

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО

по доклиническим исследованиям безопасности
в целях проведения клинических исследований
и регистрации лекарственных препаратов

I. Общие положения

1. Целью настоящего Руководства является установление единого порядка приведения доклинических исследований лекарственных препаратов для их последующей регистрации в рамках Евразийского экономического союза.

2. Настоящее Руководство направлено:

на безопасную, этичную разработку и внедрение новых лекарственных препаратов;

на своевременное проведение клинических исследований;

на сокращение использования лабораторных животных в соответствии с принципами 3R (замена, улучшение, сокращение) (replacement, refinement, reduction);

на сокращение использования других ресурсов при разработке лекарственных препаратов.

Необходимо учитывать возможность использования новых альтернативных *in vitro* методов оценки безопасности, которые при их надлежащей валидации и одобрении экспертными организациями

государств – членов Евразийского экономического союза (далее соответственно – государства-члены, Союз), могут заменить существующие стандартные методы.

3. Настоящее Руководство составлено для гармонизации доклинических исследований безопасности, направленных для обоснования проведения клинической разработки на различных ее этапах.

4. Настоящее Руководство отражает соглашения, достигнутые в отношении вида и продолжительности доклинических исследований безопасности и сроков их проведения в качестве обоснования проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.

5. Доклиническая оценка безопасности для регистрации лекарственных препаратов предусматривает проведение фармакологических исследований, исследований общетоксических свойств, токсикокинетических и доклинических фармакокинетических исследований, исследований репродуктивной токсичности, исследований генотоксичности, а также оценку канцерогенного потенциала в отношении лекарственных препаратов, вызывающих особые опасения или предназначенных для длительного применения.

6. Необходимость проведения других доклинических исследований в целях оценки фототоксичности, иммунотоксичности, токсичности на неполовозрелых животных и склонности к возникновению лекарственной зависимости следует определять в индивидуальном порядке. В настоящем Руководстве отражена взаимосвязь между необходимостью проведения доклинических исследований безопасности и проведением клинических исследований у человека.

7. Настоящее Руководство распространяется на ситуации, стандартно возникающие в ходе разработки лекарственных препаратов, его следует рассматривать в качестве общих указаний по их разработке. Планирование и дизайн доклинических исследований безопасности и клинических исследований у человека должны основываться на подходе, удовлетворительном с научной и этической точек зрения.

8. Соответствующие исследования безопасности биотехнологических препаратов необходимо проводить, руководствуясь Главами 5.3 и 5.4 Правил исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89. В случае исследования таких препаратов настоящее Руководство содержит указания только в отношении сроков проведения доклинических исследований в зависимости от фазы клинической разработки.

9. Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения жизнеугрожающих и серьезных заболеваний (например, распространенного рака, резистентной ВИЧ-инфекции, состояний, обусловленных врожденной ферментативной недостаточностью), не имеющих эффективной терапии, в целях оптимизации и ускорения их разработки также требуют индивидуального подхода, как к токсикологической оценке, так и клинической разработке. В этих случаях, а также в отношении препаратов на основе инновационных терапевтических методов (например, малая интерферирующая РНК (siRNA) и адъювантов вакцин), определенные исследования могут быть сокращены, отсрочены, опущены или добавлены. Необходимо следовать указаниям документов Союза

или государств-членов по отдельным группам препаратов при их наличии.

10. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств следует проводить с учетом требований пунктов 34, 35 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее – Правила).

11. Доклинические исследования безопасности, проведенные за пределами территории Союза, должны соответствовать настоящему Руководству и другим актам, входящих в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств.

12. По вопросам, не урегулированным в настоящем Руководстве, заявители вправе обращаться за консультацией в соответствии с пунктом 26 Правил.

13. Разработка лекарственного препарата – это поэтапный процесс, предусматривающий оценку данных о его эффективности и безопасности как у животных, так и у человека. К целям доклинической оценки безопасности, как правило, относятся:

установление характеристик токсического действия в отношении органов-мишеней;

зависимости от дозы;

зависимости от экспозиции;

потенциальной обратимости (в соответствующих случаях).

14. Эти сведения для последующей оценки соотношения «польза – риск» используют для определения начальной безопасной дозы и диапазона доз в исследованиях у человека, а также для определения параметров для клинического мониторинга потенциальных нежелательных эффектов.

15. Доклинические исследования безопасности, несмотря на ограниченный характер в начале клинической разработки, должны быть достаточными для описания потенциальных нежелательных реакций которые могут возникнуть в условиях обосновываемого клинического исследования.

16. Клинические исследования проводятся в целях изучения эффективности и безопасности лекарственного препарата, начиная с относительно низкой системной экспозиции у небольшого числа субъектов. За ними следуют клинические исследования, в которых экспозиция лекарственного препарата увеличивается, как правило, за счет продолжительности применения и (или) размера популяции пациентов.

17. Клинические исследования следует расширять по результатам подтверждения достаточной безопасности в ранее проведенном (проведенных) клиническом (клинических) исследовании (исследованиях) и на основании дополнительных доклинических данных по безопасности, которые становятся доступными по мере продвижения клинической разработки.

18. Серьезные нежелательные клинические и доклинические эффекты могут повлиять на продолжение клинической разработки. В целях определения целесообразности проведения и дизайна дополнительных доклинических и (или) клинических исследований эти данные необходимо рассматривать в рамках общего плана клинической разработки.

19. Клинические исследования проводятся по фазам, которые могут иметь различные названия. В настоящем Руководстве использованы понятия, приведенные в руководстве по общим вопросам проведения клинических исследований, утверждаемом Евразийской

экономической комиссией (далее – Комиссия). Поскольку наблюдается устойчивая тенденция к объединению фаз клинической разработки, в настоящем Руководстве ряд требований к доклиническим исследованиям в некоторых случаях определяется не фазами, а характером клинических исследований и целевой популяцией.

II. Выбор максимальных доз в исследованиях общетоксических свойств

20. Потенциальные клинически значимые эффекты в токсикологических исследованиях, как правило, можно в достаточной степени охарактеризовать при введении доз в диапазоне вплоть до максимальной переносимой дозы (MTD). Устанавливать MTD в каждом исследовании не требуется.

21. К другим подходящим предельным дозам относятся дозы, обеспечивающие высокие кратные экспозиции или насыщение экспозиции или использование максимальной достижимой дозы (MFD). Эти предельные дозы позволяют не использовать на животных дозы, которые не представляют дополнительной ценности для прогнозирования клинической безопасности (рис. 1). Эти указания согласуются с указаниями в отношении дизайна исследований репродуктивной токсичности и канцерогенности, в которых уже определены предельные дозы и (или) экспозиции.^{3,4}

22. Предельные дозы для исследований токсичности при однократном и повторном (многократном) введении, равные 1000 мг/кг/сут для грызунов и негрызунов, признаны приемлемыми во всех случаях, за исключением приведенных ниже. В некоторых случаях, если доза 1000 мг/кг/сутки не обеспечивает 10-кратного превышения клинической экспозиции, а клиническая доза превышает 1 г/сут, то дозы

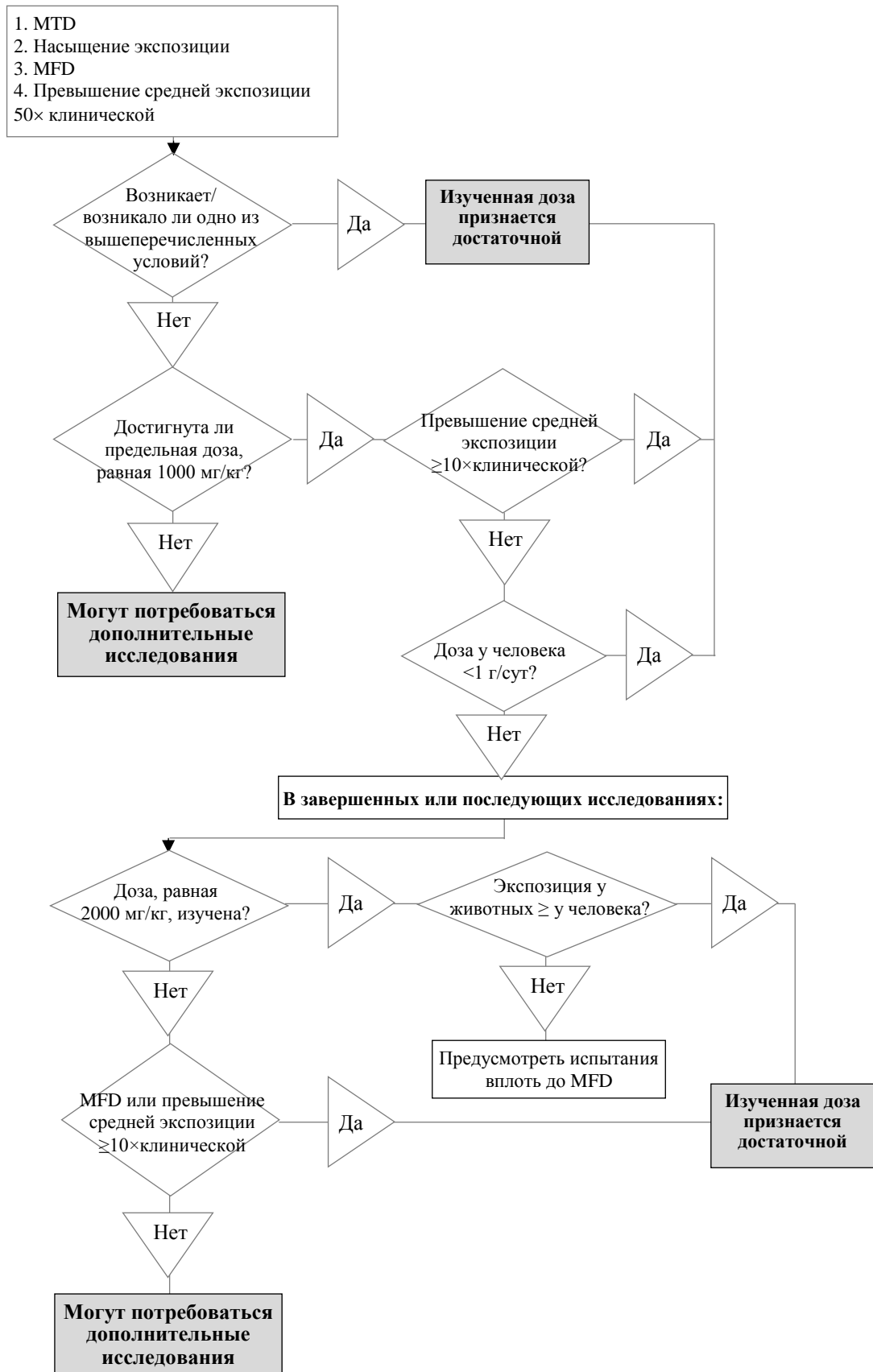
в токсикологических исследованиях следует ограничить 10-кратным превышением экспозиции или дозой, равной 2000 мг/кг/сут, или MFD, в зависимости от того, какая меньше. В случаях, когда доза 2000 мг/кг/сут ниже клинической экспозиции, может потребоваться увеличение дозы вплоть до MFD.

23. Дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение экспозиции (обычно определяемой по групповому среднему значению площади под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата (AUC^1) исходного соединения или фармакологически активной молекулы пролекарства) по отношению к системной клинической экспозиции, как правило, также приемлемы в качестве максимальной дозы в исследованиях острой токсичности и токсичности с повторным (многократным) введением у всех видов животных при условии, что установлена линейная зависимость доза-концентрация исходного соединения или фармакологически активной молекулы пролекарства в биологическом материале.

24. Для обоснования клинических исследований III фазы необходимо, как правило, определить дозолимитирующую токсичность, на одном (или более) виде животных с предельной дозой, обеспечивающей 50-кратное превышение экспозиции. В противном случае рекомендуется провести одномесячное или более длительное исследование на одном виде животных с предельной дозой, равной 1000 мг/кг, MFD или MTD, с использованием меньшей из этих доз. Такое исследование может не потребоваться, если в исследовании с меньшей продолжительностью установлена дозолимитирующая токсичность в дозах, превышающих дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение экспозиции.

25. Если в исследование общетоксических свойств включаются конечные точки генотоксичности, то подходящую максимальную дозу необходимо выбирать на основании MFD, MTD или предельной дозы, равной 1000 мг/кг/сут.

Рекомендации по выбору максимальных доз в исследованиях общетоксических свойств



III. Фармакологические исследования

26. Исследования фармакологической безопасности и фармакодинамические исследования определены в руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденном Комиссией.

27. Основная батарея исследований фармакологической безопасности предусматривает оценку влияния на сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы, которые, как правило, необходимо провести до начала клинической разработки в соответствии с принципами, изложенными в руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, утвержденном Комиссией.

28. Вспомогательные и последующие исследования фармакологической безопасности, при их необходимости, допускается проводить на более поздних стадиях клинической разработки.

29. В целях снижения использования животных, по возможности, необходимо рассмотреть возможность оценки определенных конечных точек *in vivo* в рамках исследований общетоксических свойств.

30. Кроме того, исследования первичной фармакодинамики (*in vivo* и (или) *in vitro*) направлены на установление механизма действия и (или) эффектов вещества по отношению к его целевой терапевтической мишени. Такие исследования, как правило, проводятся в начальную фазу фармацевтической разработки и как следствие, не соответствуют требованиям Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской

экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 (далее – Правила надлежащей лабораторной практики). Результаты этих исследований могут вносить вклад в выбор дозы как для доклинических, так и клинических исследований.

IV. Токсикокинетические и фармакокинетические исследования

31. До начала клинических исследований необходимо, как правило, оценить метаболический профиль и степень связывания с белками плазмы у животных и человека *in vitro*, а также данные о системной экспозиции на видах животных, использованных для изучения токсичности при повторном (многократном) введении (руководство по изучению токсикокинетики: оценка системной экспозиции в токсикологических исследованиях утверждаемое Комиссией).

32. До назначения лекарственного препарата большому числу субъектов или в течение длительного времени (как правило, до начала III фазы) необходимо располагать более подробными данными о фармакокинетики (включая сведения об абсорбции, распределении, метаболизме и выведении) у испытуемых видов животных и *in vitro* биохимическими данными, значимыми для выявления потенциальных лекарственных взаимодействий. Эти данные используются для сравнения метаболитов человека и животных, а также определения необходимости проведения дополнительных испытаний.

33. Доклиническое установление характеристик метаболита (метаболитов) человека необходимо осуществлять только тогда, когда его (их) экспозиция (экспозиции) превышает (превышают) 10 % от суммарной лекарственной экспозиции и величина экспозиции у человека значимо превышает экспозицию, наблюдавшуюся в

токсикологических исследованиях. Такие исследования необходимо провести для обоснования проведения клинических исследований III фазы. В случае лекарственных препаратов, суточная доза которых менее 10 мг, приемлемым обоснованием для проведения исследований может служить бóльшая величина фракций лекарственного материала. Некоторые метаболиты не вызывают токсикологических опасений (например, большинство глутатион-конъюгатов) и не требуют проведения исследований. Доклиническое установление характеристик метаболитов с выявленной причиной для опасений (например, свойственный только человеку метаболит) необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

V. Исследования острой токсичности

34. Сведения об острой токсичности традиционно получают в исследованиях токсичности с однократным введением на двух видах млекопитающих с использованием клинического и парентерального способов введения. Вместе с тем, эти сведения также можно получить в соответствующим образом проведенных исследованиях по эскалации дозы или краткосрочных исследованиях по подбору диапазона доз, которые позволяют определить МТД у животных, используемых в исследованиях общетоксических свойств.

35. При наличии сведений об острой токсичности из других исследований, отдельные исследования с однократным введением проводить не требуется. Если введение лекарственного препарата в клинических условиях обосновано соответствующими исследованиями токсичности при повторном (многократном) введении в рамках Правил надлежащей лабораторной практики, то допускается ограничить исследования по токсичности при однократном введении

(острой токсичности) только данным клиническим способом введения или использовать данные полученные из исследований, выполненных не в рамках требований Правил надлежащей лабораторной практики. Летальность в исследованиях токсичности при однократном введении (острой токсичности) не должна являться целевой конечной точкой.

36. В некоторых особых случаях (например, при исследовании микродоз) исследования острой токсичности или исследования с однократным введением могут служить главным обоснованием проведения исследований у человека. В этих случаях выбор максимальной дозы может отличаться от описанного в разделе II настоящего Руководства, но он должен соответствовать планируемой клинической дозе и пути введения. Эти исследования необходимо проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики.

37. Сведения об острой токсичности лекарственного препарата могут использоваться в целях прогнозирования последствий передозировки у человека, поэтому они должны быть доступны для обоснования проведения исследований III фазы. При изучении показаний у популяций пациентов, имеющих высокий риск передозировки (например, депрессия, боль, деменция), в амбулаторных клинических исследованиях может потребоваться более ранняя оценка острой токсичности.

VI. Исследования токсичности при многократном введении

38. Рекомендуемая продолжительность исследования токсичности при повторном (многократном) введении, как правило, зависит от продолжительности, показаний к применению и направленности

планируемого клинического исследования. Продолжительность токсикологических исследований на животных, проводимых на двух видах млекопитающих (один из которых негрызуны), должна, как правило, равняться продолжительности клинических исследований или превосходить ее вплоть до максимальной рекомендованной продолжительности исследований токсичности при повторном (многократном) введении (таблица 1). Предельные дозы (экспозиции), подходящие для исследований токсичности при повторном (многократном) введении, описаны в разделе II настоящего Руководства.

1. Исследования клинической разработки

39. Исследования токсичности при повторном (многократном) введении на двух видах животных (один из которых негрызуны) с минимальной продолжительностью в две недели (таблица 1), как правило, достаточны для обоснования всех исследований клинической разработки продолжительностью до двух недель.

40. Исследования клинической разработки большей продолжительности следует обосновывать исследованиями токсичности при повторном (многократном) введении, по меньшей мере, эквивалентной длительности. 6-месячные исследования на грызунах и 9-месячные исследования на негрызунах, как правило, обосновывают дозирование в клинических исследованиях, превышающее 6 месяцев (исключения приведены в сносках к таблице 1).

Таблица 1

Рекомендуемая продолжительность исследований при повторном (многократном) введении, необходимых для обоснования проведения клинических исследований

Максимальная продолжительность клинического исследования	Рекомендуемая минимальная продолжительность исследований токсичности при повторном (многократном) введении для обоснования клинических исследований	
	грызуны	негрызуны
До 2 недель	2 недели ¹	2 недели ¹
От 2 недель до 6 месяцев	Такая же, как в клинических исследованиях ²	Такая же, как в клинических исследованиях ²
> 6 месяцев	6 месяцев ^{2,3}	9 месяцев ^{2,3,4}

¹ Возможной альтернативой 2-недельным исследованиям для обоснования клинических исследований при однократном введении является расширенное исследование токсичности при однократном введении (сноска «3» к таблице 3). Клинические исследования продолжительностью менее 14 дней допускается обосновывать исследованиями токсичности той же длительности.

² В некоторых случаях клинические исследования продолжительностью, превышающей 3 месяца, допускается начинать при наличии результатов 3 месячного исследования на грызунах и 3 месячного исследования на негрызунах при условии, что до превышения продолжительности дозирования в клиническом исследовании свыше 3 месяцев будут представлены полные результаты исследований хронической токсичности на грызунах и негрызунах в соответствии с местными регуляторными процедурами проведения клинических исследований. При серьезных или угрожающих жизни показаниях или в индивидуальном порядке такое продление возможно при наличии результатов полностью завершённых исследований хронической токсичности на грызунах и результатов прижизненных исследований и данных некропсии в исследовании на негрызунах. Полные патогистологические данные у негрызунов необходимо получить в течение последующих 3 месяцев

³ В некоторых случаях основной популяцией являются дети, а имеющиеся доклинические исследования на животных (токсикологические или фармакологические) указывают на потенциальные онтогенетические опасения в отношении органов-мишеней. В этих случаях при определенных обстоятельствах могут потребоваться долгосрочные исследования токсичности, начатые на неполовозрелых животных.

⁴ Исследования 6 месячной продолжительности на негрызунах считаются достаточными. Вместе с тем, если проведены исследования большей продолжительности, дополнительные 6 месячные исследования проводить не требуется. Ниже приведены примеры, когда исследования на негрызунах 6 месячной продолжительности также достаточны:

если иммуногенность или непереносимость искажают проведение более длительных исследований;

при многократной краткосрочной экспозиции, даже если продолжительность клинического исследования превышает 6 месяцев, например, при нерегулярном лечении мигрени, эректильной дисфункции или простого герпеса;

лекарственный препарат, предназначен для длительного применения для снижения риска рецидива онкологических заболеваний;

лекарственный препарат, предназначен для применения по показаниям с короткой ожидаемой продолжительностью жизни.

2. Исследования для обоснования регистрации

41. В связи с величиной популяции, подвергаемой риску, и относительно менее контролируемы, в отличие от клинических исследований, условиями в клинической практике, бóльшая продолжительность доклинических исследований может представлять ценность. Продолжительность исследований токсичности при

повторном (многократном) введении, необходимых для обоснования терапии различной продолжительности, приведена в таблице 2. Вместе с тем при небольшом числе состояний с рекомендуемой длительностью применения от 2 недель до 3 месяцев, но при наличии большого клинического опыта, подтверждающего более широкое и длительное применение сверх рекомендуемого (например, тревога, сезонный аллергический ринит, боль), продолжительность исследований больше соответствует случаям, когда рекомендуемая продолжительность введения превышает 3 месяца.

Таблица 2

Рекомендуемая продолжительность исследований с повторным (многократным) введением, необходимых для обоснования регистрации

Продолжительность применения по показанию	Грызуны	Негрызуны
До 2 недель	1 месяц	1 месяц
> 2 недель до 1 месяца	3 месяца	3 месяца
> 1 месяца до 3 месяцев	6 месяцев	6 месяцев
> 3 месяцев	6 месяцев ³	9 месяцев ^{3,4}

Примечание. Текст сносок приведен в таблице 1.

VII. Определение величины первой дозы у человека

42. Определение величины первой дозы у человека – важный элемент обеспечения безопасности субъектов, участвующих в исследованиях, впервые проводимых у человека.

43. При определении рекомендуемой стартовой дозы для человека необходимо рассмотреть все значимые доклинические данные,

включающие фармакологическую зависимость «доза-эффект», фармакологический (токсикологический) профиль, фармакокинетику.

44. В целом, наиболее важные сведения дает доза, не оказывающая явного нежелательного действия (NOAEL), установленная в доклинических исследованиях безопасности на подходящих видах животных. Планируемая клиническая стартовая доза также может зависеть от разных факторов, включая фармакодинамику, определенные свойства молекулы, а также дизайн клинических исследований.

45. Поисковые клинические исследования у человека могут быть начаты при ином объеме доклинических исследований, чем объем необходимый для проведения исследований клинической разработки, в связи с чем определение клинической стартовой (и максимальной) дозы может отличаться. Рекомендуемые критерии выбора стартовых доз в различных поисковых клинических исследованиях описаны в таблице 3.

VIII. Поисковые клинические исследования

46. Установлено, что в ряде случаев раннее обращение к данным, полученным у человека, может улучшить понимание изменения физиологических функций у человека (фармакологических свойств лекарственного средства), характеристик лекарственного препарата и соответствия терапевтических мишеней данному заболеванию. Такие задачи могут решить оптимизированные ранние поисковые подходы.

47. В целях настоящего Руководства под поисковыми клиническими исследованиями понимаются исследования, проводимые в начале I фазы, предусматривающие ограниченную экспозицию у человека и не предполагающие проведение оценки терапевтической эффективности и клинической переносимости. Их проводят для изучения различных параметров, таких как фармакодинамические

параметры, фармакокинетические параметры и другие биомаркеры, которые могут включать рецепторное связывание и вытеснение, определяемые например, с помощью позитронно-эмиссионной томографии (далее – ПЭТ), или другие диагностические параметры. Субъектами этих исследований могут являться как пациенты из целевой популяции, так и здоровые лица.

48. Объем и вид обосновывающих доклинических данных, необходимых в этих ситуациях, будут зависеть от величины экспозиции у человека с точки зрения, как максимальной клинической дозы, так и продолжительности курса и кратности введения. Ниже представлены пять различных примеров клинических поисковых подходов, которые более подробно рассмотрены в таблице 3 вместе с программами доклинических исследований, которые рекомендуются для этих подходов.

49. Вместе с тем допускается также использовать и альтернативные подходы, не описанные в настоящем Руководстве, включая стратегию разработки биотехнологических препаратов. Эти альтернативные подходы рекомендуется обсуждать и согласовать с соответствующими уполномоченными органами. Следование любому из описанных подходов может уменьшить общее использование животных при разработке лекарственных препаратов. В таблицу 3 включены рекомендуемые стартовые дозы и максимальные дозы для пяти подходов. Во всех случаях для обоснования выбора доз у человека необходимо устанавливать характеристики фармакодинамики и фармакологических свойств с использованием моделей *in vivo* и (или) *in vitro*, перечисленных в таблице 3 и главе III настоящего Руководства.

1. Исследования микродоз

50. Ниже описаны 2 различных микродозовых подхода, подробно охарактеризованных в таблице 3.

51. Первый подход предполагает применение суммарной дозы, не превышающей 100 мкг, которая может быть введена субъекту в виде однократной или разделенной на несколько доз. Это может способствовать изучению связывания с рецептором-мишенью или распределения в тканях с помощью ПЭТ. Другой целью может служить изучение фармакокинетики с помощью использования меченого изотопом вещества препарата или без него.

52. Второй микродозовый подход предусматривает ≤ 5 введений максимально до 100 мкг на введение (суммарно до 500 мкг на субъекта). Этот подход можно использовать для решения задач, аналогичных вышеописанному подходу, но для лигандов, менее активных при ПЭТ. В некоторых случаях целесообразно провести клиническое исследование микродоз с внутривенным введением препарата, предназначенного для приема внутрь, в отношении которого уже проведен ряд токсикологических исследований с пероральным введением. В этом случае внутривенная микродоза может быть обоснована имеющимися исследованиями пероральной токсичности, описанными в таблице 1 и таблице 3 (подход 3), если достигнуто достаточное превышение экспозиции. В этом случае внутривенную местную переносимость изучать не рекомендуется, поскольку вводимая доза слишком мала (максимум 100 мкг). При использовании нового внутривенного носителя необходимо оценить его местную переносимость.

2. Исследования с однократным введением субтерапевтических доз или доз предполагаемого терапевтического диапазона

53. Третий подход предусматривает проведение клинического исследования с однократным введением, обычно начинающегося с введения субтерапевтических доз с возможным повышением до фармакологического или предполагаемого терапевтического диапазона (таблица 3). Максимальная допустимая доза должна основываться на доклинических данных. В дальнейшем, на основании появляющихся клинических данных, полученных в ходе исследования, она может быть уменьшена. Например, этот подход может:

а) определить фармакокинетические параметры радиоактивно немеченого лекарственного препарата при условии его введения в прогнозируемой фармакодинамически активной дозе или в близком к ней диапазоне доз;

б) дать оценку участия мишени или фармакологических свойств лекарственного препарата после введения однократной дозы. Этот подход не предназначен для обоснования определения максимальной переносимой клинической дозы (исключения приведены в сноске¹ таблицы 1).

3. Исследования с повторным (многократным) введением

54. В таблице 3 представлены два различных доклинических подхода (4 и 5) к проведению клинических исследований с повторным (многократным) введением. Указанные подходы обосновывают дозирование до 14 дней в целях изучения фармакокинетики и фармакодинамики у человека в терапевтическом диапазоне, но не предназначены для обоснования определения максимальной переносимой клинической дозы.

55. Подход 4 предусматривает проведение 2 недельных исследований токсичности при повторном (многократном) введении на грызунах и негрызунах, в которых выбор доз основан на экспозиции, кратной ожидаемой AUC в максимальной клинической дозе.

56. Подход 5 предусматривает проведение 2 недельных исследований токсичности при повторном (многократном) введении на грызунах и подтверждающих исследований на негрызунах, направленных на подтверждение того, что NOAEL, установленная для грызунов, также не является токсичной дозой для негрызунов. Если при использовании доз, обеспечивающих NOAEL – экспозицию для грызунов, у негрызунов наблюдаются токсические эффекты, клиническое применение лекарственного препарата необходимо отложить до проведения дополнительных доклинических исследований на данном виде негрызунов (как правило, стандартного токсикологического исследования).

Рекомендуемые доклинические исследования
для обоснования проведения поисковых клинических исследований

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Исследование фармакологических свойств	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
<p>Подход 1: Суммарная доза ≤ 100 мкг (без ограничений междозового интервала) и Суммарная доза $\leq 1/100$ NOAEL и $\leq 1/100$ фармакологически активной дозы (выраженная в мг/кг для внутривенного введения и в мг/м² для перорального введения).</p>	<p>Максимальная и стартовая дозы могут быть одинаковыми, но не должны превышать суммарную кумулятивную дозу, равную 100 мкг.</p>	<p>Необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i>.</p> <p>Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели.</p>	<p>Расширенное исследование токсичности при однократном введении^{3,4} на одном виде животных, обычно грызунах, при планируемом пути введения с данными по токсикокинетике или при внутривенном введении. Допускается использовать максимальную дозу, равную 1000-кратной клинической дозе, выраженную в мг/кг для внутривенного введения и в мг/м² для перорального введения.</p>	<p>Проведение исследований генотоксичности не требуется, однако в досье клинического исследования необходимо включить все исследования и оценку структурно-функциональной зависимости. Необходимо представить соответствующие фармакокинетические данные и дозиметрические показатели высокорadioактивных веществ (например, веществ для ПЭТ-визуализации).</p>
<p>Подход 2: Суммарная кумулятивная доза ≤ 500 мкг, максимум</p>	<p>Максимальная суточная и стартовая дозы могут совпадать, но не должны</p>	<p>Необходимо провести профилирование связывания с мишенями</p>	<p>7-дневное исследование токсичности при повторном</p>	<p>Проведение исследований генотоксичности не требуется, однако в досье</p>

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Исследование фармакологических свойств	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
<p>5 введений с отмывочным периодом между введениями (6 или более действительных или предполагаемых периодов полувыведения)</p> <p>И каждая доза ≤ 100 мкг</p> <p>И каждая доза $\leq 1/100$ NOAEL и $\leq 1/100$ фармакологически активной дозы.</p>	<p>превышать 100 мкг.</p>	<p>(рецепторами) <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели.</p>	<p>(многократном) введении на одном виде животных, обычно грызунах, при планируемом пути введения с данными по токсикокинетике или при внутривенном введении. Необходимо включить данные о гематологии, биохимических исследованиях материала, некропсии и патогистологии. Допускается использовать максимальную дозу, равную 1000-кратной клинической дозе, выраженную в мг/кг для внутривенного введения и в мг/м² для перорального введения.</p>	<p>клинического исследования необходимо включить все исследования и оценку структурно-функциональной зависимости. Необходимо представить соответствующие фармакокинетические данные и дозиметрические показатели высокорadioактивных веществ (например, веществ для ПЭТ-визуализации).</p>
<p>Подход 3: Исследования с однократным введением субтерапевтических доз или доз предполагаемого терапевтического диапазона.</p>	<p>Стартовую дозу следует определять, исходя из характера токсических данных, выявленных у наиболее чувствительного вида животных и предполагаемой</p>	<p>Необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами</p>	<p>Расширенное исследование токсичности при однократном введении на грызунах и негрызунах³ при клиническом пути введения вместе с данными по</p>	<p>Тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно, например, в отношении антибактериального препарата).</p>

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Исследование фармакологических свойств	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
	фармакологически активной дозы. Прочие вопросы выбора начальной дозы у человека рассмотрены в региональных руководствах. Максимальной дозой может быть доза, обеспечивающая достижение ½ NOAEL-экспозиции у наиболее чувствительного вида животных, если вся значимая токсичность, выявленная у животных, поддается мониторингу и обратима у человека.	соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности	токсикокинетике, гематологии, клинической биохимии, некропсии и патогистологии. В этом случае максимальной дозой должна являться MTD, MFD или предельная доза.	
Подход 4: Дозирование до 14 дней в терапевтическом диапазоне, но не с целью оценки клинической MTD.	При выявлении токсичности на двух видах животных клиническую стартовую дозу необходимо следовать региональным руководствам. Если ни у одного вида животных токсичность не выявлена (т.е. NOAEL являлись максимальными	Необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i> . Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной	2-недельные исследования токсичности с повторным (многократным) введением на грызунах и негрызунах с оценкой стандартных параметров и выбором дозы у животных на основании кратной экспозиции от	Тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно, например, в отношении антибактериального препарата) и тест (<i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>), способный обнаруживать повреждение хромосом у млекопитающих.

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Исследование фармакологических свойств	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
	<p>исследованными дозами, которые не были ограничены другим образом, например, не являлись MFD) или выявлена только у одного вида животных, клинической стартовой дозой должна стать доза, обеспечивающая прогнозируемое клиническое значение AUC (основанное или на межвидовом фармакокинетическое моделировании, или на преобразовании по мг/м^2), что примерно равно 1/50 AUC при NOAEL у вида животных с меньшей экспозицией. Прочие вопросы начального дозирования у человека, например, прогнозируемой фармакодинамической активности, описаны в региональных руководствах.</p>	<p>фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности в дозах, совпадающих с дозами, использованными в токсикологических исследованиях.</p>	<p>ожидаемой клинической AUC при максимальной дозе.</p>	

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Исследование фармакологических свойств	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
	<p>В отсутствие токсичности у двух видов животных максимальная клиническая доза не должна превышать 1/10 меньшей экспозиции (AUC), достигнутой у любого из видов животных при наибольшей испытанной дозе.</p> <p>Если токсичность проявляется только у одного вида животных, максимальная клиническая доза не должна превышать NOAEL вида животных, у которого отмечалась токсичность, или 1/2 AUC наибольшей испытанной дозы у вида, не проявившего токсичность, в зависимости от того, что меньше.</p> <p>Если у обоих видов животных выявлена токсичность,</p>			

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Исследование фармакологических свойств	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
	максимальная клиническая доза должна основываться на стандартных подходах к оценке рисков, а в данном конкретном случае допускается изучить клиническую MTD.			
Подход 5: Дозирование до 14 дней и не превышающее продолжительность дозирования у негрызунов; терапевтический диапазон, но не с целью оценки клинической MTD.	Прогнозируемая экспозиция при стартовой дозе не должна превышать 1/50 NOAEL у наиболее чувствительного вида животных в мг/м ² . Прочие вопросы выбора начальной дозы у человека описаны в региональных руководствах. Максимальная экспозиция у человека не должна превышать AUC при NOAEL у негрызунов или 1/2 AUC при NOAEL у грызунов, в зависимости от того, что меньше ⁵ .	Необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i> . Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности в дозах, совпадающих с дозами, использованными в токсикологических	Стандартное 2-недельное исследование токсичности при повторном (многократном) введении на грызунах (при обосновании того, что грызуны являются релевантным видом). Максимальной дозой должна являться MTD, MFD или предельная доза Подтверждающее исследование на негрызунах (n=3) в дозе, равной ожидаемой NOAEL-экспозиции у грызунов, продолжительностью не менее 3 дней и, по меньшей мере,	Тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно, например, в отношении антибактериального препарата) и тест (<i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>), способный обнаруживать повреждение хромосом у млекопитающих. В случае оценки <i>in vivo</i> , ее допускается провести в рамках токсикологического исследования на грызунах.

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Исследование фармакологических свойств	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
		исследованиях.	планируемой продолжительностью клинического исследования. Или исследование с эскалацией дозы у негрызунов продолжительностью не менее 3 дней и, по меньшей мере, планируемой продолжительностью клинического исследования при ожидаемой NOAEL-экспозиции у грызунов.	

¹ Исследования общетоксических свойств необходимо проводить в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики.

² Дизайн и выбор дозы для исследований генотоксичности

³ В рамках расширенного исследования токсичности при однократном введении необходимо, как правило, оценить данные о гематологии, биохимии, некропсии и патогистологии (только для контроля и максимальной дозы, если при максимальной дозе не обнаруживаются патологические явления, обусловленные препаратом) после однократного введения с последующим изучением спустя 2 недели для оценки отсроченной токсичности и (или) восстановления. Стандартный дизайн для грызунов предусматривает использование 10 особей каждого пола на группу, оцениваемых на следующий день после введения, и 5 особей каждого пола в дозе (дозах), оцениваемых на 14 день после введения. Стандартный дизайн на негрызунах предусматривает использование 3 особей каждого пола во всех группах для оценки на день 2 и 2 особей каждого пола при дозе (дозах), оцениваемых на 14 день.

⁴ При микродозовом подходе допускается проводить оценку обратимости (отсроченной токсичности) на 14 день после однократного введения. Используемая доза необязательно должна быть максимальной, но она должна превышать клиническую дозу в 100 раз.

⁵ При отсутствии нежелательных реакций в клинических исследованиях допускается дальнейшее повышение AUC, если реакции, выявленные в токсикологических исследованиях, поддаются мониторингу, обратимы и имеют низкую тяжесть у человека.

IX. Исследования местной переносимости

59. Местную переносимость при планируемом пути введения предпочтительно изучать в рамках исследований общетоксических свойств; отдельные исследования, как правило, не требуются.

60. Для обоснования ограниченного введения с помощью не терапевтических путей (например, однократное внутривенное введение в целях определения относительной биодоступности лекарственного препарата для приема внутрь) достаточно провести исследование местной переносимости при однократном введении на одном виде животных. Если ожидаемая системная экспозиция (AUC и C_{max}) при не терапевтическом пути введения перекрывается имеющимися токсикологическими данными, конечные точки исследования местной переносимости допускается ограничить клиническими симптомами и макроскопическим и микроскопическим исследованием места введения. Состав, предназначенный для изучения местной переносимости, может не совпадать с клиническим составом, но должен быть сходным с ним.

61. В случае внутривенного микродозового исследования, обоснованного токсикологическими данными при пероральном введении, оценка местной переносимости действующего вещества не требуется. При использовании нового носителя, необходимо оценить его местную переносимость.

62. В случае парентеральных лекарственных препаратов, при необходимости, следует оценить местную переносимость в доклинических исследованиях в непредусмотренных местах инъекций до экспозиции большого числа пациентов в клинических исследованиях (например, клинических исследований III фазы). Рекомендуется проводить однократное паравенозное введение для лекарственных

препаратов с внутривенным способом введения. Прочие парентеральные пути введения следует оценивать в индивидуальном порядке.

Х. Исследования генотоксичности

63. В целях обоснования проведения всех клинических исследований с однократным введением, как правило, достаточно провести исследований на генные мутации. В целях обоснования проведения клинических исследований с многократным введением необходимо провести дополнительную оценку, позволяющую обнаружить хромосомные повреждения у млекопитающих. Полную батарею исследований на генотоксичность необходимо завершить до начала исследований II фазы.

64. Если результаты исследований на генотоксичность положительны, в целях установления возможности продолжения введения человеку, необходимо провести оценку этих результатов, а при необходимости, дополнительные исследования.

65. Исследования генотоксичности, рекомендуемые для обоснования подходов к проведению поисковых клинических исследований, обсуждаются в разделе 8 настоящего Руководства.

XI. Исследования канцерогенности

66. Условия, требующие исследования канцерогенного потенциала лекарственного препарата, определяются в соответствии с оценкой факторов потенциальной канцерогенности лекарственного препарата и подходах к их определению на стандартной (полной батарее) тестов у грызунов. Если проведение исследований канцерогенности

лекарственного препарата требуется для клинического показания, их следует провести для обоснования регистрации лекарственного препарата с применением по данному показанию. Только при наличии веских причин для опасений канцерогенного риска результаты исследований необходимо представить перед проведением клинических исследований. Большая продолжительность клинического исследования сама по себе не рассматривается в качестве существенной причины возможного канцерогенного риска.

67. Исследования канцерогенного потенциала лекарственных препаратов, разрабатываемых для лечения серьезных заболеваний у взрослых или детей, при их необходимости, допускается проводить после регистрации лекарственного препарата.

ХII. Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности

68. Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности необходимо проводить, принимая во внимание популяцию, которая будет подвергаться экспозиции.

1. Мужчины

69. Поскольку оценка репродуктивной системы самцов проводится в исследованиях токсичности с повторным (многократным) введением, включать мужчин в исследования I и II фазы допускается до проведения исследования фертильности у самцов².

70. Исследования фертильности у самцов необходимо завершить до начала крупных или длительных клинических исследований (например, исследований III фазы).

2. Женщины без детородного потенциала

71. Если проведены соответствующие исследования токсичности при повторном (многократном) введении (которые предусматривают оценку репродуктивных органов самок), то включать в клинические исследования женщин без детородного потенциала (т. е. хирургически стерилизованных, находящихся в постменопаузе) допускается без проведения исследований репродуктивной токсичности. Постменопауза определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев в отсутствие иных медицинских причин.

3. Женщины с детородным потенциалом

72. В случае женщин с детородным потенциалом имеет место высокое опасение непреднамеренной экспозиции эмбриона или плода до получения сведений о потенциальной пользе и потенциальных рисках.

73. При включении в клинические исследования женщин с детородным потенциалом необходимо описать и минимизировать риск непреднамеренной экспозиции эмбриона или плода. Первый подход к достижению этой цели заключается в проведении исследований репродуктивной токсичности для оценки собственного риска лекарственного препарата и принятии соответствующих мер предосторожности у женщин с детородным потенциалом в клинических исследованиях. Второй подход заключается в ограничении риска за счет принятия мер по недопущению наступления беременности во время клинических исследований. К таким мерам относятся:

тесты на беременность (например, по определению свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека);

использование высоконадежных методов контрацепции³;

включение в исследование только после подтверждения наличия менструаций.

Тесты на беременность, выполняемые в ходе исследования, и обучение пациентов должны быть достаточными, чтобы обеспечить приверженность мерам, направленным на недопущение беременности в период экспозиции лекарственного препарата (который может превышать продолжительность исследования).

74. Для усиления этих подходов информированное согласие должно основываться на всей имеющейся информации о репродуктивной токсичности, такой как общая оценка потенциальной токсичности лекарственных препаратов, имеющих родственные структуры и фармакологические эффекты. Если значимые сведения о влиянии на репродукцию отсутствуют, необходимо указать о потенциальных не выявленных рисках для эмбриона или плода.

75. В определенных случаях допускается включать женщин с детородным потенциалом в клинические исследования ранних фаз без доклинического изучения онтогенетической токсичности (например, без исследований эмбрио-фетального развития). Например:

а) интенсивный контроль риска в краткосрочных (например, 2 недельных) клинических исследованиях;

б) преобладание заболевания среди женщин и невозможность достижения цели исследования без включения женщин с детородным потенциалом, а также принятие достаточных мер по недопущению беременности.

76. Дополнительными факторами проведения исследований у женщин с детородным потенциалом без доклинических исследований онтогенетической токсичности являются сведения о механизме

действия вещества, его свойствах, степени экспозиции плода и затруднения при проведении исследований онтогенетической токсичности на подходящей модели животных. Например, исследования онтогенетической токсичности моноклональных антител, для которых, по имеющимся научным данным установлена низкая эмбрио-фетальная экспозиция в период органогенеза, допускается проводить во время III фазы. Полные отчеты необходимо представить в регистрационном досье.

77. До проведения основных исследований на репродуктивную токсичность допускается включение в исследование женщин с детородным потенциалом (до 150 субъектов), которые будут получать исследуемый препарат в течение относительно короткого периода (до 3 месяцев), при условии наличия предварительных данных о репродуктивной токсичности лекарственного препарата, полученных на двух видах животных⁴ и при принятии мер по предупреждению беременности у субъектов исследования.

78. Допустимость проведения таких исследований связана:

с очень низкой частотой наступления беременности в контролируемых клинических исследованиях с участием до 150 субъектов;

короткой продолжительностью исследования⁵;

способностью надлежащим образом спланированных предварительных исследований обнаруживать большинство онтогенетических токсических эффектов, которые могли бы повлиять на включение женщин с детородным потенциалом в клинические исследования.

79. На число женщин с детородным потенциалом и продолжительность исследования могут влиять характеристики

популяции, которые влияют на частоту наступления беременности (например, возраст, заболевание и т. д.). За исключением ситуаций, описанных выше, до включения в исследование женщин с детородным потенциалом, необходимо завершить основные доклинические исследования онтогенетической токсичности.

80. Поскольку оценка репродуктивных органов самок осуществляется в рамках исследований токсичности при повторном (многократном) введении, допускается включать женщин с детородным потенциалом в клинические исследования I и II фаз с повторным (многократным) введением до проведения исследования фертильности у самок². Для включения женщин с детородным потенциалом в крупные или продолжительные клинические исследования (например, исследования III фазы) необходимо провести доклинические исследования, направленные на оценку фертильности у самок.

81. В регистрационном досье необходимо привести результаты исследований пренатального и постнатального онтогенетического развития.

82. До включения женщин с детородным потенциалом в исследования, в которых не используются высокоэффективные методы контрацепции³, или при неизвестном гестационном статусе, необходимо провести полное исследование репродуктивной токсичности у самок и стандартную батарею исследований на генотоксичность.

4. Беременные женщины

83. До включения беременных женщин в клинические исследования необходимо провести все исследования репродуктивной токсичности у самок и стандартную батарею исследований на

генотоксичность. Помимо этого, необходимо оценить имеющиеся данные по безопасности экспозиции у человека.

ХIII. Клинические исследования у детей

84. При включении в клинические исследования детей наиболее значимыми сведениями являются данные по безопасности, полученные из опыта применения у взрослых субъектов, которые, как правило, должны быть доступны до начала клинических исследований у детей.

85. Достаточность и объем данных о взрослых определяются в индивидуальном порядке. До начала применения у детей достаточные данные об опыте применения у взрослых могут отсутствовать (например, при исключительно детских показаниях).

87. До начала исследований в детской популяции необходимо располагать:

а) результатами исследований токсичности при повторном (многократном) введении соответствующей продолжительности на взрослых животных;

б) основным набором исследований фармакологической безопасности;

в) стандартной батареей исследований на генотоксичность.

88. Также могут потребоваться исследования репродуктивной токсичности, соответствующие возрасту и полу исследуемых детей, для получения сведений о прямых токсических или онтогенетических рисках (например, исследования фертильности и пренатального (постнатального) развития).

89. Исследования эмбрио-фетального развития не обязательны для обоснования проведения клинических исследований у мужчин и препубертатных женщин.

90. Проведение токсикологических исследований на неполовозрелых животных допускается, только если предшествующие данные у животных и данные по безопасности у человека, включая эффекты других лекарственных препаратов данного фармакологического класса, расцениваются как недостаточные для обоснования проведения исследований у детей. Если требуется проведение исследования, достаточно использование одного вида животных, предпочтительно грызунов. При достаточном научном обосновании допускается проведение исследований на негрызунах. При краткосрочных фармакокинетических исследованиях у детей (например, 1–3 дозы) проводить токсикологические исследования на неполовозрелых животных, как правило, не требуется.

91. В зависимости от показаний к применению, возраста детей и данных по безопасности применения у взрослых животных и человека, до начала краткосрочных клинических исследований эффективности и безопасности с повторным (многократным) введением, следует рассмотреть вопрос о целесообразности получения результатов исследований на неполовозрелых животных.

92. Одним из наиболее важных вопросов является возраст участников исследования по отношению к продолжительности клинического исследования (т. е. доля периода развития, в течение которого участники клинического исследования подвергаются экспозиции). Эта оценка позволяет определить необходимость проведения исследований на неполовозрелых животных, установить сроки их проведения по отношению к клиническим исследованиям.

93. В случае долгосрочных клинических исследований у детей, если требуется оценка токсичности на неполовозрелых животных,

доклинические исследования необходимо завершить до начала исследований.

94. Проведение долгосрочных исследований на токсичность у неполовозрелых животных следует рассматривать в случаях, когда детская популяция является основной популяцией, которая получает лекарственный препарат, а в проведенных исследованиях на животных были обнаружены потенциальные онтогенетические риски (токсикологические или фармакологические) для органов-мишеней. Это может быть хроническое исследование, начатое на животных соответствующего возраста и вида, с соответствующими конечными точками для анализа такого онтогенетического риска. Например, 12-месячное исследование на собаках (которое при этом может охватывать весь период развития собак) или 6-месячное исследование на крысах. В некоторых случаях у любого из видов животных этот дизайн можно адаптировать для замены соответствующего стандартного хронического исследования и отдельного исследования на неполовозрелых животных.

95. До начала долгосрочных клинических исследований у детей следует определить целесообразность исследования канцерогенного потенциала. Вместе с тем в отсутствие существенной причины для опасений (например, признаки генотоксичности по результатам разных исследований, наличие проканцерогенного риска, обусловленного механизмом действия, или наличие данных, выявленных в исследованиях общетоксических свойств) исследования канцерогенного потенциала для обоснования проведения клинических исследований у детей проводить не требуется.

XIV. Иммуотоксичность

96. Все новые лекарственные препараты для медицинского применения подлежат оценке на наличие иммуотоксического потенциала с использованием стандартных токсикологических исследований и дополнительных исследований иммуотоксичности, проводимых на основании анализа значимости доказательств, включая иммуноопосредованные сигналы, выявленные в стандартных токсикологических исследованиях.

97. Если показано проведение дополнительных исследований иммуотоксичности, их необходимо завершить до экспозиции у большой популяции пациентов (например, III фазы).

XV. Исследование на фотобезопасность

98. Целесообразность и сроки проведения исследования на фотобезопасность по отношению к экспозиции у человека определяются:

а) фотохимическими свойствами молекулы (например, фотоабсорбцией и фотостабильностью);

б) сведениями о фототоксическом потенциале химически родственных соединений;

в) распределением в тканях;

г) клиническими или доклиническими проявлениями, свидетельствующими о фототоксичности.

99. Необходимо провести первоначальную оценку фототоксического потенциала, исходя из фотохимических свойств и фармакологического (химического) класса. Если оценка всех доступных данных и предлагаемого плана клинических исследований

свидетельствует о потенциальном существенном риске фототоксичности для человека, то в амбулаторных клинических исследованиях необходимо предусмотреть соответствующие меры защиты.

100. Для получения сведений о риске для человека и определения необходимости дальнейшего изучения, следует выполнить последующую доклиническую оценку распределения лекарственного препарата в коже и глазах. При необходимости следует провести экспериментальную оценку (доклиническую оценку *in vitro* или *in vivo* или клиническую оценку) фототоксического потенциала до экспозиции у большого числа субъектов (III фаза).

101. В качестве альтернативы, взамен вышеописанного пошагового подхода, в доклинических или клинических исследованиях можно провести непосредственную оценку фототоксического потенциала. Если результаты такого исследования отрицательны, то ранняя оценка распределения лекарственного препарата в коже и глазах и защитные клинические меры не требуются.

102. Если результаты оценки фототоксичности свидетельствуют о потенциальном фотоканцерогенном риске, у пациентов этот риск обычно в достаточной степени контролируется с помощью защитных мер, включающих предостережение в информированном согласии и в информации о зарегистрированном препарате⁶.

XVI. Доклиническая оценка развития лекарственной зависимости

103. В случае лекарственных препаратов, проявляющих активность в отношении центральной нервной системы, следует определить необходимость оценки риска развития лекарственной

зависимости независимо от показания к применению. Доклинические исследования должны обосновывать:

а) дизайн клинической оценки потенциала возникновения лекарственной зависимости;

б) определение условий отпуска лекарственного препарата населению;

в) составление информации о препарате.

104. Допускается использовать руководства государств-членов по проведению доклинической оценки риска развития лекарственной зависимости, при планировании конкретных исследований по оценке возникновения лекарственной зависимости.

105. Доклинические данные, полученные на ранних этапах разработки лекарственного препарата, могут оказаться полезными для выявления ранних предвестников потенциала развития зависимости. О таких ранних предвестниках становится, как правило, известно до первого введения человеку. Они включают фармакокинетический (фармакодинамический) профиль для определения продолжительности действия, сходства химической структуры с известными лекарственными препаратами, вызывающими зависимость, профиль связывания с рецепторами и поведенческие (клинические) симптомы в доклинических исследованиях *in vivo*.

106. Если по результатам таких ранних исследований потенциал развития зависимости не обнаружен, расширенные доклинические испытания на моделях оценки зависимости могут не потребоваться.

107. Если действующее вещество обнаруживает признаки, сходные с известным профилем проявления зависимости, или оно имеет новый механизм действия на центральную нервную систему, для обоснования

крупных клинических исследований (например, III фазы), как правило, необходимо провести дополнительные доклинические исследования.

108. Если профиль метаболитов и мишени действия лекарственного препарата у грызунов совпадают с профилем метаболитов и мишенями действия лекарственного препарата у человека, доклиническую оценку риска развития зависимости необходимо провести на грызунах. Нечеловекообразных приматов допускается использовать, только если есть неоспоримые признаки того, что они способны прогнозировать подверженность человека зависимости, а модели на грызунах не применимы.

109. В целях оценки риска развития зависимости наиболее часто проводятся три вида исследований:

- а) предпочтение лекарственного препарата;
- б) самовведение лекарственного препарата;
- в) оценка отмены.

110. Исследования предпочтения и самовведения лекарственного препарата обычно проводятся как самостоятельные эксперименты. Оценку отмены допустимо включить в состав группы восстановления исследования токсичности с повторным (многократным) введением. Максимальная доза, которая позволяет достичь плазменной концентрации, в несколько раз превышающей терапевтическую у человека, рассматривается как подходящая для такой доклинической оценки риска развития зависимости.

XVII. Прочие исследования токсичности

111. Если полученные ранее доклинические или клинические данные о препарате или родственных препаратах указывают на возможные проблемы в отношении безопасности лекарственного

препарата, целесообразны дополнительные исследования (например, в целях определения потенциальных биомаркеров, понимания механизма действия).

112. В правилах выдачи разрешений на проведение клинических исследований, утверждаемых Комиссией представлены подходы к квалификации примесей и продуктов деградации. Если для квалификации примеси и продукта деградации необходимы отдельные исследования, их проведение, как правило, не требуется до начала III фазы, если только не происходит изменений, приводящих к образованию нового профиля примесей (например, новый путь синтеза, новый продукт деградации, образовавшийся в результате взаимодействия между компонентами препарата). В последних случаях может потребоваться проведение соответствующих квалификационных исследований для обоснования проведения исследований II фазы или более поздних стадий разработки.

XVIII. Исследование комбинированных лекарственных препаратов на токсичность

113. В настоящем разделе описаны исследования комбинированных лекарственных препаратов, которые упаковываются совместно или вводятся в одной лекарственной форме («фиксированный состав»). Изложенные ниже принципы применимы к разработке препаратов, которые, согласно информации о них, будут одновременно применяться с определенным препаратом (даже если он не будет входить в фиксированную комбинацию), о которых получены минимальные клинические сведения об их комбинировании.

114. Указания, описанные в настоящем разделе, применяют к следующим комбинациям веществ:

а) два или более веществ из комбинации, находящихся на поздней стадии разработки (соединения со значительным опытом клинического применения (т. е. III фаза исследований и (или) зарегистрированные лекарственные препараты));

б) одно или более веществ из комбинации, находящихся на поздней стадии разработки, и одно или более веществ, находящихся на ранней стадии разработки (соединения с ограниченным клиническим опытом (т. е. II фаза и ранее));

в) несколько веществ из комбинации, находящихся на ранней стадии разработки.

115. В отношении большинства комбинаций, содержащих два вещества, находящихся на поздней стадии разработки и имеющих достаточный клинический опыт совместного введения, в отсутствие существенных токсикологических опасений (например, схожие органы-мишени токсического действия) проведение доклинических исследований комбинации для обоснования проведения клинических исследований и регистрации не требуется. Такие опасения могут изменяться в зависимости от границ безопасности и возможности мониторинга нежелательных реакций у человека. Если исследование проводится для изучения причины существенных токсикологических опасений, его, как правило, необходимо завершить до начала клинических исследований комбинации.

116. В случае комбинаций, содержащих два вещества, находящихся на поздней стадии разработки, но не имеющих достаточного клинического опыта совместного применения, в отсутствие по имеющимся данным существенных токсикологических опасений, проведение доклинических исследований для обоснования проведения небольших, относительно краткосрочных клинических

исследований (например, исследований II фазы продолжительностью до 3 месяцев), как правило, не требуется. Вместе с тем для проведения продолжительных или крупномасштабных клинических исследований, а также для регистрации лекарственного препарата, проведение доклинических исследований подобных комбинаций обязательно.

117. В случае комбинаций веществ, находящихся на ранней стадии разработки и имеющих опыт клинического применения, с веществами, находящимися на поздней стадии разработки, не имеющих существенных токсикологических опасений, проводить токсикологические исследования комбинации для обоснования проведения клинических исследований по проверке концепции продолжительностью до одного месяца не требуется.

118. Клиническое исследование комбинации не должно по продолжительности превышать клинический опыт применения отдельных компонентов. Проведение клинических исследований более поздней стадии и большей продолжительности необходимо обосновать доклиническими токсикологическим исследованием комбинации.

119. В отношении комбинаций, содержащих вещества, находящиеся на ранней стадии разработки, для обоснования проведения клинических исследований необходимо провести доклинические токсикологические исследования комбинации.

120. Если в отношении отдельных компонентов выполнена полная программа доклинической разработки и требуется проведение доклинического токсикологического исследования комбинации для обоснования проведения клинических исследований комбинации, продолжительность исследования комбинации должна быть эквивалентной продолжительности клинического исследования, но не более 90 дней.

121. 90-дневное токсикологическое исследование комбинации также обосновывает регистрацию лекарственного препарата. В зависимости от планируемого клинического применения токсикологическое исследование комбинации меньшей продолжительности также может обосновывать регистрацию лекарственного препарата.

122. Дизайн доклинических исследований, рекомендуемых для установления характеристик комбинации, зависит от фармакологического, токсикологического и фармакокинетических профилей отдельных компонентов, показания (показаний) к применению, целевой популяции пациентов и имеющихся клинических данных.

123. Доклинические исследования комбинации следует, как правило, ограничить одним релевантным видом животных. При выявлении непредвиденной токсичности, допускается проведение дополнительных исследований.

124. Если в отношении отдельных компонентов полная программа доклинической разработки не выполнена, допускается провести полную доклиническую токсикологическую программу исключительно в отношении комбинации при условии, что отдельные компоненты предназначены только для комбинированного применения.

125. Если отдельные компоненты были изучены в соответствии с действующими стандартами, для обоснования проведения клинических исследований и регистрации лекарственного препарата проводить исследования генотоксичности, фармакологической безопасности и канцерогенности комбинации, как правило, не требуется.

126. Если популяция пациентов включает женщин с детородным потенциалом, а результаты исследований отдельных компонентов

свидетельствуют об эмбрио-фетальном риске, проводить исследования комбинации не требуется, поскольку уже выявлена потенциальная опасность для эмбрио-фетального развития человека.

127. Если доклинические исследования эмбрио-фетального развития свидетельствуют о том, что ни один из компонентов не несет онтогенетического риска для человека, в отсутствие опасений (основанных на свойствах отдельных компонентов) того, что их комбинация может представлять опасность для человека, исследования комбинации проводить не требуется.

128. Если отдельные компоненты изучены в исследованиях эмбрио-фетального развития, но требуется провести эмбрио-фетальные исследования комбинации, результаты последнего (последних) необходимо представить для обоснования регистрации лекарственного препарата.

¹В настоящем Руководстве под «экспозицией», как правило, подразумевается групповая средняя AUC. В некоторых случаях превышение экспозиции целесообразнее определять по групповым средним значениям максимальной плазменной концентрации (C_{max}) (например, если соединение или класс соединений способен вызывать острые сердечно-сосудистые изменения или клинические симптомы, связанные с центральной нервной системой).

²По чувствительности к выявлению токсического действия на репродуктивные органы животных оценка фертильности самцов и самок по результатам стандартного патогистологического исследования яичек и яичников в исследованиях токсичности (как правило, у грызунов) с повторным (многократным) введением не менее 2 недельной продолжительности считается сопоставимой с исследованиями фертильности.

³Высоконадежными методами контрацепции считаются как изолированные, так и комбинированные методы, обеспечивающие низкую частоту неудач (т.е. менее 1 % в год) при их постоянном и правильном использовании. В случае субъектов, применяющих метод гормональной контрацепции, необходимо изучить сведения об исследуемом препарате и его потенциальном влиянии на контрацепцию.

⁴Для достижения этой цели целесообразно провести предварительное исследование эмбрио-фетального развития с достаточными дозами, предусматривающее оценку выживаемости плодов, массы тела, внешнее изучение и изучение внутренних органов, с использованием не менее шести самок на группу и самок, получавших препарат в период органогенеза. Предварительное доклиническое исследование следует проводить

в соответствии с принятыми научными стандартами и обеспечением прямого доступа заинтересованных лиц к документам о сборе данных или в условиях требований Правил надлежащей лабораторной практики.

⁵Частота наступления беременности у женщин, впервые предпринимающих попытку забеременеть, составляет ~ 17 % на менструальный цикл. Частота наступления беременности в исследованиях III фазы, проведенных у женщин с детородным потенциалом, составляет <0,1 % на менструальный цикл. В ходе этих исследований субъектам рекомендовали не допускать наступления беременности и принимались меры по недопущению наступления беременности. По имеющимся данным, частота наступления беременности во II фазе ниже, чем в III фазе, но в виду ограниченного числа включенных в данную фазу исследований женщин величину снижения установить невозможно. Основываясь на вышеприведенных данных III фазы, частота наступления беременности в II фазе исследований, включающих 150 женщин с детородным потенциалом и продолжительностью до 3 месяцев, составляет менее чем 0,5 случая беременности на каждый исследуемый лекарственный препарат.

⁶Изучение фотоканцерогенности на негрызунах с использованием доступных в настоящее время моделей (например, безволосых грызунов) для обоснования разработки лекарственных препаратов считается нецелесообразным и, как правило, не требуются. Если исследования фототоксичности указывают на фотоканцерогенный риск и становится доступным соответствующий метод изучения, исследование необходимо, как правило, завершить до регистрации лекарственного препарата, а его результаты необходимо учитывать при оценке риска для человека.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1
к Руководству
по доклиническим исследованиям
безопасности в целях проведения
клинических исследований
и регистрации лекарственных препаратов

УКАЗАНИЯ
по доклинической документации
для смешанных регистрационных досье

1. Цели указаний

Ряд лекарственных препаратов, применяемых у человека в течение длительного времени, содержит действующее (действующие) вещество (вещества), в отношении которого (которых), доклинические сведения ограничены или отсутствуют. В целях лучшей оценки рисков, связанных с применением таких лекарственных препаратов, и во избежание излишнего повторения экспериментов на животных, в настоящих Указаниях приводятся минимальные требования к доклиническим исследованиям таких лекарственных препаратов. Модули 4 и 5 регистрационного досье у таких лекарственных препаратов, которые представляют собой комбинацию результатов доклинических и (или) клинических исследований и обзора с указанием ссылок на опубликованные фармако-токсикологические сведения, включая научные работы и клинические исследования, а также данные пострегистрационного опыта, полученного по результатам широкого клинического применения у человека, называются смешанным регистрационным досье. Данные, содержащиеся в смешанном регистрационном досье

позволяют в достаточной мере охарактеризовать безопасность таких лекарственных препаратов.

Настоящие Указания распространяются на лекарственные препараты, действующее вещество (действующие вещества) которых, относятся к группе химических действующих веществ с четко однозначно установленной химической структурой.

Настоящие Указания не распространяются на биологические, биотехнологические и лекарственные растительные препараты.

2. Доклиническая документация

2.1. Общие вопросы

Доклинические исследования, как правило, не требуются, если имеется достаточный хорошо документированный клинический опыт для установления всех аспектов клинической эффективности и безопасности.

Доклинические исследования следует проводить, если, исходя из фармакологического класса к которому относится лекарственный препарат или на основании клинического опыта применения лекарственного препарата, возникло обоснованное опасение относительно небезопасности этого лекарственного препарата или подозревается наличие вероятности развития такой небезопасности.

Отсутствие некоторых отдельных доклинических исследований, особенно репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности, также может вызывать обоснованное опасение относительно небезопасности лекарственного препарата. В связи с этим могут потребоваться доклинические исследования

для изучения тех эффектов, которые трудно или невозможно обнаружить клинически.

2.2. Отдельные виды исследований

Токсичность при однократном и повторном (многократном) введении

Как правило, при доклиническом изучении лекарственных препаратов, которые подаются со смешанным регистрационным досье не требуются изучение токсичности при однократном и повторном (многократном) введении и фармакологических свойств (включая изучение фармакологической безопасности и фармакокинетики).

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования влияния на фертильность и общую репродуктивную функцию, как правило, не требуются (при отсутствии причин для опасений в небезопасности лекарственного препарата).

Необходимо оценить потенциал репродуктивной токсичности относительно эмбрио-фетального и перинатального (постнатального) развития. Несмотря на то что данные о репродуктивной токсичности доступны для многих действующих веществ, эти данные обычно имеют недостаточное качество для полной оценки безопасности.

Исследования эмбрио-фетальной токсичности и перинатального (постнатального) развития не требуются:

если получены достаточные данные об экспозиции у беременных и новорожденных, или

если лекарственный препарат не предназначен для применения у женщин с детородным потенциалом, или

во время беременности и грудного вскармливания.

Генотоксичность

Необходимо оценить генотоксический потенциал действующего вещества (действующих веществ).

Многие действующие вещества имеют данные о своей генотоксичности, но качество таких данных обычно недостаточное для полноценной оценки безопасности. Если невозможно провести полноценную оценку мутагенности и (или) хромосомных повреждений, требуются дополнительные исследования на генотоксичность.

В ряде случаев генотоксические свойства действующего вещества (действующих веществ) определенного фармакологического класса (например, цитостатические средства) допустимо экстраполировать с других веществ, принадлежащих к тому же классу АТХ-классификации. В таких случаях исследования генотоксичности не требуются.

Канцерогенность

Изучение канцерогенности не требуется, если отсутствуют подозрения на канцерогенный потенциал.

Исследования канцерогенности необязательны, даже если есть подозрение на канцерогенный эффект.

Некоторые обстоятельства, которые необходимо учитывать при принятии решения о необходимости проведения исследований канцерогенности:

- а) влияет ли положительный результат на оценку пользы и рисков;

б) прогнозируется ли индукция опухолей на основании предыдущих исследований веществ с аналогичной молекулярной структурой и (или) механизмом действия;

в) основано ли подозрение на положительных результатах исследований генотоксичности и можно ли его снять с помощью дополнительных исследований генотоксичности, главным образом *in vivo*;

г) основано ли подозрение на эпидемиологически подтвержденных положительных данных у человека (например, эстроген-индуцированные опухоли молочной железы);

д) достаточно ли совокупности научных данных для отклонения подозрения (на канцерогенный эффект);

Токсикокинетические данные требуются только для новых исследований на животных.

3. Доклинический обзор

Специалист, отвечающий за подготовку модуля 2 регистрационного досье лекарственного препарата, обязан проанализировать совокупность доступных сведений, на которых основывается допустимый уровень безопасности действующего вещества. В случае действующих веществ с недостающими токсикологическими данными, специалист обязан проанализировать результаты соответствующих фармакологических и токсикологических исследований с приведением подробных ссылок на опубликованную научную литературу и (или) представить научное обоснование, подтверждающие приемлемый уровень безопасности действующего вещества, принимая также во внимание сведения о его широком клиническом применении. Необходимо также учесть

значимость отклонений от принятых в настоящее время стандартов качества (например, соответствие Правилам надлежащей лабораторной практики, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81) для интерпретации результатов исследований.

Кроме того, необходимо включить предлагаемые формулировки в разделы 4.6 «Фертильность, беременность и лактация» и 5.3 «Данные доклинической безопасности» общей характеристики лекарственного препарата.