

1

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

2

3

4

РУКОВОДСТВО

5

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

6

7

8

I. Общие положения

9 1. Целью настоящего Руководства является введение
10 международных стандартов для осуществления и ускорения
11 гармонизации доклинических исследований безопасности,
12 необходимых для проведения клинических исследований
13 определенного характера и продолжительности, а также для
14 регистрации лекарственных препаратов в рамках Евразийского
15 экономического союза.

16 2. Настоящее Руководство направлено:
17 на безопасную, этичную разработку и внедрение новых
18 лекарственных препаратов;
19 на своевременное проведение клинических исследований;
20 на сокращение использования лабораторных животных в
21 соответствии с принципами 3R (замена, улучшение, сокращение)
22 (replacement, refinement, reduction);
23 на сокращение использования других ресурсов при разработке
24 лекарственных препаратов.

25 Необходимо учитывать возможность использования новых
26 альтернативных *in vitro* методов оценки безопасности, которые при их
27 надлежащей валидации и одобрении экспертными организациями
28 государств – членом Евразийского экономического союза (далее
29 соответственно – государства-члены, Союз), могут заменить
30 существующие стандартные методы.

31 3. Указания настоящего Руководства составлены для
32 гармонизации доклинических исследований безопасности,
33 направленных для обоснования проведения клинической разработки на
34 различных ее этапах.

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

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

48 6. Необходимость проведения других доклинических
49 исследований в целях оценки фототоксичности, иммунотоксичности,
50 токсичности на неполовозрелых животных и склонности к
51 возникновению лекарственной зависимости следует определять в
52 индивидуальном порядке. В настоящем Руководстве отражена

53 взаимосвязь между необходимостью проведения доклинических
54 исследований безопасности и проведением клинических исследований у
55 человека.

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

62 8. Соответствующие исследования безопасности
63 биотехнологических препаратов необходимо проводить, руководствуясь
64 Правилами исследований биологических лекарственных средств
65 Евразийского экономического союза, утвержденными Решением
66 Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89.
67 В случае исследования таких препаратов настоящее Руководство
68 содержит указания только в отношении сроков проведения
69 доклинических исследований в зависимости от фазы клинической
70 разработки.

71 9. Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения
72 жизнеугрожающих и серьезных заболеваний (например,
73 распространенного рака, резистентной ВИЧ-инфекции, состояний,
74 обусловленных врожденной ферментативной недостаточностью),
75 не имеющих эффективной терапии, в целях оптимизации и ускорения
76 их разработки также требуют индивидуального подхода,
77 как к токсикологической оценке, так и клинической разработке.
78 В этих случаях, а также в отношении препаратов на основе
79 инновационных терапевтических методов (например, малая
80 интерферирующая РНК (siRNA) и адъювантов вакцин), определенные

81 исследования могут быть сокращены, отсрочены, опущены
82 или добавлены. Необходимо следовать указаниям документов Союза
83 или государств-членов по отдельным группам препаратов при их
84 наличии.

85 10. Доклинические исследования безопасности лекарственных
86 средств должны проводиться с учетом требований пунктов 34, 35
87 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для
88 медицинского применения, утвержденных Решением Совета
89 Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 (далее –
90 Правила).

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

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

98 13. Разработка лекарственного препарата – это поэтапный процесс,
99 предусматривающей оценку данных об его эффективности
100 и безопасности, как у животных, так и у человека.

101 К целям доклинической оценки безопасности, как правило, относятся:

102 установление характеристик токсического действия в отношении
103 органов-мишеней;

104 зависимости от дозы;

105 зависимости от экспозиции;

106 потенциальной обратимости (в соответствующих случаях).

107 14. Эти сведения используют для определения начальной
108 безопасной дозы и диапазона доз в исследованиях у человека, а также

109 для определения параметров для клинического мониторинга
110 потенциальных нежелательных эффектов.

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

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

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

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

135 19. Клинические исследования проводятся по фазам, которые
136 могут иметь различные названия. В настоящем Руководстве

137 использованы понятия, приведенные в руководстве по общим вопросам
138 проведения клинических исследований, утверждаемом Евразийской
139 экономической комиссией (далее – Комиссия). Поскольку наблюдается
140 устойчивая тенденция к объединению фаз клинической разработки,
141 в настоящем Руководстве ряд требований к доклиническим
142 исследованиям в некоторых случаях определяется не фазами,
143 а характером клинических исследований, а также характеристиками
144 включаемых субъектов.

145 II. Выбор максимальных доз в исследованиях 146 общетоксических свойств

147 20. Потенциальные клинически значимые эффекты в
148 токсикологических исследованиях, как правило, можно в достаточной
149 степени охарактеризовать при введении доз в диапазоне вплоть
150 до МТD. Устанавливать МТD в каждом исследовании
151 не требуется.

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

161 22. Предельные дозы для исследований токсичности при
162 однократном и повторном (многократном) введении, равные 1000
163 мг/кг/сут для грызунов и не грызунов, признаны соответствующими во

164 всех случаях, за исключением приведенных ниже. В некоторых случаях,
165 если доза 1000 мг/кг/сутки не обеспечивает 10-кратного превышения
166 клинической экспозиции, а клиническая доза превышает 1 г/сут, то дозы
167 в токсикологических исследованиях следует ограничить 10-кратным
168 превышением экспозиции или дозой, равной 2000 мг/кг/сут, или MFD, в
169 зависимости от того, какая меньше. В случаях, когда доза 2000 мг/кг/сут
170 ниже клинической экспозиции, может потребоваться увеличение дозы
171 вплоть до MFD.

172 23. Дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение экспозиции
173 (обычно определяемой по групповому среднему значению AUC¹)
174 исходного соединения или фармакологически активной молекулы
175 пролекарства) по отношению к системной клинической экспозиции,
176 как правило, также приемлемы в качестве максимальной дозы
177 в исследованиях острой токсичности и токсичности с многократным
178 введением у всех видов животных.

179 24. Для обоснования клинических исследований III фазы
180 необходимо, как правило, определить дозолимитирующую токсичность,
181 на одном (или более) виде животных с предельной дозой,
182 обеспечивающей 50-кратное превышение экспозиции. В противном
183 случае рекомендуется провести одномесячное или более длительное
184 исследование на одном виде животных с предельной дозой, равной 1000
185 мг/кг, MFD или MTD, в зависимости от того, которая меньше. Такое
186 исследование может не потребоваться, если в исследовании с меньшей
187 продолжительностью установлена дозолимитирующая токсичность в
188 дозах, превышающих дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение
189 экспозиции.

190 25. Если в исследование общетоксических свойств включаются
191 конечные точки генотоксичности, то подходящую максимальную дозу

192 необходимо выбирать на основании MFD, MTD или предельной дозы,
193 равной 1000 мг/кг/сут.

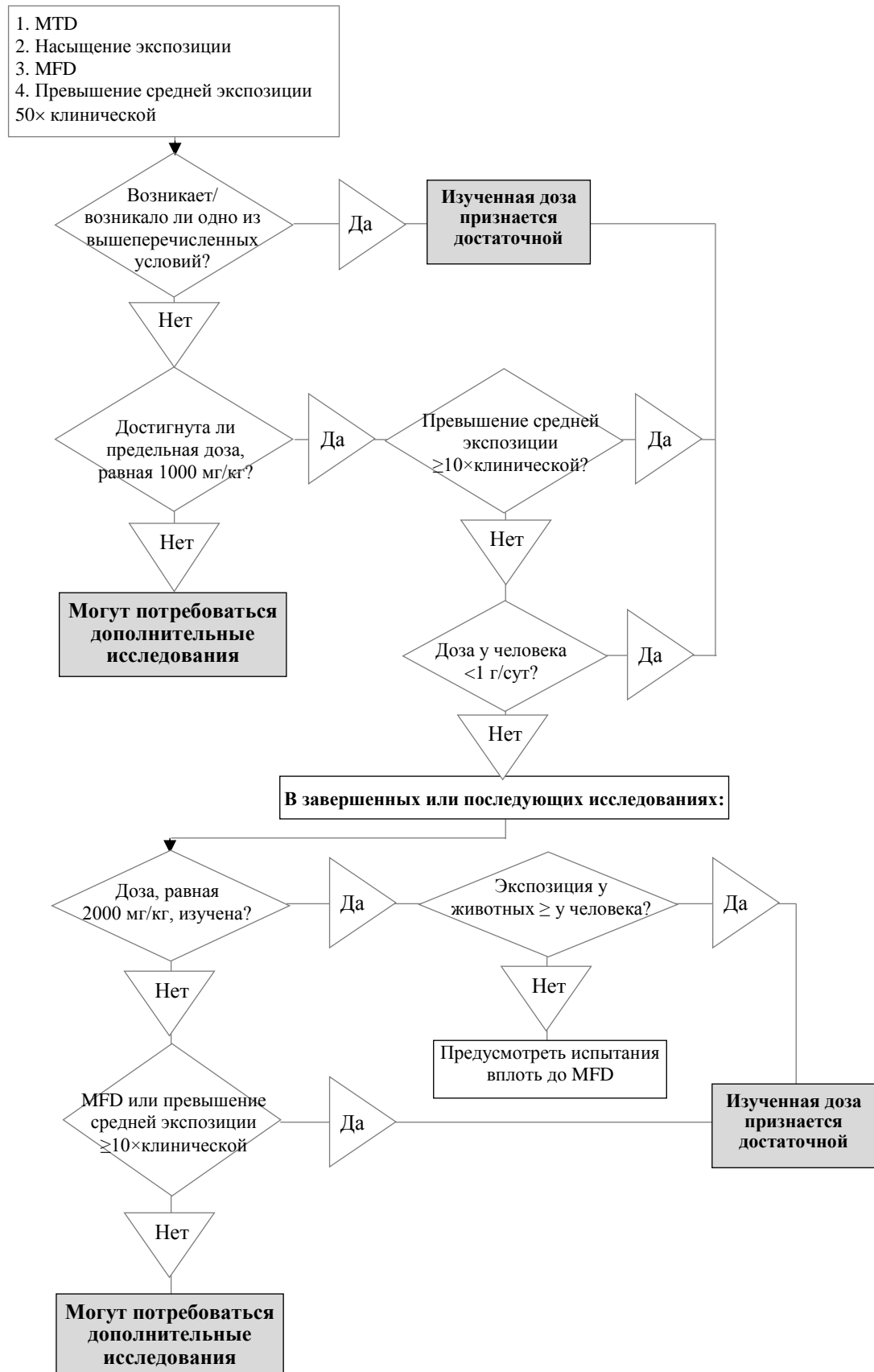
194

195

196

197

Рекомендации по выбору максимальных доз в исследованиях общетоксических свойств



198

199 III. Фармакологические исследования

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

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

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

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

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

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

230 IV. Токсикокинетические и фармакокинетические исследования

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

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

247 33. Доклиническое установление характеристик метаболита
248 (метаболитов) человека необходимо осуществлять только тогда, когда
249 его (их) экспозиция (экспозиции) превышает (превышают) 10 % от
250 суммарной экспозиции лекарственного препарата и величина
251 экспозиции у человека значимо превышает экспозицию,
252 наблюдавшуюся в токсикологических исследованиях. Такие

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

263 V. Исследования острой токсичности

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

272 35. При наличии сведений об острой токсичности из других
273 исследований, отдельные исследования с однократным введением
274 проводить не требуется. Если введение лекарственного препарата
275 в клинических условиях обосновано соответствующими
276 исследованиями токсичности при многократном введении в рамках
277 Правил надлежащей лабораторной практики, то допускается ограничить
278 исследования по токсичности при однократном введении (острой
279 токсичности) только данным клиническим способом введения или

280 использовать данные полученные из исследований, выполненных
281 не в рамках требований Правил надлежащей лабораторной практики.
282 Летальность в исследованиях токсичности при однократном введении
283 (острой токсичности) не должна являться целевой конечной точкой.

284 36. В некоторых особых случаях (например, при исследовании
285 микродоз) исследования острой токсичности или исследования
286 с однократным введением могут служить главным обоснованием
287 проведения исследований у человека. В этих случаях выбор
288 максимальной дозы может отличаться от описанного в главе II
289 настоящего Руководства, но он должен соответствовать планируемой
290 клинической дозе и пути введения. Эти исследования необходимо
291 проводить в соответствии с Правилами надлежащей клинической
292 практики Евразийского экономического союза, утвержденными
293 Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября
294 2016 г. № 79.

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

303 VI. Исследования токсичности 304 при многократном введении

305 38. Рекомендуемая продолжительность исследования токсичности
306 при многократном введении, как правило, зависит от

307 продолжительности, показаний к применению и направленности
308 планируемого клинического исследования. Продолжительность
309 токсикологических исследований на животных, проводимых на двух
310 видах млекопитающих (один из которых не грызуны), должна, как
311 правило, равняться продолжительности клинических исследований или
312 превосходить ее вплоть до максимальной рекомендованной
313 продолжительности исследований токсичности при многократном
314 введении (таблица 1). Предельные дозы (экспозиции), подходящие для
315 исследований токсичности при многократном введении, описаны в
316 разделе II настоящего Руководства.

317 1. Исследования клинической разработки

318 39. Исследования токсичности при многократном введении на
319 двух видах животных (один из которых не грызуны) с минимальной
320 продолжительностью в две недели (таблица 1), как правило, достаточны
321 для обоснования всех клинических исследований разработки
322 продолжительностью до двух недель.

323 40. Клинические исследования большей продолжительности
324 следует обосновывать исследованиями токсичности при многократном
325 введении, по меньшей мере, эквивалентной длительности. 6-месячные
326 исследования на грызунах и 9-месячные исследования на не грызунах,
327 как правило, обосновывают дозирование в клинических исследованиях,
328 превышающее 6 месяцев (исключения приведены в сносках
329 к таблице 1).

330 Таблица 1

331 Рекомендуемая продолжительность исследований
332 при многократном введении, необходимых для обоснования
333 проведения клинических исследований

Максимальная продолжительность клинического исследования	Рекомендуемая минимальная продолжительность исследований токсичности при многократном введении для обоснования клинических исследований	
	грызуны	не грызуны
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}

334

335 ¹ Возможной альтернативой 2 недельным исследованиям для обоснования клинических исследований при
336 однократном введении является расширенное исследование токсичности при однократном введении (сноска
337 «3» к таблице 3). Клинические исследования продолжительностью менее 14 дней допускается обосновывать
338 исследованиями токсичности той же длительности.

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

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

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

357 если иммуногенность или непереносимость искажают проведение более длительных исследований;
358 при многократной краткосрочной экспозиции, даже если продолжительность клинического исследования
359 превышает 6 месяцев, например, при нерегулярном лечении мигрени, эректильной дисфункции или
360 простого герпеса;

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

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

365

2. Регистрация

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

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

380

Таблица 2

381 Рекомендуемая продолжительность исследований с многократным
 382 введением, необходимых для обоснования регистрации

Продолжительность применения по показанию	Грызуны	Не грызуны
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}

383

384 Примечание. Текст сносок приведен в таблице 1.

385 VII. Определение величины первой дозы у человека

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

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

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

393 44. В целом, наиболее важные сведения дает NOAEL,
394 установленная в доклинических исследованиях безопасности на
395 подходящих видах животных. Планируемая клиническая стартовая доза
396 также может зависеть от разных факторов, включая
397 фармакодинамические, определенные свойства молекулы, а также
398 дизайн клинических исследований.

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

405 VIII. Поисковые клинические исследования

406 46. Установлено, что в ряде случаев раннее обращение к данным,
407 полученным у человека, может улучшить понимание физиологии
408 (фармакологии) человека, характеристик лекарственного препарата и
409 соответствия терапевтических мишеней данному заболеванию. Такие
410 задачи могут решить оптимизированные ранние поисковые подходы.

411 47. В целях настоящего Руководства под поисковыми
412 клиническими исследованиями понимаются исследования, проводимые
413 в начале I фазы, предусматривающие ограниченную экспозицию у
414 человека и не предполагающие проведение оценки терапевтической
415 эффективности и клинической переносимости. Их проводят для
416 изучения различных параметров, таких как фармакодинамика,
417 фармакокинетика и другие биомаркеры, которые могут включать

418 рецепторное связывание и вытеснение, определяемые с помощью
419 позитронно-эмиссионной томографии (далее – ПЭТ), или другие
420 диагностические параметры. Субъектами этих исследований могут
421 являться как пациенты из целевой популяции, так и здоровые лица.

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

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

441 1. Исследования микродоз

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

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

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

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

469 53. Третий подход предусматривает проведение клинического
470 исследования с однократным введением, обычно начинающегося с

471 введения субтерапевтических доз с возможным повышением до
472 фармакологического или предполагаемого терапевтического диапазона
473 (таблица 3). Максимальная допустимая доза должна основываться на
474 доклинических данных. В дальнейшем, на основании появляющихся
475 клинических данных, полученных в ходе исследования, она может быть
476 уменьшена. Например, этот подход может:

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

481 б) дать оценку участия мишени или фармакологии после введения
482 однократной дозы. Этот подход не предназначен для обоснования
483 определения максимальной переносимой клинической дозы
484 (исключения приведены в сноске¹ таблицы 1).

485 3. Исследования с многократным введением

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

493 55. Подход 4 предусматривает проведение 2 недельных
494 исследований токсичности при многократном введении на грызунах и
495 не грызунах, в которых выбор доз основан на экспозиции, кратной
496 ожидаемой AUC в максимальной клинической дозе.

497 56. Подход 5 предусматривает проведение 2 недельных
498 исследований токсичности при многократном введении на грызунах и
499 подтверждающих исследований на не грызунах, направленных на
500 подтверждение того, что NOAEL, установленная для грызунов, также не
501 является токсичной дозой для не грызунов. Если при NOAEL-
502 экспозиции у грызунов и не грызунов наблюдаются токсические
503 эффекты, клиническое применение лекарственного препарата
504 необходимо отложить до проведения дополнительных доклинических
505 исследований на животных этого вида (как правило, стандартного
506 токсикологического исследования).

Рекомендуемые доклинические исследования
для обоснования проведения поисковых клинических исследований

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	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 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 многократном введении</p>	<p>Проведение исследований генотоксичности не требуется, однако в досье</p>

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
<p>5 введений с отмывочным периодом между введениями (6 или более действительных или предполагаемых периодов полувыведения) И каждая доза ≤ 100 мкг 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>на одном виде животных, обычно грызунах, при планируемом пути введения с данными по токсикокинетике или при внутривенном введении. Необходимо включить данные о гематологии, клинической химии, вскрытии 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 фармакологически активной дозы. Прочие</p>	<p>Необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления</p>	<p>Расширенное исследование токсичности при однократном введении на грызунах и не грызунах³ при клиническом пути введения вместе с данными по токсикокинетике, гематологии,</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	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / 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.	характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности	клинической химии, вскрытию 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 исследованными дозами, которые не были	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)	2-недельные исследования токсичности с многократным введением на грызунах и не грызунах с оценкой стандартных параметров и выбором дозы у животных на основании кратной экспозиции от ожидаемой клинической AUC при максимальной дозе.	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	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
	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. В отсутствие токсичности у двух видов животных	на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности в дозах, совпадающих с дозами, использованными в токсикологических исследованиях.		

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
	<p>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, максимальная клиническая доза должна</p>			

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ² / прочие
	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 не грызунов; 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 не грызунов 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 исследованиях.	Стандартное 2-недельное исследование токсичности при многократном введении на грызунах (при обосновании того, что грызуны являются релевантным видом). Максимальной дозой должна являться MTD, MFD или предельная доза. Подтверждающее исследование на не грызунах (n=3) в дозе, равной ожидаемой NOAEL-экспозиции у грызунов, продолжительностью не менее 3 дней и, по меньшей мере, планируемой продолжительностью клинического	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	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ¹	Генотоксичность ^{2/} прочие
			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 непредусмотренных местах инъекций до экспозиции большого числа пациентов (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 положительны, в целях установления возможности продолжения введения человеку, необходимо провести оценку, 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, установлены в руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ риска потенциальной канцерогенности, утверждаемом Комиссией. 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 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 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 количество 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 многократном введении, допускается включать женщин с детородным потенциалом в клинические исследования I и II фаз с 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 о безопасности экспозиции у человека.

ХIII. Клинические исследования у детей

84. При включении в клинические исследования детей наиболее значимыми сведениями являются данные о 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 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 не грызунах. 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 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. Иммунотоксичность

96. Все новые лекарственные препараты для медицинского применения подлежат оценке на наличие иммунотоксического потенциала с использованием стандартных токсикологических исследований и дополнительных исследований иммунотоксичности,

проводимых на основании анализа значимости доказательств, включая иммуноопосредованные сигналы, выявленные в стандартных токсикологических исследованиях.

97. Если показано проведение дополнительных исследований иммунотоксичности, 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 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 в тех случаях, когда 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. Оценка отмены иногда может включить в состав группы восстановления исследования токсичности с 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 руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ риска потенциальной канцерогенности, утверждаемом 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, 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, 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 меньше));

в) несколько веществ, 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 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 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 не грызунах 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 вещества с четко однозначно установленной химической структурой.

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

3. Доклиническая документация

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. Отдельные виды исследований

Токсичность при однократном и многократном введении

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

4. 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

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

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ фармакокинетических и токсикологических параметров

AUC	площадь под кривой «плазменная концентрация – время» с момента приема лекарственного препарата
C_{\max}	максимальная плазменная концентрация
MFD	максимальная достижимая доза
MTD	максимальная переносимая доза
NOAEL	доза, не оказывающая явного нежелательного действия