատվեն կենդանիների մյուս տեսակի հետազոտության արդյունքներով: Կենդանիների տեսակի ընտրությունը, նախ եւ առաջ, կախված է այն հակաձնի ընտրությամբ, որի համար նախատեսված է աղյուվանտը: Իդեալական է կենդանիների այն տեսակը, որի նկատմամբ հետազոտություններ արդեն անցկացվել են:

4.3.1. Տեղային տանելիությունը:

Աղյուվանտի տեղային գրգռիչ ազդեցությունը պետք է ուսումնասիրվի դրա ներմուծման եղանակից կախված: Օրինակ՝

բերանի միջոցով եւ ներքթային ներմուծման համար պետք է ուսումնասիրվի տեղային եւ ընդհանուր տոլերանտությունը.

ներարկային պատվաստանյութերի դեպքում առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել ուշ ի հայտ եկող գրանուլեմատոզ ռեակցիայի ինդուկցիայի հնարավորությանը, օրինակ՝ մասնիկների կամ հանքային յուղի օգտագործման դեպքում:

4.3.2. Գերզգայունության եւ անաֆիլակտիկ ռեակցիայի ինդուկցիան:

Աղյուվանտները կարող են դրսևտրել 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): Աղյուվանտները կարող են պատվաստանյութի հակաձնի նկատմամբ E (IgE) դասի սպեցիֆիկ իմունոգլոբուլինի մակարդակի բարձրացում առաջացնել,

այդ պատճառով պետք է գնահատել աղյուվանտի օգտագործման ժամանակ հակաճնի նկատմամբ գերզգայունության եւ անաֆիլաքսիայի ռեակցիաների ինդուկցիայի հնարավորությունը:

4.3.3. Ջերմաճնությունը:

Աղյուվանտները պետք է ստուգվեն դրանց հնարավոր ջերմաճին ազդեցության մասով: Սուբստանցիաների ջերմաճնության գնահատմանն ուղղված *in vitro* այլընտրանքային թեստերը կարող են դրանց վալիդացման պայմանով օգտագործվել:

4.3.4. Համակարգային թունավորությունը

Տարբեր դասերի աղյուվանտները կարող են համակարգվել՝ ըստ տարբեր օրգաններում թունավորության ազդեցություններ առաջացնելու դրանց ունակության: Պատրաստուկի ներմուծման համակարգը պետք է մշակվի նշանակվող դեղաչափերին համապատասխան՝ ներառյալ կլինիկական օգտագործման ժամանակ ենթադրվող ընդմիջումը՝ կրկնակի ներմուծման դեպքում:

Թունաբանական 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 (տեղային եւ ներմուծման տեղից հեռու):

Օրգանների եւ հյուսվածքների լրիվ հետազոտություն խորհուրդ է տրվում անցկացնել այնպիսի նոր աղյուվանտների օգտագործման դեպքում, որոնք նախակլինիկական փորձարկումների փուլում չեն ուսումնասիրվել եւ կլինիկական կիրառման փորձ չունեն:

Թունավորությունը գլխավորապես առաջանում է աղյուվանտի իմունախթանող ազդեցությամբ, սակայն նաև չի կարելի բացառել թիրախ օրգաններ չհանդիսացող մյուս օրգանների վրա դրա ուղղակի թունավոր ներգործությունը: Դեղաչափերի ընդգրկույթը կարող է մնալ համեմատաբար ցածր՝ համապատասխանելով դրա կլինիկական օգտագործման ժամանակ կիրառվող դեղաչափերին՝ չհասնելով տանելի առավելագույն դեղաչափին:

4.3.5. Վերարտադրողական թունավորությունը:

Պատվաստման ծրագրին համապատասխան՝ աղյուվանտ պարունակող պատվաստանյութը կարող է նախատեսված լինել նաև որդեծնական տարիքի կանանց համար, այդ պատճառով կարելու է ուսումնասիրել դրա վերարտադրողական թունավորությունը: Ավելին, պատվաստանյութը կարող է նշանակվել հղի կանանց՝ պասիվ իմունացում ապահովելու միջոցով պտղի վարակիչ հիվանդության կանխման համար: Վերարտադրողական թունավորության հետազոտությունը պետք է իրականացվի պատվաստանյութի տվյալ տեսակում օգտագործման համար նախատեսված աղյուվանտի կիրառմամբ: Հետազոտության ծրագիրը պետք է կազմվի՝ հաշվի առնելով պատվաստանյութի կիրառման ենթադրյալ սխեման: Բուստերային դեղաչափի նկատմամբ իմունային արձագանքը կարող է տարբերվել սկզբնական արձագանքից, դրա հետ կապված՝ պատվաստանյութի առաջին դեղաչափը ներմուծում են մինչև հղիությունը, իսկ հաջորդ բուստերային դեղաչափերը՝ հղիության ժամանակ:

4.3.6. Գենոտոքսիկությունը:

Աղյուվանտները կարող են լինել կենսաբանական կամ սինթետիկ ծագման: Սույն կանոնների 5.3-5.4 գլուխների պահանջների համաձայն՝ կենսատեխնոլոգիական արտադրանքների համար կենսաբանական ծագման աղյուվանտների գենոտոքսիկության հետազոտությանը ներկայացվող ընդհանուր պահանջները ոչ միշտ են համապատասխանում այն հետազոտություններին ներկայացվող պահանջներին, որոնք պետք է անցկացվեն այլ ծագման աղյուվանտների դեպքում: Սինթետիկ աղյուվանտների դեպքում հետազոտությունները պետք է անցկացվեն ստանդարտ սխեմայով. ցանկացած շեղում պետք է գիտականորեն հիմնավորվի:

4.3.7. Քաղցկեղածնությունը:

Քանի որ աղյուվանտները նախատեսված են կյանքի ընթացքում միայն մի քանի անգամ եւ փոքր դեղաչափերով ներմուծման համար, այդ միացությունների միջոցով ուռուցքների ուղղակի ինդուկցիայի ռիսկն աննշան է: Բացի այդ, աղյուվանտների 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. Աղյուվանտների համակցումը:

Հակածնի ներկայացման գործընթացն օպտիմալացնող աղյուվանտների հետ համատեղ իմունոմոդուլացնող հատկություններով սուբստանցիաների օգտագործումը կարող է ուղեկցվել աղյուվանտի ակտիվության բարձրացմամբ: Թունավորության համապատասխան հետազոտությունները, ի լրումն յուրաքանչյուր առանձին բաղադրիչի հետազոտությունների, պետք է կատարվեն աղյուվանտների համակցությունների օգտագործման անվտանգությունն ապահովելու համար: Առանձին բաղադրիչների թունավորության հետազոտությունները պետք է կատարվեն եւ ներառվեն նախնական հետազոտություններում: Վերջնական համակցման հետազոտությունը պետք է կատարվի GLP պահանջներին համապատասխան:

4.4. Հակածնի հետ զուգակցմամբ աղյուվանտի թունավորությունը:

Ենթադրյալ հակածնի հետ աղյուվանտի համակցման անվտանգության ուսումնասիրության նախակլինիկական ասպեկտները պետք է անցկացվեն Միության համապատասխան հանձնարարականների պահանջներին համապատասխան: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել գլխի սույն բաժնում շարադրված ասպեկտներին:

4.4.1. Տեղային տանելիությունը:

Աղյուցանումների հետ զուգակցմամբ հակաձինների ներարկումները կարող են առաջացնել ավելի արտահայտված տեղային ռեակցիաներ, քան միայն մեկ աղյուցանտի ընդունումից հետո առաջացող ռեակցիաները: Անհրաժեշտ է ուսումնասիրել աղյուցանտի եւ հակաձնի դեղաչափի օպտիմալ հարաբերակցությունը՝ օգտակարության եւ ռիսկի հարաբերակցության տեսանկյունից:

4.4.2. Բազմակի ներմուծման թունավորության (քրոնիկ թունավորության) ուսումնասիրությունը:

Քրոնիկ թունավորության հետազոտության ժամանակ դրզավորման սխեման պետք է կազմվի կլինիկական կիրառման սխեմային համապատասխան: Բազմակի ներմուծման սխեմայի (որի դեպքում մեծանում է իմունային արձագանքի ուժգնությունը) անվտանգությունը սահմանելու համար ներմուծումների թիվը թունավորության 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-ազդեցություն» հարաբերակցության գնահատումը՝ պատվաստանյութի հակաձնի տարբեր դեղաչափերի հետ աղյուցանտի տարբեր դեղաչափերի համակցության ազդեցության հետազոտության միջոցով.

համեմատական հետազոտություններ՝ միայն պատվաստանյութի հակաձնի կամ արդեն հայտնի աղյուցանտի հետ աղյուցանտի համեմատությամբ նոր աղյուցանտի ազդեցությունը հայտնաբերելու համար:

Պատվաստանյութի արդյունավետությունը որոշվում է իմունային արձագանքի (հումորալ կամ բջջային) տեսակով ու ինտենսիվությամբ:

Պատվաստանյութի միեւնույն հակաձնի նկատմամբ ձեւավորվող իմունային արձագանքի տեսակը կարող է տարբերվել կենդանիների եւ մարդու վրա անցկացվող փորձարկումների ժամանակ: Այդ պատճառով, կենդանիների վրա անցկացված հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալների արտարկման հարցը հատուկ քննարկում է պահանջում եւ պետք է լուծվի մեծ զգուշությամբ: Մյուս կողմից, մինչեւ կլինիկական հետազոտությունների սկիզբը, անհրաժեշտ է ներկայացնել նախակլինիկական հետազոտությունների ընթացքում ստացված հիմնավորված հայեցակարգը:

Հնարավորության դեպքում, հետագա հետազոտությունները պետք է ուղղված լինեն կենդանիների համապատասխան մոդելների վրա նոր աղյուվանտի իմունոլոգիական ազդեցության մեխանիզմների առավել մանրամասն ուսումնասիրությանը (տե՛ս սույն գլխի 4.1 ենթաբաժինը):

Աղյուվանտների համակցման ռացիոնալ ընտրությունը պետք է հիմնված լինի փորձարարական տվյալների վրա:

5. Կլինիկական հետազոտությունները:

5.1. Ներածություն:

Պատվաստանյութի բաղադրության մեջ աղյուվանտի ներառումը պետք է հիմնավորված լինի: 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 աղյուվանտի քանակությունն ուժեղացնում է պատվաստանյութի հակաձնի նկատմամբ իմունային արձագանքը, ինչը մեծացնում է պատվաստման արդյունավետությունը, ինչպես նաեւ բարձրացնում է պատրաստուկի կիրառման անվտանգության մակարդակը: Համակցված պատվաստանյութերի բաղադրության մեջ աղյուվանտի ներառումը

պետք է ուժեղացնի առնվազն մեկ հակաձնի նկատմամբ իմունային արձագանքը՝ առանց պատվաստանյութերի մյուս հակաձինների նկատմամբ իմունային արձագանքի վրա բացասական արձագանք առաջացնելու: Առանձնահատուկ ուշադրություն պետք է դարձնել պատվաստանյութի մեջ աղյուվանտի ներառման արդյունքում կողմնակի ռեակցիաների ձեւավորման եւ հաճախության եւ (կամ) ուժգնության մեծացմանը հնարավորությանը: Այդ պատճառով, աղյուվանտի հետ կապված ռիսկը չպետք է գերազանցի իմունային արձագանքի ուժեղացման արդյունքում պատրաստուկի կիրառման հնարավոր օգուտը:

Մույն բաժնում ուսումնասիրվում են հետեւյալ հարցերը.

չգրանցված նոր պատրաստուկներում եւ (կամ) գրանցված կանխարգելիչ պատվաստանյութերում նոր աղյուվանտների ներառման ժամանակ կլինիկական հետազոտությունների անցկացումը.

կլինիկական հետազոտություններն անցկացվում են գրանցված պատվաստանյութերում աղյուվանտի պարունակության ցանկացած փոփոխությունների դեպքում (հեռացում, ավելացում եւ (կամ) փոխարինում):

Մույն բաժնում նշված ընդհանուր սկզբունքները կիրառվում են ինչպես մեկ հակաձին պարունակող պատվաստանյութերի, այնպես էլ՝ համակցված պատվաստանյութերի համար՝ անկախ ներմուծման եղանակից: Իմունային արձագանքի բնութագրման որոշ առանձնահատկությունների գնահատումն անցկացվում է պատրաստուկի անվտանգության եւ արդյունավետության ուսումնասիրության ընթացքում: Պետք է ուշադրություն դարձնել այն բանին, որ «հայտնի աղյուվանտ» հասկացությունը կիրառվում է ցանկացած բաղադրությամբ պատվաստանյութերի՝ մեկ կամ մի քանի հակաձիններ պարունակող գրանցված պատվաստանյութերի համար:

Հետազոտությունների տարբեր ծրագրերի առանձնահատկությունները կապված են հետեւյալ դրույթների հետ.

նոր պատվաստանյութեր՝ մեկ կամ մի քանի նոր կամ հայտնի աղյուվանտի ներառումը նոր պատվաստանյութի մեջ՝ իմունային արձագանքը մեկ կամ մի քանի հակաձնով 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, պատվաստանյութի մեջ աղյուվանտի ներառումը կատարվում է հակաձնի անհրաժեշտ քանակության նվազեցման նպատակով՝ առանց պատվաստանյութի (օրինակ՝ գրիպի համավարակի դեմ պատվաստանյութի) հակաձնային հատկությունների փոփոխությունների: Փոփոխությունները կատարվում են՝

պատրաստուկի մեջ մեկ կամ մի քանի նոր կամ հայտնի աղյուվանտներ ներառելու դեպքում.

աղյուվանտի քանակությունն ավելացնելու դեպքում.

աղյուվանտների թիվը նվազեցնելու կամ պատրաստուկից մեկ կամ մի քանի աղյուվանտներ հեռացնելու դեպքում (առանց դրանք փոխարինելու).

մեկ կամ մի քանի աղյուվանտները նոր կամ հայտնի աղյուվանտներով փոխարինելու դեպքում:

5.2. Նախնական հետազոտություններ:

Եթե որպես աղյուվանտ օգտագործվում է նոր նյութ կամ մշակված է նոր բաղադրություն, ապա նախնական հետազոտություններում անհրաժեշտ է որոշել աղյուվանտի արդյունավետությունը եւ այն հակաձնի նկատմամբ իմունային արձագանքի ազդեցությունը, որը նախատեսվում է ներառել այդ կոմպլեքսում: Եթե պատվաստանյութում նախատեսվում է օգտագործել ավելի քան մեկ

աղյուվանտ, ապա անհրաժեշտ է անցկացնել հետազոտություններ՝ հակաճնի նկատմամբ իմունային արձագանքի վրա աղյուվանտների համակցության ազդեցությունը գնահատելու համար: Բացի այդ, աղյուվանտ-հակաճին կոմպլեքսի տարրերից ավելի քան մեկ տարր պարունակող համակցված պատվաստանյութեր ստեղծելիս՝ անհրաժեշտ է ուսումնասիրել ներմուծված հակաճինների նկատմամբ յուրաքանչյուր աղյուվանտի ակտիվությունը:

5.2.1. Աղյուվանտների ազդեցությունն իմունային արձագանքի վրա:

Իմունային արձագանքի վրա աղյուվանտի ազդեցության գնահատմանն ուղղված հետազոտությունը պետք է ներառի իմունային արձագանքի ուսումնասիրությունը՝ հակաճինն առանց աղյուվանտի ներմուծման ժամանակ, որը պետք է պարունակվի պատրաստի պատվաստանյութում, եւ հակաճինն աղյուվանտի (աղյուվանտների) հետ ներմուծման ժամանակ: Համակցված պատվաստանյութերի մշակման ժամանակ բավարար են այն հետազոտությունները, որոնց ընթացքում պետք է կատարվի առանց աղյուվանտի հակաճինների համակցության եւ աղյուվանտներից յուրաքանչյուրի հետ հակաճինների 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 սկզբունքային հակացուցումների բացակայության դեպքում:

Հետազոտությունը պետք է ներառի մշակվող պատվաստանյութի բաղադրության մեջ ներառված բոլոր հակաձինների նկատմամբ իմունային արձագանքի վրա աղյուվանտի ազդեցության բոլոր հնարավոր հետեւանքների համալիր գնահատականը: Բացի այդ, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել հենց աղյուվանտի իմունոգեն հատկությունները: Իմունոգենության ուսումնասիրության ժամանակ թեստերի հավաքակազմը կախված է ուսումնասիրվող հակաձինների եւ աղյուվանտների ծագումից ու կառուցվածքի առանձնահատկություններից: Լրացուցիչ պետք է հաշվի առնել աղյուվանտների ազդեցության մեխանիզմի ուսումնասիրության ժամանակ փորձարարական մոդելների վրա անցկացվող իմունոգենության ուսումնասիրության արդյունքները:

Իմունիտետի հումորալ օղակի գնահատման ժամանակ անհրաժեշտ է որոշել ոչ միայն հակամարմինների մակարդակը, այլեւ հակամարմինների (չեզոքացնող, օպսոնացնող կամ մանրէասպան հակամարմինների) բնութագիրը. հետազոտություններն անցկացվում են միջազգային ստանդարտի (Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության ստանդարտի կամ դրա համարժեքի) կիրառմամբ: Ներմուծվող պատվաստանյութերին ի պատասխան արտադրվող հակամարմինների բնութագրման ժամանակ անհրաժեշտ է որոշել, թե հակամարմինները որ դասին եւ ենթադասին են պատկանում, որոշել A (IgA) դասի իմունոգլոբուլինների (արյան մեջ շրջանառվող կամ արտազատական) հատկությունները եւ բնութագրել հակամարմինների մյուս հատկությունները, օրինակ՝ ավիդությունը:

Իմունիտետի բջջային օղակի գնահատումն անցկացվում է հակաձին բնորոշ T-բջջային արձագանքի որոշման միջոցով, որը ներառում է Th1, Th2, T-կարգավորիչ բջիջների բնութագիրը 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 աղյուվանտի օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է ուսումնասիրել նախակլինիկական փուլում հակաձնի հետ աղյուվանտի կիրառման անվտանգությունը: Նախակլինիկական ուսումնասիրության վերաբերյալ համանմանակ նյութերը պետք է ներկայացվեն, եթե փոփոխվում է դեղաչափը (ավելանում է) կամ կիրառվում է աղյուվանտի ներմուծման նոր եղանակ, որը նախկինում չի կիրառվել: Եթե օրգանիզմում աղյուվանտի կուտակման պոտենցիալ վտանգ կա, ապա կլինիկական հետազոտություններում անհրաժեշտ է անցկացնել ֆարմակոկլինետիկ ցուցանիշների գնահատում: Միայն աղյուվանտների կլինիկական փորձարկումներ անցկացնելու անհրաժեշտությունը պետք է քննարկվի անդամ պետությունների լիազորված մարմինների ներկայացուցիչների հետ:

5.2.2. Դեղաչափի ընտրության հետազոտություն:

Անհրաժեշտ է համոզիչ ապացույցներ (բավարար քանակությամբ տվյալներ) ներկայացնել այն մասին, որ հետագա հետազոտության համար ընտրված աղյուվանտի եւ հակաձնի քանակության հարաբերակցությունն օպտիմալ է հակաձնի նկատմամբ իմունային արձագանքի ձեւավորման համար՝ անցանկալի երեւոյթների ձեւավորման նվազագույն ռիսկով: Աղյուվանտ-հակաձնի համակցությունների մեծամասնությունը կազմելու ժամանակ հիմնական նպատակը մեկ կամ երկու բաղադրիչների հնարավորինս քիչ քանակության օգտագործումն է՝ անցանկալի երեւոյթների նվազագույն մակարդակով անհրաժեշտ բավարար իմունային արձագանք առաջացնելու համար: Համակցված պատրաստուկում աղյուվանտի եւ հակաձնի նախնական քանակական պարունակությունը որոշվում է սույն կանոնների 5.2.1. բաժնում ներկայացված հետազոտությունների հիման վրա, որոնք կարող են անցկացվել դեղաչափերի ընտրության հետազոտության հետ միաժամանակ:

Դեղաչափերի ընտրությանն ուղղված հետազոտությունների ծավալը կախված է ենթադրյալ պատրաստի պատրաստուկի հատկություններից: Օրինակ, եթե ենթադրվում է աղյուվանտի օգտագործումն այնպիսի դեղաչափերով, որոնք կիրառվում են նվազագույնը մեկ գրանցված պատրաստուկում, ապա

հետազոտության ժամանակ հիմնական ուշադրությունը պետք է ուղղված լինի հակաձնի տարբեր դեղաչափերի կիրառման բնութագրին: Սակայն, եթե նախատեսվում է պատրաստուկի բաղադրության մեջ աղյուվանտի ներառում, որում առկա հակաձնի կամ հակաձինների համակցության դեղաչափն օգտագործվում է մեկ կամ մի քանի գրանցված պատրաստուկներում, ապա հիմնական ուշադրությունը պետք է դարձվի աղյուվանտի քանակության բնութագրին: Պատրաստուկի մեջ նոր աղյուվանտի եւ (կամ) նոր հակաձնի (առանձին կամ համակցության մեջ) օգտագործման դեպքում անհրաժեշտ է անցկացնել դեղաչափերի ընտրությանն ուղղված ավելի լայնածավալ հետազոտություններ:

Օպտիմալ է հետազոտության անցկացումն այն անձանց պոպուլյացիայում, որոնց ցուցված է տվյալ հակաձիններով 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 հակաձին-աղյուվանտ կոմպլեքսի մեկ դեղաչափը ոչ միայն մեկ պատրաստուկի համար, ապա կարող է անհրաժեշտ լինել մի շարք պարամետրերի համար հաստատող հետազոտությունների անցկացումը: Ընդ որում, ցանկալի է, որ անցկացվեն հակաձին-աղյուվանտ 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 պատահական ընտրանքային, կրկնակի կույր եւ վերահսկվող են: Հետազոտությունների

բովանդակային պլանը կախված է հակաձին-աղյուվանտ կոմպլեքսի հատկություններից: Գրանցված պատվաստանյութերում հակաձնի պարունակության փոփոխությանը վերաբերող մոդիֆիկացիաների դեպքում պետք է անցկացվի իմունային արձագանքի 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 հակաձնի ներմուծման նկատմամբ իմունային արձագանքի ուժեղացում, ապա անհրաժեշտ է ըստ տարիքային կազմի տարբերվող պացիենտների խմբերում անցկացնել իմունոգենության ուսումնասիրություն:

5.3.2. Հետազոտության ծրագրի հնարավոր տարբերակները:

5.3.2.1. Նոր կամ հայտնի աղյուվանտ պարունակող նոր պատվաստանյութերը:

Նոր պատվաստանյութերի (Միության դեղագրքում կամ Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպության նորմատիվ փաստաթղթերում չնկարագրված հակաձիններ պարունակող պատրաստուկների, այն պատրաստուկների, որոնցում օգտագործվել է հայտնի հակաձնի 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 աղյուվանտի պարունակության փոփոխությունը

Անհրաժեշտ է անցկացնել նվազագույնը մեկ հաստատող հետազոտություն՝ աղյուվանտի պարունակության փոփոխությունները հիմնավորելու համար: Հետազոտության բովանդակային պլանը կախված է նրանից, թե ինչ նպատակով է կատարվում փոփոխությունը:

Հետազոտությունների բովանդակային պլանը պատրաստուկի արդյունավետության բարձրացմանն ուղղված փոփոխությունների կատարման ժամանակ

Եթե հիմնական նպատակը իմունային արձագանքը մեկ կամ մի քանի հակածինների նկատմամբ մեծացնելը կամ ենթադրյալ վերջնական ազդեցության 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՝ հակածիններից առնվազն 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 աղյուվանտի գերազանցությունն ըստ արդյունավետության ցուցանիշների:

Եթե ենթադրվում է ավելի մեծ դեղաչափով աղյուվանտի օգտագործում, քան օգտագործվել է ավելի վաղ գրանցված պատրաստուկում, կամ ներմուծման եղանակի փոփոխություն, ապա անհրաժեշտ են անվտանգության գնահատման լրացուցիչ հետազոտություններ: Այդպիսի հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտությունը պետք է քննարկվի ազգային կարգավորող մարմնի մասնագետների հետ՝ մինչև ձևափոխված (մոդիֆիկացված) պատրաստուկի գրանցման հայտ 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 հակաճնի նկատմամբ իմունային արձագանքն ավելի ցածր արդյունավետություն չունի, քան գրանցված պատվաստանյութի յուրաքանչյուր հակաճնի նկատմամբ իմունային արձագանքը: Ոչ պակաս արդյունավետության գնահատման չափորոշիչները պետք է հիմնավորվեն հակաճնի 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 աղյուվանտի եւ հակաճնի առանձնահատկությունները: Որոշ դեպքերում, կարող է նպատակահարմար լինել իմունամիջնորդավորված ռեակցիաների ձեւավորման հնարավորության վրա ուշադրություն դարձնելը: Ամեն դեպքում, մոդիֆիկացված պատրաստուկների կիրառման ժամանակ «ռիսկ-օգուտ» հարաբերակցությունը պետք է լինի նույնքան նպաստավոր, որքան գրանցված պատրաստուկի դեպքում է:

Հետգրանցումային դիտարկումները պետք է անցկացվեն աղյուվանտ պարունակող գրանցված պատվաստանյութի բաղադրությունում փոփոխություններ կատարելու բոլոր դեպքերում:

5.3.3. Հետազոտության արդյունքների վիճակագրական մշակումը: Գնահատվող ցուցանիշներն ու մեթոդները, որոնք օգտագործվում են վիճակագրական անալիզի անցկացման համար, 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 արժեքը: Կլինիկական փորձարկումների պլանավորման ժամանակ անհրաժեշտ է հաշվի առնել ընտրանքի ծավալի հետ կապված հնարավոր խնդիրները: Հետազոտությունների ծրագիրը կազմելիս կարող են օգտագործվել գիտական առաջարկությունները եւ Միության իրավունքի մաս կազմող ակտերի պահանջները:

Գլուխ 17. Պատրաստուկների կլինիկական հետազոտություններն
ալերգիկ հիվանդությունների սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար

1. Ներածություն

Սույն գլուխը ցուցումներ է պարունակում ալերգեն այն պատրաստուկների (ալերգենների լուծամզվածքների, ռեկոմբինանտ ալերգենների, մոդիֆիկացված ալերգենների եւ այլնի հիման վրա պատրաստուկների) արդյունավետության եւ անվտանգության հետազոտության ծրագրի նախապատրաստման համար, որոնք մշակված են ալերգիկ հիվանդությունների (օրինակ՝ այնպիսի ալերգիկ հիվանդությունների երկարատեւ բուժումն ու շտկումը, ինչպիսիք են ռինոկոնյուկտիվիտը եւ միջատների թույնի նկատմամբ ալերգիան) սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար:

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 ալերգիկ իմունային ռեակցիաների բնական ձեւավորմամբ: Շրջակա միջավայրի ալերգենների (բույսերի ծաղկափոշուց, տիգերից, կենդանիների թեփից, սնկերից, միջատների

թույնից եւ սննդամթերքից) հետ օրգանիզմի շփումը կարող է հանգեցնել իմունոգլոբուլին E-ից կախված (IgE-ից կախված) զգայունացման ձեւավորման, իսկ ալերգենների հետ կրկին անգամ շփման դեպքում կարող են առաջանալ հիվանդության ախտանիշներ:

Բացի ֆարմակոթերապիայի վրա հիմնված ախտանշական (սիմպտոմատիկ) բուժումից, կարելի էր 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 ազդեցությունների 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 արգելափակող (ուղեկապող) IgG (IgG4 եւ IgA) հակամարմինների մակարդակի բարձրացում 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 ազդեցությունները պայմանավորված են T-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 T-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 ավերգենով հարուցված T-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 վերլուծության ժամանակ:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար նոր պատրաստուկների ուսումնասիրության նպատակով 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:

Մույն գլխում ներկայացված են սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների ուսումնասիրության պլանի մշակման, գնահատման մոտեցումների կատարելագործման եւ արդյունքների համեմատության ցուցումները:

Մույն գլխում ներկայացված են ավերգիկ գործընթացի ցանկացած տեղայնացման դեպքում (օրինակ՝ շնչառական ուղիների վերին եւ ստորին հատվածներում, աչքերի շրջանում՝ 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՝ լուծամզվածքներից, 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 ապթման, 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 գլուխները կենսաբանական դեղապատրաստուկների մշակման ընդհանուր ցուցումներ են պարունակում:

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 հանձնարարականներում ներկայացված չափորոշիչների հիման վրա. անամնեզում պետք է լինեն տեղեկություններ սեզոնային ալերգիկ ռինիտի (ռինոկոնյուկտիվիտի) սրացման եւ 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 թաղանթաթելավորների 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 զգայունացումը: Քիչ թվով հիվանդներ կան, որոնց մոտ զգայունացում է հայտնաբերվում մեկ ալերգենի նկատմամբ (մոնոսենսիբիլիզացիա). հիմնականում հայտնաբերվում է պոլիսենսիբիլիզացիա՝ մի տեսակի մի քանի ալերգենների նկատմամբ, կամ պոլիսենսիբիլիզացիա՝ տարբեր տեսակի մի քանի ալերգենների նկատմամբ: Այդ առնչությամբ, 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 զգայունացման պատճառ դարձած ալերգենների սահմանափակ (նվազագույն) քանակություն: Ընդ որում, անհրաժեշտ է փաստաթղթերում նշել պատճառական ալերգենները եւ ներկայացնել մյուս այն ալերգենների գնահատականը, որոնց նկատմամբ պացիենտը զգայունացվել 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, սակայն որոնք

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 սեզոնային եւ շուրջտարյա ալերգենների նկատմամբ զգայունացման առկայության դեպքում կարող են ի հայտ գալ լրացուցիչ դժվարություններ: Նախ եւ առաջ, պետք է հաշվի առնել, որ զգայունացում առաջացրած ոչ բոլոր ալերգեններն ունեն կլինիկական նշանակություն: Իմունոթերապիայի ուսումնասիրության օբյեկտիվ արդյունքներ ստանալու համար խորհուրդ է տրվում հետազոտության մեջ չներառել այնպիսի հիվանդների, որոնց մոտ հայտնաբերվում է տարվա տարբեր եղանակների ալերգենների նկատմամբ կլինիկորեն նշանակություն ունեցող զգայունացում, եւ այն հիվանդներին, որոնց մոտ սրացման ժամանակաշրջանները կարող են համընկնել: Նաեւ թույլ չի տրվում հետազոտության մեջ ընդգրկել այնպիսի հիվանդների, որոնց մոտ զգայունացում է հայտնաբերվում է շուրջտարյա ալերգենների նկատմամբ, եւ հիվանդների, որոնց մոտ ուսումնասիրվող սեզոնային ալերգենի ակտիվության շրջանում կարող է սրացում լինել: Շուրջտարյա ալերգենների ուսումնասիրության ժամանակ հետազոտության մեջ կարող են ընդգրկվել այնպիսի հիվանդներ, որոնք շուրջտարյա ալերգենների նկատմամբ զգայունացում չունեն, ինչը կլինիկական նշանակություն ունի: Սեզոնային ալերգենների նկատմամբ կլինիկական նշանակություն ունեցող զգայունացում հայտնաբերված հիվանդների շրջանում շուրջտարյա ալերգենների ուսումնասիրության ժամանակ արդյունավետության գնահատումը չպետք է անցկացվի այն ժամանակահատվածում, որը համընկնում է սեզոնային ալերգենի ակտիվության հետ:

Ինհալացիոն այն ալերգենների նկատմամբ ալերգիա ունեցող հիվանդների մոտ, որոնք նախատեսվում են ներառել հետազոտության մեջ, մինչեւ հետազոտության սկիզբը պետք է որոշվի հիվանդության համապատասխան ախտանիշների նվազագույն մակարդակը: Օպտիմալ է ոչ թե այն ախտանիշների

բալային ներկայացումը, որոնք առաջ են եղել, այլ ախտանիշների բնութագիրը՝ հիվանդի սկզբնական վիճակի գնահատումն անցկացնելու ժամանակ: 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 ռիսկի առնչությամբ՝ անհրաժեշտ է հաշվի առնել մաստոցիտոզի առկայությունը՝ արդյունավետությունը եւ անվտանգությունը գնահատելիս:

Հետազոտության մեջ ընդգրկելու չափորոշիչների ընտրությունն իրականացվում է՝ հաշվի առնելով տարիքը, սեռը, հիվանդության առանձնահատկություններն ու ծանրությունը, ուղեկցող հիվանդությունների առկայությունը, նախորդ իմունոթերապիան եւ այլն: Բացառության չափորոշիչների շարքին կարող են դասվել այնպիսի գործոններ, 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 ասթմայի վրա պատրաստուկի ունեցած ազդեցության գնահատման վերաբերյալ տվյալների ստացման համար: Չնայած, 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 են խորհուրդ տրվում նշանակել անհետաձգելի թերապիայի համար:

4.2.2. Պատրաստուկներ անհետաձգելի թերապիայի համար:

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացման դեպքում պետք է նախատեսել անհետաձգելի թերապիայի պատրաստուկներ: 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 անհետաձգելի թերապիայի համար նախատեսված, կարճ ֆարմակոդինամիկ ազդեցությամբ 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 զերգգայունությունը բացակայում է, չեն կարողանում արձագանքել որպես զգայունացված հիվանդները, 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: Պահպանող դեղաչափին հասնելու անհրաժեշտությունը կախված է դեղաչափի մեծացման սխեմայից, ինչը պետք է ներկայացվի համապատասխան հետազոտություններում:

4.3.2. Դեղաչափի ընտրության հետազոտությունները:

Տանելի դեղաչափերի ընդգրկույթը որոշելուց հետո, անհրաժեշտ է անցկացնել «դեղաչափ-ազդեցություն» կախվածության ուսումնասիրություն: Տվյալ հետազոտությունները կարող են իրականացվել մի քանի կարճաժամկետ չվերահսկվող հետազոտությունների անցկացման ժամանակ (օրինակ՝ 2-4 ամիս): Որպես առաջնային վերջնակետեր, կարող են օգտագործվել պրովոկացիոն թեստեր (օրինակ՝ շաղկապենային /կոնյունկտիվա/, քթային կամ բրոնխիալ պրովոկացիա կամ խցում ալերգենի էքսպոզիցիայի որոշումը) եւ կլինիկական ցուցանիշներ: Կլինիկական նշանակություն ունեցող լաբորատոր ցուցանիշները երկարատեւ հետազոտությունների անցկացման դեպքում

(սպեցիֆիկ հակամարմիններ, T-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. Ֆարմակոկլինետիկայի եւ ֆարմակոդինամիկայի հետազոտությունը:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների ֆարմակոկլինետիկ 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, T-բջջային արձագանքի եւ (կամ) ցիտոկինների սինթեզի փոփոխությունները) եւ (կամ) օրգանի (հյուսվածքի) արձագանքի գնահատման ցուցանիշների դինամիկան (օրինակ՝ պրովոկացիոն թեստեր): Տվյալ հետազոտությունները կարող են իրականացվել պատրաստուկների հետագա հետազոտությունների շրջանակներում:

4.3.4. Հաստատող հետազոտությունները:

Հետազոտության բովանդակային պլանը:

Իմունոթերապիայի համար նախատեսված պատրաստուկների հաստատող հետազոտություններն անցկացվում են պատահական ընտրանքի, պլացեբո-վերահսկվող, կրկնակի կույր հետազոտություններում: Ոչ պակաս արդյունավետության չափանիշների կիրառումը թույլ չի տալիս օբյեկտիվորեն գնահատել հետազոտությունների արդյունքները, քանի որ ալերգենների կիրառման պատասխանները տատանվում են լայն ընդգրկույթում եւ կարող են անկանխատեսելի լինել:

Այս առնչությամբ, առաջարկվում է համեմատության պլացեբո օբյեկտի հետ համեմատական հետազոտություններ անցկացնել: 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 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՝ կրկնակի քողարկմամբ հետազոտություն): Հատուկ դեպքերում, երբ պետք է օգտագործել ոչ պակաս արդյունավետության հետազոտությունների անցկացումը, անհրաժեշտ է հիմնական ուշադրությունը դարձնել զգայունության գնահատման զգայուն մեթոդների ընտրությանը: Այդ պատճառով, առաջարկվում է դիմել լիազորված մարմիններին՝ հետազոտության բովանդակային 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 տարատեսակություններով ազդեցություն ունենալ, ինչը նվազեցնում է նշված

մոտեցումներից ստացված արդյունքների բովանդակային հազեցվածությունը: Ախտանիշների անհրաժեշտ նվազագույն մակարդակ ունեցող հիվանդին հետազոտության մեջ ընդգրկելու համար կարելի է օգտագործել տիտրումով պրովոկացիոն թեստեր:

Սեզոնային ալերգիայի հետազոտության դեպքում պարտադիր է արձանագրության մեջ նշել ծաղկափոշու այն մակարդակը մթնոլորտում, որի դեպքում հնարավոր է սկսել հիվանդությունների ախտանիշների գնահատումը, ու հսկողության 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 ոչ մի սանիտարական միջոցառում չի անցկացվում: Բացի այդ, խորհուրդ է տրվում կոնկրետ հիվանդների տնային ալերգենների մակարդակների տարատեսակությունները՝ հատկապես ախտանիշների գնահատման ժամանակահատվածում, արտացոլել փաստաթղթավորման մեջ:

Հետազոտության տեւողությունը:

Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի հիմնական նպատակը իմունային համակարգի փոփոխությունների հետեւանքով առաջացած կայուն ազդեցություն ստանալն է, 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 տեղողությունից կախված՝ հնարավոր են հետազոտությունների հետեւյալ տարբերակները՝

ալերգիկ ախտանիշների բուժման գնահատում՝ կարճաժամկետ կլինիկական հետազոտություններ, որոնք արդյունավետություն են ցուցաբերում 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 զգայունացման 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 տվյալները, քանի որ դրանք կարող են ազդեցություն ունենալ շարունակվող հետազոտության արդյունքների վրա:

Վերջնակետերի գնահատումը սեզոնային ալերգենի դեպքում անցկացվում է յուրաքանչյուր սեզոն եւ մի քանի անգամ բուժման ընթացքում կամ, շուրջտարյա ալերգենի դեպքում՝ հսկողության 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) արդյունավետության 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 հայտատուի 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՝ քորը քթի ներսում, 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 տարբեր ազդեցություն են ունենում, 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 կոմպենսացնել 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 տեսողական սանդղակի (VAS), օրերի թիվը՝ առանց ախտանիշների, պացիենտի եւ բժշկի կողմից հիվանդի ընդհանուր վիճակի բարելավման գնահատումը: Պրովոկացիոն թեստերի (մաշկ, աչքեր, քիթ, բրոնխներ, խցիկում ալերգենով խթանում) 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՝ ռինոմանոմետրիայի): 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 կարելոր 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 զգայունացման 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 հանձնարարականներով (ICH) եւ Միության հանձնարարականներով:

Արձանագրության մեջ փոփոխություններ կատարելուց խուսափելու նպատակով հետազոտությունների ծրագիրը պատրաստելիս՝ պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել արդյունքների գնահատման մեթոդներին: Տվյալ բաժնի

բացակայության դեպքում հնարավոր չի լինի որոշել 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 ցուցանիշների վերլուծության դեպքում: Նման դեպքերում անհրաժեշտ է նշել արդյունքների գնահատման մեթոդները:

Այն հետազոտություններում, որտեղ որոշակի դեր է խաղում շրջակա միջավայրը (օրինակ՝ սեզոնային ռիսկոնյուկտիվիտ), 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 առկա է 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 ռեկոմբինանտ 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: Զգայունացնող ունակության աստիճանից կախված՝ ալերգենները բաժանվում են գլխավոր (ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE-երի կապման ≥ 50 տոկոս) եւ փոքր (ալերգեն-սպեցիֆիկ IgE-երի կապման <50 տոկոս) ալերգենների: Ընդ որում, պետք է նշել, որ ելանյութում առկա ոչ բոլոր ալերգեններն են հայտնի: Այն պացիենտները, որոնց մոտ զգայունացում է հաստատվել անհատական ալերգենների լրակազմի նկատմամբ, պետք է դիտարկվեն անհատական կերպով: Սպեցիֆիկ իմունոթերապիայի համար այն ալերգեն լուծամզվածքների օգտագործումը, որոնք պարունակում են ալերգենների լայն սպեկտր, մեծացնում է հավանականությունը, որ բուժման համար օգտագործվում է դրա ալերգիայի հետ կապված ալերգենների ամբողջ սպեկտրը, նույնիսկ եթե ոչ բոլոր ալերգենները կապ ունեն դրա անհատական ալերգիայի հետ: Սակայն, լուծամզվածքի համեմատությամբ, ալերգենների ավելի քիչ քանակություն պարունակող մաքրված ալերգենների օգտագործումը իմունոթերապիայի համար թույլ է տալիս նույնականորեն 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՝ զգայունացման 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 համանման այլ կարգերին արտարկելու (էքստրապոլյացիայի ենթարկելու) անհնարիությունը: Այն դեպքում, երբ համանման կարգի դրույթները տարածվում են այդ կարգի մեջ չմտնող ալերգենների վրա, հայտատուն պարտավոր է հիմնավորում ներկայացնել՝ տվյալ ալերգենը խմբի կազմում ներառելու համար: Համանման կարգերի հայեցակարգի կիրառումը մաքրված ալերգենների նկատմամբ (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, գենահինժեներային 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 ժամանակ՝ 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 արտարկումը մեկ այլ եղանակի. 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. Իմունոթերապիայի արդյունավետության ուսումնասիրությունը երեխաների մասնակցությամբ՝ կլինիկական հետազոտությունների ժամանակ

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 հանձնարարականները եւ այլն): Երեխաների՝ հատկապես շատ փոքր տարիքի, մասնակցությամբ կլինիկական հետազոտությունների

անցկացումը մի շարք խնդիրներ ունի (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, այլ 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 ժամանակ, անվտանգության գնահատման համար պետք է կատարել բոլոր նորմատիվային պահանջները: Անցանկալի երեւույթի բացահայտման դեպքում անհրաժեշտ է որոշել դրա ծանրությունը (թեթեւ, միջին ծանրության եւ ծանր), անալիզ անցկացնել՝ դրա կապը ուսումնասիրվող պատրաստուկի հետ որոշելու համար, եւ բոլոր նյութերը ներառել համապատասխան փաստաթղթերի մեջ: Անցանկալի երեւույթների նկարագրությունն անհրաժեշտ է անցկացնել միասնականացված ծածկագրերի եւ տերմինաբանության օգտագործմամբ: Անցանկալի լուրջ երեւույթները՝ հատկապես բուժման հետ կապված, անհրաժեշտ է շատ մանրամասն նկարագրել: Անհրաժեշտ է առանձին տեղեկատվություն

ներկայացնել սպասվող անցանկալի ալերգիկ երևույթների մասին: Սպասվող անցանկալի ալերգիկ երևույթները՝ կախված ախտանիշների ի հայտ գալու ժամանակից, կարող են լինել արագ եւ դանդաղ զարգացող տիպերի (արագ զարգացողների թվին են դասվում այն ռեակցիաները, որոնք զարգանում են պատրաստուկի ներմուծումից հետո՝ առաջին 30 րոպեի ընթացքում): Տեղայնացումից կախված՝ դրանք կարող են լինել տեղային եւ համակարգային ռեակցիաների տեսքով (տեղային ռեակցիաների թվին են դասվում այն ռեակցիաները, որոնք զարգանում են ներմուծման տեղում, իսկ համակարգայիններին՝ 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 ազդեցությունների 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 հիդրօքսիդի, թիրոզինի)՝ դեպոնացման ազդեցություն ստեղծելու համար,

«ալերգեն»՝ 1) դեղամիջոց, որը ալերգիկ հիվանդությունների բուժման համար պարունակում է ալերգեններ կամ ալերգենների ածանցյալներ,

2) մոլեկուլ, որն ունակ է IgE արձագանք եւ (կամ) I տիպի ալերգիկ ռեակցիա առաջացնելու,

«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 ալերգենները՝ 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, պահպանող դեղաչափին հասնելը,

«ալերգենի լուծամզվածք»՝ բնական ծագման ելքային հումքից դուրսբերում, 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 արեալներում. 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 կանխարգելման, դիսբիոտիկ վիճակների շտկման դեպքում: Այս պատրաստուկները բակտերիաների համապատասխան տեսակների ֆագոլիզատների մանրէազերծ, մաքրված ֆիլտրատներ են: Դրանք ազատվել են բակտերիաների կենսազործունեության արգասիքներից, էնդո- եւ էկզոտոքսիններից, բակտերիալ բջիջների ֆագոլիզի արգասիքներից, սնուցող միջավայրերի սպիտակուցային եւ անտիգենային համալիրներից:

Ազդեցության խիստ սպեցիֆիկության շնորհիվ բակտերիոֆագերը, ի տարբերություն հակաբիոտիկների, չեն ընկճում մակրոօրգանիզմի բնական միկրոֆլորան, չեն ճնշում դրա իմունային պաշտպանության մեխանիզմները եւ չունեն թունավոր ազդեցություն: Հակաբիոտիկների նկատմամբ բակտերիաների դիմադրողականության առկայությունը չի ազդում բակտերիոֆագերի լիտիկ ակտիվության վրա: Բակտերիոֆագերի պատրաստուկների նշանակման դեպքում կլինիկական արդյունավետության գլխավոր պայման է բակտերիալ հարուցիչի ֆագոզայությունը:

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, առկա են արտադրական շինությունների համալրման եւ տեղակայման 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) անջատումը,

հակաբակտերիալ ակտիվության լայն սպեկտրով վիրուլենտ բակտերիոֆագերի անջատումը՝ մայր ֆագերի հավաքածուն համալրելու համար:

Արտադրական գոտում պետք է նախատեսված լինեն առանձին միկրոկենսաբանական մեկուսարաններ՝ արտադրական բակտերիալ շտամների եւ մայր ֆագերի հետ աշխատանքի համար:

Ֆազային 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 թունավոր, 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 ժամանակ 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 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 լիզիսի (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 ազարիզացված 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 յուրաքանչյուր 2-3 ամսվա ընթացքում կանոնավոր վերացանքով:

Համապատասխան բակտերիոֆագերի աշխատատեւության համար օգտագործվող բակտերիաների արտադրական շտամները չպետք է օգտագործվեն որպես ստուգիչ բակտերիալ շտամներ:

Մայր բակտերիոֆագերը:

Ֆագային պատրաստուկների ստացման համար օգտագործվում են միայն վիրուլենտ բակտերիոֆագեր: Դրանց անջատում են բնական աղբյուրներից՝ կլինիկական նյութից, կեղտաջրերից, հողից, նոր անջատված եւ արտադրական բակտերիաների նպատակային տեսակների շտամների վրա պասսաժի ենթարկելով: 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 վերլուծությամբ): Բակտերիոֆագերի արտադրական հավաքածուն պահվում է հեղուկ վիճակում 2-8°C ջերմաստիճանում, 5 տարվա ընթացքում բակտերիալ շտամներում ամենամյա վերացանքով 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 հնարավորությունը: Օրինակ՝ ֆագերի նկատմամբ դիմադրողականություն ունեցող հարուցիչով պայմանավորված վարակի բռնկման կամ օջախի առաջացման դեպքում համաճարակային նշանակության բակտերիալ շտամի հանձնումն արտադրության 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 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 անջատումը պետք է ապահովվի մաքրման լրացուցիչ մեթոդներով (ուլտրաֆիլտրում, աֆինային քրոմատոգրաֆիա եւ այլն):

Բակտերիալ կախույթահեղուկի ֆագոլիզիսի գործընթացի ավարտից հետո իրականացվում է ֆագոլիզատների մանրէազերծող ֆիլտրում, այնուհետեւ՝ բակտերիալ մետաբոլիտներից եւ տոքսիններից, սնուցիչ միջավայրերի բացառիչներից մաքրում, 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 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

Բակտերիոֆագերի արտադրության գործընթացի տարբեր փուլերում ստացվում են միջանկյալ արգասիքներ, որոնք պետք է համապատասխանեն որակի որոշակի մակարդակի:

Բակտերիաների արտադրական շտամների պատրաստման դեպքում բակտերիալ շտամ-պրոդուցենտների ցանքային կուլտուրաների հսկողությունը ներառում է հետևյալ ցուցանիշները՝

մաքրությունը,

կենսաբանական հատկությունների բնորոշությունը,

հեշտ առաջացող պրոֆագերի բացակայությունը:

Մայր բակտերիոֆագերի պատրաստման դեպքում մայր բակտերիոֆագերի հսկողությունը 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, մանրէազերծող ֆիլտրման ավարտին զուգահեռ՝ անցկացվում է pH 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 թեստերում,

լցանյութերի ավելացումից հետո իրականացվում են տրված դեղաձևին (հաբեր, դեղապատիճներ, մոմիկներ, հեղուկաքսուքներ, քսուքներ) համապատասխանող տեխնոլոգիական գործընթացներ,

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 մինչեւ 25°C պահպանման ջերմաստիճանային ռեժիմի ընդլայնում՝ հայտագրված պիտանիության ժամկետի ընթացքում պատրաստուկի ակտիվության հաստատման ժամանակ:

2. Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի նախակլինիկական հետազոտությունները

Նոր ֆագային պատրաստուկները բուժիչ նպատակներով օգտագործելու հնարավորության գնահատումը պետք է անցկացվի՝ հաշվի առնելով կենսաբանության, գենետիկայի եւ բակտերիալ վիրուսների 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 թունավորության, ալերգիա առաջացնող հատկությունների) ուսումնասիրության արդյունքները:

2.1. Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի կենսաբանական հատկությունները

Պատրաստուկների կառուցվածքաստեղծման ժամանակ օգտագործվում են բնական ծագման վիրուլենտ ֆագեր: Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի էլանյութ են բակտերիաների համապատասխան տեսակների ֆագոլիզատների մանրէազերծ ֆիլտրատները: Մաքրման լրացուցիչ մեթոդները պետք է ապահովեն դրանց անջատումը բակտերիաների կենսագործունեության արգասիքներից, էնդո-եւ էկզոտոքսիններից, բակտերիալ բջիջների ֆագոլիզիսի արգասիքներից: Մաքրված, խտացված ֆագոլիզատները ենթակա են համապատասխան տեխնոլոգիական ընթացակարգերի՝ կախված վերջնական պատրաստուկի (մոնոկամ համակցված) եւ դրա դեղաձեւի տեսակից: 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 պարբերաշրջան: Դեպի լիզոզեն պարբերաշրջան անցում կատարող գեների, վիրուլենտության գործոնների եւ տոքսինների առկայությունը բազմակողմանիորեն գնահատել թույլ տվող առավել ամբողջական բնութագիրը բակտերիոֆագի գենոմի ամբողջական հաջորդականության որոշումն է:

Այդպիսի դասակարգման համար, որպես փորձարարական հատկանիշներ, կարող են ծառայել վիրուսային մասնիկի կազմաբանության որոշումը՝ բացասական հակադրման էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի միջոցով, եւ ՊՇՌ-տիպավորումը՝ 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 միավորների քանակը 1 մլ-ում), որը որոշվում է Գրացիայի՝ ագարային շերտերի մեթոդով,

ունենա լիտիկ ազդեցության լայն ընդգրկույթ՝ թանգարանային եւ հիվանդներից մեկուսացված բակտերիալ շտամների ներկայացուցչական հավաքածուի վրա,

ուսումնասիրվի մոլեկուլային-գենետիկ (լիագենոմ սեկվենավորման) մեթոդների միջոցով՝ դրա՝ ԴՆԹ-ի ամբողջական նուկլեոտիդային հաջորդականության որոշման համար՝ հաջորդող կենսատեղեկատվական վերլուծությամբ,

մորֆոլոգիական տեսանկյունից բնութագրվի բացասական հակադրման 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 այն բակտերիալ շտամի բնութագիրը, որի վրա անցկացվում է բակտերիոֆագի կուլտիվացումը: Շտամը չպետք է պարունակի պատրաստուկն ադոտոող, հեշտությամբ առաջացող պրոֆագեր: Առաջացող պրոֆագերի առկայության գնահատումն անցկացվում է բակտերիաների՝ ինդուկտորներով (ուլտրամանուշակագույն ճառագայթմամբ, միտոմիցին C-ով, նալիդիքսաթթվով) 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:

Պատրաստուկին ընդհանուր առմամբ 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 կազմաբանական, 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 տեսողականորեն նկատելի չէ,

ուսումնասիրվող պատրաստուկի ազդեցության ընդգրկույթը՝ հիվանդներից անջատված (ֆագոզայուն 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 հայտագրված պիտանիության ամբողջ ժամկետի ընթացքում՝ պահպանման կանոնակարգված ջերմաստիճանում: Պատրաստուկի կայունության որոշումը (բակտերիոֆագի լիտիկ ակտիվությունը պահպանելու ունակությունը) իրականացվում է Ապպելմանի մեթոդով:

Բակտերիոֆագերի հակամանրէային ազդեցության հետազոտություն անցկացնելիս՝ 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 նկատմամբ, որի դեմ մշակվել է ուսումնասիրվող պատրաստուկը:

Փորձարարական կենդանիներ:

Թերապեւտիկ արդյունավետության ուսումնասիրության ժամանակ 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 գ զանգվածով, յուրաքանչյուր խմբում՝ 10 մկներից ոչ պակաս) ընդհանրացված 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, օրգանիզմի այս կամ այն համակարգերի նկատմամբ դրա խնամակցությունից: Հնարավոր է քրոնիկ սեպտիկոպիեմիայի, թոքաբորբի, պիելոնեֆրիտի, մենինգիտի եւ մենինգոէնցեֆալիտի, տեղայնացված այլ 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՝ գնահատում են՝

պատրաստուկի կանխարգելիչ արդյունավետությունը՝ վարակումից 1, 3, 6, 12, 24 եւ 48 ժամ առաջ պատրաստուկի ներմուծում,

պատրաստուկի թերապեւտիկ արդյունավետությունը՝ վարակումից 1, 3, 6, 12, 24 կամ 48 ժամ հետո պատրաստուկի ներմուծում:

Հետազոտություններն անցկացվում են ներմուծման տարբեր բազմապատիկության դեպքերում (մեկանգամյա կամ կրկնակի՝ մոդելից կախված): Ֆագոթերապիայի ավանդական մոդել՝ ամեն օր ներմուծվող դեղաչափի մեջ ֆագային մասնիկների որոշակի պարունակությամբ պատրաստուկի ներորովայնային ներմուծում՝ 10-12 օրվա ընթացքում: Հետազոտության գործընթացում որոշում են նվազագույն արդյունավետ դեղաչափը՝ հաշվի առնելով մարդու համար ենթադրվող թերապեւտիկ դեղաչափը՝ զանգվածի կիլոգրամների վերահաշվարկով:

Յուրաքանչյուր առանձին հետազոտություն ներառում է 2 տեսակի հսկողություն՝

բուժում չանցնող կենդանիների մահվան հսկողություն,

բուժման արդյունավետության հսկողություն (հայտնի հակամանրէային պատրաստուկի՝ համանման ուղղվածության հակաբիոտիկի համեմատ):

Որպես համեմատության պատրաստուկ՝ կարելի է օգտագործել սնուցիչ միջավայրը, որտեղ պատրաստվել է բակտերիոֆագի ուսումնասիրվող պատրաստուկը:

Կենդանիների հետազոտման տեղությունը 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, ռդնուդեղային 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

թունավորադոզումներ: Ֆազային 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 հաստատումը ներառում է թունավորության (սուր եւ քրոնիկ), տեղային եւ ալերգիա առաջացնող ազդեցության ուսումնասիրություն:

Թունավորության հետազոտությունը:

Ֆազային պատրաստուկների թունավորության 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 թունավորություն առաջացնելու ունակությունից:

Թունավորության գնահատումը՝ մեկանգամյա ներմուծման դեպքում:

Սուր թունավորության հետազոտությունն անցկացվում է ֆագի մեկանգամյա ներորովայնային ներմուծման դեպքում՝ այնպիսի դեղաչափով, որը բազմակի գերազանցում է մարդու համար նախատեսված միանգամյա առավելագույն դեղաչափը՝ մարմնի զանգվածի միավորի հաշվարկով (100-200 անգամ): Առավելագույն ծավալը՝ 1 մլ-ից ոչ ավելի: Հետազոտման ժամկետը՝ պատրաստուկի ներմուծումից հետո 7 օրվանից ոչ պակաս: 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 համեմատությամբ: Անհրաժեշտ է անցկացնել կենդանիների ներքին օրգանների հյուսվածքաբանական հետազոտություններ:

Թունավորության գնահատումը՝ բազմակի ներմուծման դեպքում:

Բազմակի ներմուծման ժամանակ թունավորության ուսումնասիրությունն անցկացվում է ֆագի ներորովայնային ներմուծման դեպքում ամեն օր՝ 20 օրվա ընթացքում՝ այնպիսի դեղաչափով, որն առավելագույն կերպով համարժեք է մարդու համար նախատեսված միանգամյա դեղաչափին՝ մարմնի զանգվածի միավորի հաշվարկով:

Կենդանիների հսկողությունն 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 հետազոտության ժամանակ 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:

Ալերգիա առաջացնող հատկությունների գնահատումը:

Բակտերիոֆագերի մեծ մասն առաջնային կիրառման ժամանակ կենդանիների եւ մարդու օրգանիզմի համար նոր հակածիներ են, այսինքն՝ օրգանիզմում նախապես դրանց դեմ հակամարմիններ առկա չեն: Փորձերով ցույց է տրված, որ ֆագոլիզատի ֆիլտրատի միանգամյա ընդունման դեպքում օրգանիզմում ֆագերի առկայության նկատմամբ իմունային արձագանքն աննշան է եւ չի ազդում ֆագի թերապեւտիկ ազդեցության վրա: Հայրենական հետազոտողների կողմից ապացուցվել է, որ թերապեւտիկ դեղաչափերով մաքրված ֆագային պատրաստուկների ներմուծումը 15-20 օրերի ընթացքում չի խթանում հակաֆագային հակամարմինների առաջացումը: Միաժամանակ տվյալներ կան, որ ֆագի ավելի երկար կիրառման դեպքում ադապտիվ իմունային համակարգի խթանումը պոտենցիալ հավանական է:

Բակտերիոֆագերի նոր պատրաստուկների ավերգիա առաջացնող 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 օգտագործվել որպես նոր պատրաստուկի հետազոտության վերաբերյալ 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 կանխարգելություն: Այս առումով, կլինիկական հետազոտմանն անպայման նախորդում է բակտերիալ հարուցիչների բացահայտման ու հավաքման եւ ուսումնասիրվող ֆագային պատրաստուկի նկատմամբ դրանց զգայունության որոշման վերաբերյալ աշխատանքը: Ստացված արդյունքների հիման վրա կարող է ընդլայնվել պատրաստուկի ազդեցության ընդգրկույթը՝ կայուն շտամների նկատմամբ դրա հարմարվողականության հաշվին;

Կլինիկական փորձարկումների կազմակերպման ժամանակ 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 սոցիալական ամենամեծ նշանակություն են ստացել ստացիոնար հաստատություններում մնալու հետ կապված թարախային-սեպտիկ հիվանդությունները: 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 վերլուծության 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 փորձարկումների համար հիվանդանոցներում ձեռք բերված վարակներն օպտիմալ մոդել են: Բակտերիոֆագերի ուսումնասիրվող պատրաստուկը պետք է լիզիսի ենթարկի նպատակային վարակների հարուցիչներին:

Բակտերիոֆագերի նոր բուժիչ-կանխարգելիչ պատրաստուկների կլինիկական հետազոտությունների նպատակը դրանց արդյունավետության ուսումնասիրությունն է՝ 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 ծագման վարակի տարբեր դրսևորումներ ունեցող պացիենտների կողմից՝ տարբեր տեղայնացման եւ լրջության աստիճանի դեպքում,

ավելի օպտիմալ դեղաչափերի, ռացիոնալ սխեմաների եւ նոր ֆագային պատրաստուկի կիրառման տեւողության մշակումը՝ 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:

4. Հետազոտվող պատրաստուկի նշանակման ցուցումների եւ բժշկական պրակտիկայում դրա կիրառման վերաբերյալ հանձնարարականների մշակումը

Որպես համեմատության խմբեր, պետք է անցկացվեն համապատասխան ծագման համանման հիվանդություններ, ավանդական հակամանրէային թերապիա ստացող նոզոլոգիական ձևեր եւ լրջության աստիճան ունեցող հիվանդների հետազոտում:

Հետազոտության բովանդակային պլանը (մեթոդաբանությունը):

Կլինիկական հետազոտությունների անցկացում սկսելու համար հիմք է հանդիսանում նաեւ կենդանիների վրա *in vitro* անցկացված նոր ֆագային պատրաստուկի նախակլինիկական ուսումնասիրության վերաբերյալ հաշվետվության արդյունքները:

Կլինիկական հետազոտությունների արձանագրության պլանավորման եւ կազմման դեպքում անհրաժեշտ են 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 ժամանակ անհրաժեշտ է նախատեսել հետեւյալը՝

կլինիկական արդյունավետության հիմնական (առաջնային) եւ երկրորդական (երկրորդային) չափանիշներ՝ հետազոտվող վարակի յուրաքանչյուր նոզոլոգիական ձեւի դեպքում,

հետազոտության տեսակը (հեռանկարային, կրկնակի կույր, պատահական ընտրանքի հետազոտություն՝ զուգահեռ խմբերում),

պացիենտների պատահական ընտրանք՝ պարամետրերի նշումով՝ օրինակ ըստ լրջության աստիճանի, հիվանդության տեւողության, նախորդող հակամանրէային թերապիայի,

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՝ որպես մոնոթերապիա փորձարկման համար 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 հիմնական հակաբիոտիկաթերապիա): Ընդ որում, համանման հիմնական հակաբիոտիկաթերապիան պետք է անցկացվի համեմատության խմբում:

Կլինիկական հետազոտություններում ընդգրկվում են հիվանդներ՝

որոնց մոտ բացահայտված հարուցիչը զգայուն է ուսումնասիրվող պատրաստուկի նկատմամբ,

որոնք հակամանրէային պատրաստուկներ չեն ընդունել՝ 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 տևողության կուրս ունեցող հակաբիոտիկներից՝ 3 օրից պակաս):

Նոր ֆազային պատրաստուկները կլինիկական հետազոտություններում չներառելու չափանիշներ են լուրջ անբարենպաստ դեղային ռեակցիաների, այդ թվում՝ որեւէ ալերգիկ դրսեւորման, ինչպես նաեւ ուղեկցող ծանր սոմատիկ հիվանդությունների վերաբերյալ անամնեզային տվյալները: Հղիությունն ու կրծքով կերակրելը հակացուցումներ չեն, քանի որ բակտերիոֆագերը (բակտերիական վիրուսները) բակտերիաների վիրուսներ են եւ օժտված չեն այլ օրգանիզմների բջիջների նկատմամբ տրոպիզմով: Հղի եւ կերակրող (լակտացիա) կանանց մոտ թարախային-բորբոքային հիվանդությունների բուժման ժամանակ բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի օգտագործման երկար ժամանակահատվածի ընթացքում կուտակված հաջող փորձը վկայում է տվյալ կատեգորիայի պացիենտների համար այդ պատրաստուկների անվնաս լինելու մասին:

Կլինիկական հետազոտությունների առաջին ֆազն անցկացվում է նոր բուժիչ-կանխարգելիչ ֆազային պատրաստուկի ռեակտոգենության եւ մարդու համար անվտանգության որոշման համար՝ որպես կանոն, առողջ կամավորների վրա, սակայն, կարելի է թույլտվություն ստանալ ֆազային 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: Չննումները, 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 ֆագոզայունության որոշման հետ միասին, որը նախորդում է պատրաստուկի նշանակմանը: Պացիենտին հետազոտման խմբում հնարավոր է ընդգրկել միայն ուսումնասիրվող պատրաստուկի նկատմամբ բակտերիալ շտամի զգայունության բացահայտման դեպքում:

Առաջին ֆազի կլինիկական փորձարկումների ավարտին եւ նոր ֆազային պատրաստուկի անվտանգության հաստատումանը հետեւում է երկրորդ ֆազի կլինիկական փորձարկումների շարունակությունը:

Կլինիկական փորձարկումների երկրորդ ֆազն անցկացվում է ուսումնասիրվող ֆազային 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 ֆազային պատրաստուկի ու հակաբիոտիկների նկատմամբ զգայունության 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 հիմնական հակամանրէային թերապիայի ավարտից հետո՝ 3-4 շաբաթվա ընթացքում, անցկացվում է պացիենտների վիճակի վերուծություն: Պետք է հատուկ ուշադրություն դարձնել հակամանրէային պատրաստուկների (առաջին հերթին հակաբիոտիկների) նկատմամբ հարուցիչների կայունության ձեւավորման հնարավորությանը:

Երկրորդ ֆազի՝ հաջողությամբ անցկացված կլինիկական փորձարկումներից հետո անցկացվում է կլինիկական փորձարկումների երրորդ ֆազը՝ ընդլայնված վերահսկվող հետազոտումների տեսքով, որոնց գլխավոր նպատակն է նոր ֆազային պատրաստուկի արդյունավետության եւ անվտանգության գնահատումը կլինիկական պրակտիկային առավելագույնս մոտեցված պայմաններում:

Հսկողության ենթակա են պացիենտների մեծ խմբերը (մի քանի հարյուր մարդուց սկսած): Արձանագրության մեջ անհրաժեշտ է նշել, թե ինչպիսի գործողություններ է պետք ձեռնարկել ֆագոթերապիայի անարդյունավետության դեպքում (որոշակի ախտորոշիչ հետազոտություններ, հակաբակտերիալ թերապիայի շտկում կամ պատահական ընտրանքի ծածկագրի վերծանում, եթե դա անհրաժեշտ է ստեղծված 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 տարաստեսակ պոպուլյացիայի վրա:

Բոլոր կլինիկական հետազոտությունները, այդ թվում՝ երրորդ եւ չորրորդ ֆազի հետազոտությունները, ենթադրում են ուսումնասիրվող ֆազային պատրաստուկի նկատմամբ զգայուն բակտերիալ հարուցիչի առաջացրած վարակի տարբեր դրսեւորումներ ունեցող հիվանդների հսկողություն:

Բուժիչ-կանխարգելիչ բակտերիոֆագերի արդյունավետության որոշման չափանիշներով

կլինիկական փորձարկումների ժամանակ 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 ուժգնացում, նոր ախտանիշների երեւան գալը, մահվան ելք;

արդյունավետությունն անհնար է գնահատել՝ հետազոտությունից որեւէ պատճառով պացիենտների դուրս գալը, 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 վերացում՝ վարակի առաջնային տեղակայման օջախից հարուցիչի տարածման (բացահայտման) դադարեցում,

վարակի առաջնային տեղակայման օջախից վերցված կենսաբանական նյութի մեջ հարուցիչի առկայության մակարդակի նվազեցում: Զգալի նվազեցումը՝ 2-3 անգամ եւ ավելին, վկայում է միկրոկենսաբանական արդյունավետության առկայության մասին,

հարուցիչի փոփոխություն կամ գերվարակ,

գաղութացում՝ սկզբնական հարուցիչից տարբերվող նոր միկրոօրգանիզմների հայտնաբերում վարակի առաջնային տեղակայման վայրերում կամ այլ բիոտոպերում՝ ակտիվ վարակիչ գործընթացի նշանների բացակայության դեպքում:

Երկու կամ մի քանի բակտերիալ ազենտների հարուցած խառը վարակի առկայության դեպքում միկրոկենսաբանական արդյունավետությունը գնահատվում է առանձին՝ ըստ բակտերիալ ազենտի 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:
