

**GLP-planet III**  
*Сессия №7 Технологические процессы в  
доклинических исследованиях.  
Рискориентированный подход  
01 июля 2022 г.*

# Критические фазы ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ходько Светлана Владимировна  
Руководитель службы качества  
АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»

# Критические фазы доклинических исследований и инспекции СОК

Раздел <b>ARRIVE</b>	Инспекции СОК
Дизайн исследования	Инспекции плана (протокола) исследования
Размер выборки	
Критерии включения и исключения	
Рандомизация	
Ослепление	
Критерии оценки	
Статистические методы	
Экспериментальные животные	Инспекции плана (протокола) исследования и Инспекции экспериментальной части НИР
Экспериментальные процедуры	Инспекции экспериментальной части НИР
Результаты	Инспекция итогового отчета о НИР

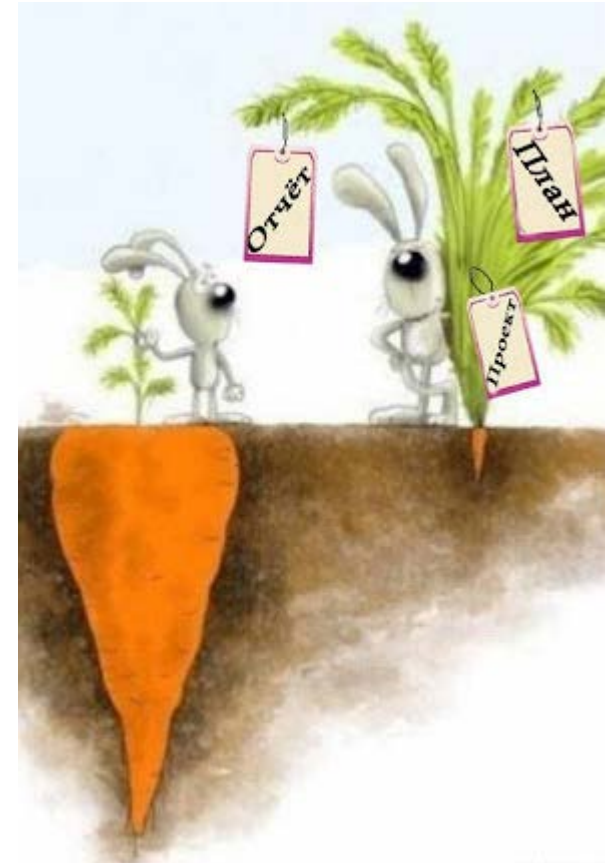
Раздел	Внутренняя нормативная документация (СОП)
<b>Дизайн исследования</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Координация проектов</li> <li>• Проведение доклинических исследований по изучению (тип исследования) лекарственных средств</li> <li>• План исследования</li> <li>• Отчет о научно-исследовательской работе по доклиническим исследованиям</li> <li>• Выбор и обоснование выбора доз исследуемых объектов для проведения доклинических исследований</li> </ul>
<b>Размер выборки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Управление НИР</li> <li>• Учет и движение лабораторных животных</li> <li>• Проведение биоэтической комиссии</li> <li>• Определение объема выборки</li> </ul>
<b>Критерии включения и исключения экспериментальных животных</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клинический осмотр, критерии оценки и устранения боли и дистресса у лабораторных животных</li> <li>• Подготовка биологических проб для различных видов исследований</li> <li>• Исследование биологических образцов</li> <li>• Получение и обработка данных эксперимента</li> </ul>
<b>Рандомизация</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• План исследования</li> <li>• Методы формирования экспериментальных групп</li> <li>• Клинический осмотр, критерии оценки и устранения боли и дистресса у лабораторных животных</li> </ul>

Раздел	Внутренняя нормативная документация (СОП)
<b>Ослепление</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Методы формирования экспериментальных групп</li> <li>• Проведение биоэтической комиссии</li> <li>• Ведение документации провизорской службы, образцы биоматериала</li> <li>• Маркировка образцов биоматериала</li> <li>• Обработка материала для гистологического исследования (фиксация, вырезка, проводка, изготовление и окрашивание срезов)</li> </ul>
<b>Критерии оценки</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Проведение доклинических исследований по изучению (тип исследования) лекарственных средств</li> <li>• Координация проектов</li> <li>• План исследования</li> <li>• Отчет о научно-исследовательской работе по доклиническим исследованиям</li> <li>• Определение объема выборки</li> </ul>
<b>Статистические методы</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Получение и обработка данных эксперимента</li> </ul>
<b>Экспериментальные животные</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Учет и движение лабораторных животных</li> <li>• Мониторинг окружающей среды и мониторинг здоровья животных</li> <li>• Ветеринарная сопроводительная документация при поступлении из сторонних источников</li> </ul>
<b>Экспериментальные процедуры</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• План исследования</li> <li>• Отчет о научно-исследовательской работе по доклиническим исследованиям</li> </ul>
<b>Результаты</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Получение и обработка данных эксперимента</li> </ul>

# Критические фазы доклинических исследований

- ▶ В Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 81

**«критические фазы»** (critical phases) определяются как процедуры или виды деятельности в рамках исследования, точное и правильное исполнение которых является **необходимым условием для качества, достоверности и надежности** получаемых результатов исследования.



# Критические фазы доклинических исследований

- ▶ Регламентирующие документы по определению критических фаз исследований **отсутствуют.**



- ▶ Критические фазы **каждого отдельного исследования определяются сотрудниками Службы обеспечения качества (СОК).**

- ▶ Критические фазы **СОК определяет на основании проверки плана (протокола) исследования.**



# Критические фазы доклинических исследований

---

Все критические фазы дизайна исследования, управления, проведения и отчетности и т.д. **должны быть регламентированы системой стандартных операционных процедур (СОП) конкретного испытательного центра.**



# Критические фазы доклинических исследований

В соответствии с Решением №81 в СОП испытательного центра должен быть определен **характер планирования и проведения инспекций СОК.**





# Критические фазы доклинических исследований

---

Однако, в Решении №81 отсутствует понимание того каким образом данные инспекции должны проводиться, **какие этапы должны быть проинспектированы и каким образом задокументированы.**



**Каждый испытательный центр должен определить эти процедуры для себя самостоятельно, обеспечив при этом полную прослеживаемость исследования и гарантируя контроль правильности выполнения на всех этапах!**

# Критические фазы доклинических исследований

- ▶ Регистрация массы тела.
- ▶ Формирование экспериментальных групп (рандомизация).
- ▶ Приготовление готовых доз исследуемых объектов для введения.
- ▶ Введение исследуемых объектов лабораторным животным.
- ▶ Клинический осмотр и наблюдение.
- ▶ Постановка физиологических тестов.
- ▶ Сбор образцов биоматериала
- ▶ Передача образцов биоматериала.
- ▶ Индукция патологии.
- ▶ Работа с образцами биоматериала в смежных подразделениях.
- ▶ Проведение эвтанази.



С. В. Ходько , М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. С. Салынов, Н. В. Родионова «Определение критических фаз экспериментальной части научно-исследовательской работы с использованием лабораторных животных: анализ рисков» // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2021. Т. 11, № 3 –С. 193-201.

# Балльная шкала оценки тяжести вреда – S

---

Баллы	Тяжесть вреда	Описание (например)
1	Очень низкая (не значительная)	Ошибка носит технический характер, и не влияет на <b>выводы по действию ЛС</b>
2	Низкая (несерьезная)	Вносит небольшие искажения в полученные результаты, но не влияет на выводы по действию ЛС
3	Серьезная	Вносит искажения в полученные результаты, но в целом не влияет на выводы по действию ЛС
4	Критическая	Вносит существенные искажения по действию лекарственного средства и может привести к неверным выводам по действию ЛС
5	Катастрофическая	Приводит к неверным выводам и заключению по действию лекарственного средства

# Балльная шкала оценки вероятности возникновения опасности – О

Баллы	Вероятность возникновения	%	Описание (например)
1	Практически невозможно	До 2	Ошибка не встречалась за последние 5 лет деятельности организации
2	Редко	3-10	Ошибка встречалась от 1 до 3 раз за последние 5 лет деятельности организации
3	Время от времени	11-20	Ошибка встречалась от 4 до 7 раз за последние 5 лет деятельности организации
4	Часто	21-50	Ошибка встречалась от 8 до 12 раз за последние 5 лет деятельности организации
5	Очень часто	51-100	Ошибка встречалась от 13 до 18 раз за последние 5 лет деятельности организации

# Балльная шкала оценки вероятности выявления опасности – D

Баллы	Вероятность обнаружения	%	Описание (например)
1	Высокая	Выше 98	Ошибка легко выявляется как самим сотрудником допустившим ошибку, так и сотрудниками, работающими рядом, руководителем подразделения и сотрудником СОК
2	Удовлетворительная	96-98	Ошибка выявляется сотрудниками, работающими рядом, руководителем подразделения и сотрудником СОК
3	Средняя	85-95	Ошибка выявляется руководителем подразделения и сотрудником СОК
4	Низкая	80-85	Ошибка трудно выявляется при рутинной проверке сотрудником СОК
5	Очень низкая	Меньше 80	Ошибка трудно выявляется при целевой проверке сотрудником СОК

# Категории рисков

---

Приоритетное число риска, баллы	Категория риска
Ниже 10	Несущественный риск*
11-40	Приемлемый риск**
41-70	Значительный риск, немедленные решения***
71 и выше	Неприемлемый риск****

\* Не влияют на **ход деятельности Организации и достоверность полученных данных.**

\*\* Может изменить ход деятельности Организации, но не влияет на достоверность получаемых данных.

\*\*\* Действие, которое может привести к ухудшению качества (изменить ход деятельности Организации) или к значительным изменениям функциональности приборов/оборудования/систем и пр.

\*\*\*\* Действие, которое может привести к ухудшению качества (изменить ход деятельности Организации), повлиять на достоверность получаемых данных по ключевым показателям.



Причина (Критические фазы)	Тяжесть вреда (последствий опасности) – S	Вероятность возникновения опасности – O	Вероятность выявления опасности – D	Приоритетное число риска (ПЧР = S*O*D)
Регистрация массы тела	3	3	4	36
Формирование экспериментальных групп	3	2	2	12
Приготовление готовых доз исследуемых объектов для введения	5	3	3	<b>45</b>
Введение исследуемых объектов	5	5	2	<b>50</b>
Клинический осмотр и наблюдение	2	4	4	32
Физиологические тесты	3	4	4	<b>48</b>
Сбор образцов биоматериала	4	5	3	<b>60</b>
Передача образцов биоматериала	3	4	1	12
Индукция патологии	5	3	2	30
Работа с образцами биоматериала в смежных подразделениях	4	5	3	<b>60</b>
Эвтаназия	4	3	2	24

Совокупность неверно выполненных процедур по двум и более критическим фазам может представлять собой неприемлемый риск и вести к полной потере данных, невозможности обработки данных и, как следствие, к необходимости полностью воспроизводить/повторять исследование.





Воздействие на риск должно представлять собой регулярные инспекции со стороны СОК и руководителя исследования, которые подразумевают под собой **присутствие сотрудников на критических фазах исследования, что позволит риск каждой критической фазы сделать несущественным.**



Критические фазы	Кратность инспекций СОК
Регистрация массы тела	Все* (см.следующий слайд)
Формирование экспериментальных групп	Все
Приготовление готовых доз исследуемых объектов для введения	Все (если дизайн исследования предполагает однократное приготовление) Еженедельно (если исследование длительное)
Введение исследуемых объектов	Все (если дизайн исследования предполагает однократное введение) Еженедельно (если исследование длительное)
Клинический осмотр	Еженедельно
Физиологические тесты	Все
Сбор образцов биоматериала	Все
Передача образцов биоматериала	Еженедельно
Индукция патологии	Все
Работа с образцами биоматериала в смежных подразделениях	Все
Эвтаназия	Все

# В соответствии с публикацией

С. В. Ходько , М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. С. Салынов, Н. В. Родионова «Определение критических фаз экспериментальной части научно-исследовательской работы с использованием лабораторных животных: анализ рисков» // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2021. Т. 11, № 3 –С. 193-201.

- ▶ \*- Проверка должна проводиться в каждом исследовании, каждый раз, когда выполняется манипуляция. Обязательным условием является посещение сотрудниками службы обеспечения качества и/или руководителем исследования каждой повторяющейся в ходе экспериментальной части манипуляции не менее одного раза. Если выявлено несоответствие какой-либо манипуляции, повторный контроль является обязательным

# Выводы

---

Проведенный в данной работе анализ позволяет:

- ▶ Более четко и детально планировать доклиническое исследование;
- ▶ Эффективно распределять нагрузку между участниками исследования;
- ▶ Повысить эффективность контроля качества доклинического исследования всеми заинтересованными сторонами.

# Выводы

---

Риск ориентированный подход для доклинических исследований:

- ▶ **Выявляет «слабые места» системы менеджмента качества** испытательного центра, например, в контексте регламентирующих стандартов, когда отсутствует четкое описание кем и как должна быть выполнена процедура;
- ▶ **Помогает идентифицировать риски** как возникающие спонтанно, так и те, которые известны изначально;
- ▶ **Позволяет документировать идентифицированные риски**, знакомить с данными документами заинтересованный персонал.
- ▶ Основной целью риск-ориентированного подхода в системе менеджмента качества испытательных центров, выполняющих доклинические исследования, является **минимизация рисков и управление ими**. Такой подход будет весьма полезен для доклинических центров с целью повышения качества исследований.

**Спасибо за внимание!**

---



**Надеемся на практическое  
использование предоставленных  
материалов в Вашей деятельности!**

