

Сводка
комментариев и предложений поступивших по итогам общественного обсуждения
проекта рекомендации Евразийской экономической комиссии

Наименование проекта рекомендации: «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях»

№ п/п	Комментарии и предложения, поступившие по итогам общественного обсуждения проекта рекомендации	Позиция департамента Евразийской экономической комиссии, ответственного за подготовку проекта рекомендации
	Ниязов Р.Р., эксперт	
1.	П.5 позволяя тем самым избежать дублирования таких исследований; оптимальный дизайн сбора данных позволит снизить требуемое <u>количество-численность</u> особей.	Отклонено. Предлагаемая правка носит филологический характер и будет оценена в рамках редактирования проекта перед вынесением на Коллегию Комиссии специалистами Правового департамента, имеющими филологическое образование.
2.	П.7 Благодаря интеграции токсикокинетики в токсикологические испытания и ее связующей роли между доклиническими и клиническими исследованиями, ее <u>основной</u> задачей является интерпретация результатов токсикологических испытаний...	Учтено.
3.	П.8 Необходимость в получении токсикокинетических данных и степень оценки <u>воздействия-экспозиции</u> в отдельных исследованиях токсичности должны основываться на гибком пошаговом подходе и принятии решений в каждом конкретном случае для получения	Учтено.

	достаточной информации по анализу рисков и оценке безопасности	
4.	П.10 «анализ профиля» – анализ (например, 4–8) образцов матрицы в рамках интервала дозирования для определения $C_{\max}$ и (или) $C_{(время)}$ и площади под кривой «концентрация в матрице — время» (AUC);	Учтено.
5.	«спутниковые группы» – группы лабораторных животных, включенные в дизайн и план проведения исследования токсичности, получающие терапевтическое <u>вмешательство</u> и содержащиеся в условиях, аналогичных условиям содержания и терапии <u>вмешательства</u> лабораторных животных в основном исследовании, но используемые только в сопутствующем токсикокинетическом исследовании; <i>В токсикологических исследованиях животные не получают терапии, в исследованиях обычно используются здоровые животные</i>	Учтено. С редакторской правкой
6.	«поддержка» – в контексте токсикологического исследования) – подтверждение дизайна исследования токсичности в соответствии с принципами проведения исследований фармакокинетики и метаболизма. Этот процесс может включать в себя 2 отдельных этапа: подтверждение с использованием токсикокинетических принципов воздействия <u>экспозиции на у животных</u> с достижением соответствующих уровней системных концентраций исследуемого препарата (см. раздел III.IV) и (или) его метаболитов;	Учтено. С редакторской правкой
7.	П.21 Несмотря на то, что такой идеал не всегда достижим и низкие дозы нередко требуют определения на основании токсикологических расчетов, тем не менее, необходимо определить системную экспозицию.	Учтено.
8.	П.30 Несмотря на то, что описанная выше оценка экспозиции может способствовать интерпретации результатов токсикологических	Учтено.

	исследований и сравнению с экспозицией у человека, следует отметить ряд ограничений	
9.	П.36 Вместе с тем; ввиду возможной высокой внутри- и межиндивидуальной вариации кинетических параметров и небольшого числа особей, используемых для получения токсикокинетических данных, высокая, со статистической точки зрения, точность, как правило, не требуется.	Учтено.
10.	П.39необходимо предоставить дополнительное обоснование выбора аналита (рацемат или энантиомер(ы)).	Учтено.
11.	П.49 В самых ранних исследованиях; в отсутствие фармакокинетических данных как на животных, так и у человека; это не всегда достижимо.	Учтено.
12.	П.50 Она может состоять в профилировании или мониторинге экспозиции при соответствующих величинах доз в начале и ближе к завершению периода воздействия <u>наэкспозиции</u> животных первого исследования с многократным введением (примечание 11). Используемая в последующих исследованиях процедура будет зависеть от результатов первого исследования и всех изменений предлагаемого режима воздействия <u>экспозиции</u> .	Учтено.
13.	П.51 В случае отрицательных результатов исследований генотоксичности <i>in vivo</i> ; целесообразно продемонстрировать системную экспозицию у использованных видов животных или охарактеризовать экспозицию в ткани-индикаторе	Учтено.
14.	Примечание 10. Режим вмешательства включает в себя дозу, состав ,	Отклонено. Слово «формуляция» является

	путь введения и частоту дозирования. <i>В оригинале формуляция, т. е. не состав, поэтому целесообразно исправить.</i>	англоязычной транслитерацией термина, которая не используется в научной и профессиональной литературе по фармации произведена замена слова «состав» на слова «состав и лекарственная форма», которые полностью охватывают смысл понятия.
15.	Примечание 13. Следует отметить, что, несмотря на необходимость оценки переноса веществ, попадающих в эмбрио-фетальный компартмент, фетальная экспозиция – это параметр, который на практике чаще всего оценивается в отдельных исследованиях, и называемый «плацентарным переносом»	Учтено.
	Департамент технического регулирования и аккредитации	
16.	Проект руководства приведен в соответствии Правилам внутреннего документооборота Евразийской экономической комиссии, утвержденных Решением Коллегии ЕЭК от 5 мая 2015 г. № 46 (примечания перенесены в основной текст руководства). Словосочетания «профилирование исследований» и «профилирование экспозиции» заменены на «получение токсикокинетического профиля соединения в исследовании» и «получение токсикокинетического профиля соединения для его экспозиции»	Учтено.

Заместитель директора Департамента
технического регулирования и аккредитации



Д.Д. Джусупова

« 17 » апреля 2020 г.