

ПРИЛОЖЕНИЕ  
к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 20 г. №

**РУКОВОДСТВО**  
**по доклиническому изучению токсичности**  
**при повторном (многократном) введении**  
**лекарственных средств для медицинского применения**

I. Общие положения

1. Основная цель исследований токсичности при повторном (многократном) введении состоит в описании токсикологического профиля исследуемого вещества (лекарственного средства) после его повторного введения. Это предусматривает определение потенциальных органов-мишеней токсичности и зависимости «экспозиция-ответ», а также может включать изучение потенциальной обратимости токсических эффектов. Указанные сведения являются частью оценки безопасности, обосновывающей проведение клинических исследований с участием человека и включаемой в регистрационное досье лекарственного препарата в целях его регистрации и вывода в обращение.

2. Настоящее Руководство связано с приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 и иными актами,

входящими в право Евразийского экономического союза по вопросам доклинического (неклинического) изучения лекарственных препаратов. Положения настоящего Руководства также распространяются на заявления о получении разрешения на проведение клинических исследований. В отношении содержания животных следует также учитывать положения законодательства государств – членов Евразийского экономического союза по защите животных.

3. Исследования токсичности при повторном введении следует проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 (далее – Правила лабораторной практики).

4. В основе дизайна исследования, включая выбор испытуемых видов животных, дозы, путь и частоту введения, должны лежать доступные фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические сведения о лекарственном препарате, а также его предполагаемое (планируемое) клиническое применение. Исследователю следует обосновать выбранный дизайн исследования.

## II. Сфера применения

5. Настоящее Руководство детализирует проведение исследований токсичности при повторном введении исследуемых веществ (лекарственных средств) для медицинского применения. В случае определенных видов исследуемых веществ (лекарственных средств) веществ, таких как биотехнологические лекарственные средства, следует руководствоваться указаниями глав 5.3 и 5.4 Правил

проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89. Вакцины и соединения с противоопухолевой активностью требуют других подходов к оценке. Положения настоящего Руководства также учитываются при исследовании токсичности при повторном введении действующих веществ растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов.

### III. Общие рекомендации по качеству вещества

#### 1. Качество вещества

6. Следует идентифицировать каждую серию исследуемого вещества (лекарственного средства), использованную в исследованиях токсичности при повторном введении. Следует представить физико-химические характеристики и сертифицировать каждую серию исследуемого вещества (лекарственного средства), а также указать стабильность материала. Также должна быть известна стабильность исследуемого вещества (лекарственного средства) для каждой индивидуальной дозировки лекарственной формы каждой производственной рецептуры (производственного состава).

7. Исследуемое вещество (лекарственное средство), используемое в исследованиях токсичности при повторном введении, должно иметь, по меньшей мере, схожий профиль или содержание примесей, что и лекарственный препарат, предназначенный для медицинского применения (или лекарственный препарат для клинических исследований). Если примеси лекарственного препарата, в

промышленных сериях, существенно отличаются от примесей уже исследованных серий по качественным или количественным показателям, может потребоваться дальнейшая их квалификация (в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией Комиссией).

## 2. Вспомогательные вещества

8. Следует изучить токсичность и фармакокинетику вспомогательного вещества, впервые используемого в фармацевтических целях в составе изучаемой производственной рецептуры (производственного состава). Для этого следует провести такие же опорные исследования, что и в отношении нового действующего вещества (активной фармацевтической субстанции).

9. В случае если не имеется сведений подтверждающих отсутствие нежелательного взаимодействия вспомогательного вещества (вспомогательных веществ) и действующего вещества могут потребоваться исследования действующего вещества вместе со вспомогательным веществом (вспомогательными веществами), используемым в готовом лекарственном препарате.

## IV. Общие рекомендации по отбору в исследование и содержанию экспериментальных животных

### 1. Вид животных

10. Среди стандартных видов лабораторных животных, используемых в токсикологических испытаниях, выбор вида животных должен основываться на схожести его фармакокинетического профиля с

фармакокинетическим профилем человека, включая фазу биотрансформации.

11. Следует обеспечить выбор вида животных у которых экспозиция основного метаболита (метаболитов) соответствует (аналогична) экспозиции у человека. Если это недостижимо в исследованиях токсичности с исходным веществом (лекарственным средством), необходимо предусмотреть специальные исследования с метаболитом (метаболитами). Если вводимый лекарственный препарат является пролекарством, следует подтвердить его преобразование в активное действующее вещество у исследуемого вида животных. Во всех возможных случаях выбранный вид животных должен быть чувствительным к первичному фармакодинамическому действию вещества (лекарственного средства).

12. В определенных случаях, например, если фармакодинамическое действие само по себе приводит к развитию токсических эффектов, может потребоваться проведение исследования на моделях заболевания.

## 2. Пол животных

13. При проведении исследований токсичности при повторном введении, следует как правило, использовать одинаковое количество самцов и самок. Исключениями могут являться ситуации связанные с изучением токсичности исследуемых веществ (лекарственных средств), предназначенных исключительно для использования у объектов одного пола, при этом такую исключительность следует обосновывать отдельно.

### 3. Размер сравниваемых групп

14. Размер экспериментальной группы должен быть достаточным, чтобы провести полноценную научную интерпретацию полученных данных. Вместе с тем, важны этические и практические аспекты.

15. При определении размера группы животных учитываются имеющиеся данные о диапазонах значений изучаемых показателей у используемых видов и линий животных;

достаточность размера экспериментальных групп для проведения адекватного заключительного статистического анализа результатов исследования в случае необходимости эвтаназии животных на промежуточных этапах исследования;

достаточность размера экспериментальных групп для оценки обратимости токсических эффектов после завершения периода введения исследуемого вещества (лекарственного средства) при наличии восстановительного периода.

### 4. Число видов животных

16. Как правило, исследования токсичности при повторном введении проводят на 2 видах млекопитающих, один из которых должен быть негрызуном. При должном обосновании допускается использовать один вид животных.

### 5. Содержание животных

17. Содержание животных должно соответствовать Правилам лабораторной практики, а также ветеринарно-санитарным требованиям. Необходимо контролировать условия окружающей среды. Качество и

состав корма и воды должны быть известны на протяжении всего исследования. Записи об условиях содержания животных необходимо хранить вместе с первичными данными.

## V. Общие рекомендации по дозам и введению

18. В целях достижения достаточной экспозиции вещества (лекарственного средства) и его метаболитов у животных при выборе режима дозирования и пути введения исследуемого действующего вещества лекарственного препарата необходимо основываться на предполагаемом (планируемом) клиническом применении этого вещества (лекарственного средства). При планировании исследования необходимо учитывать все доступные сведения о фармакодинамике, фармакокинетике и токсичности исследуемого лекарственного препарата.

### 1. Продолжительность введения

19. Продолжительность исследований по изучению токсичности при повторном введении зависит от продолжительности предполагаемого (планируемого) клинического применения и должна соответствовать указаниям, приведенным в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденном Евразийской экономической комиссией и руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системной экспозиции в токсикологических исследованиях, принимаемом Евразийской экономической комиссией.

## 2. Пути введения

20. Как правило, изучение токсичности исследуемого вещества (лекарственного средства) необходимо проводить при том же пути введения, что и путь введения который предполагается для клинического применения этого вещества (лекарственного средства). При наличии фармакологических, фармакокинетических (токсикокинетических) и (или) токсикологических данных допускается использовать иные пути введения изучаемого действующего вещества лекарственного препарата.

21. Помимо системной токсичности, следует оценить эффекты возникающие в месте введения лекарственного препарата. Если фактическое место введения лекарственного препарата у животного отличается от места его фактического введения человеку, то следует также оценить эффекты и в предлагаемом при клиническом применении месте введения.

## 3. Частота введения

22. Частоту введения следует определять в индивидуальном порядке, принимая во внимание предполагаемый (предлагаемый) и токсикологический (фармакокинетический, фармакодинамический) профиль исследуемого вещества (лекарственного средства). В некоторых случаях целесообразно более частое введение исследуемого вещества (лекарственного средства) животным, чем предполагается при клиническом применении.

#### 4. Дозы

23. Как правило, исследование токсичности при повторном введении должно предусматривать:

соответствующую контрольную группу (группы). В определенных случаях может потребоваться группа положительного контроля (например, в токсикологических исследованиях со специфическими биологическими конечными точками (например, генотоксичность), в соответствии с Руководством по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 г. № 23));

введение низкой дозы, достаточной для проявления фармакодинамического или желаемого терапевтического эффекта, или приводящей к системной экспозиции, сопоставимой с ожидаемой при предлагаемом (планируемом) клиническом применении;

введение высокой дозы, выбранной таким образом, чтобы выявить токсичность для органов-мишеней или иную неспецифическую токсичность, либо введение высокой дозы ограниченной максимально возможным для данного пути введения объемом исследуемого вещества (лекарственного средства). Во всех случаях, за исключением случаев указанных в руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, предельные дозы для исследований острой, субхронической и хронической токсичности, равные 1 000 мг/кг/сут. для грызунов и негрызунов, считаются приемлемыми;

введение промежуточной дозы, например, геометрической средней дозы между высокой и низкой дозами.

В идеале, системная экспозиция исследуемого вещества (лекарственного средства) и (или) его основных метаболитов при высокой дозе должна многократно превышать ожидаемую клиническую системную экспозицию.

24. Введение исследуемого вещества (лекарственного средства) путем добавления его в корм или питьевую воду потребует регулярной коррекции его количества в корме и питьевой воде для компенсации колебаний, обусловленных ростом животных и изменением объема потребления корма и воды.

25. В случае возникновения в ходе исследования непредвиденных токсических эффектов или отсутствия токсических эффектов, может потребоваться коррекция доз.

26. При ингаляционном введении исследуемого вещества (лекарственного средства) следует определить вдыхаемую дозу.

27. В целях недопущения контаминации контрольной группы исследуемым веществом (лекарственным средством) необходимо соблюдать меры предосторожности (приложение № 2 к настоящему Руководству).

## VI. Наблюдения

### 1. Исходные и контрольные значения

28. В отношении грызунов и негрызунов необходимо располагать ретроспективными данными для изучаемых морфологических, биохимических и физиологических показателей. В случае негрызунов

исходные значения необходимо получать от животных, используемых в исследовании.

## 2. Мониторинг во время исследования

29. В ходе проведения исследования необходимо контролировать потребление корма, общее поведение животных, массу тела, гематологические и биохимические показатели, данные анализа мочи и проводить офтальмологический осмотр.

30. У негрызунов следует проводить электрокардиографическое исследование. Для каждой из групп исследований, перечисленных в пункте 29 следует выбрать релевантные параметры, позволяющие установить профиль токсичности. Определение параметров необходимо проводить в соответствующих временных точках, с учетом фармакодинамических (фармакокинетических) профилей. Помимо заключительных наблюдений, указанные параметры следует отслеживать с частотой, позволяющей оценить изменения в динамике. Выбор методик исследований должен учитывать современное состояние экспериментальных методик, применяемых в медико-биологических науках. В случае использования видов животных с небольшим числом особей в группе (как правило негрызуны), контроль параметров следует проводить у всех животных во всем диапазоне исследуемых доз. В исследовании на грызунах проведение специализированных оценок параметров допускается проводить на подгруппе животных каждой опытной группы, получающей дозу исследуемого вещества (лекарственного средства).

31. Оценку параметров, выполняемую в ходе исследования, следует также проводить в контрольных группах. Изучение (взятие)

образцов следует проводить таким образом, чтобы не оказать влияния на исход и достоверность исследования.

32. В ходе исследования необходимо принять меры с целью предотвращения или облегчения боли у экспериментальных животных. Следует использовать критерии, позволяющие принять решение об эвтаназии животных, испытывающих сильную боль или страдание, а также рекомендации по распознаванию угрозы смерти установленные в Руководстве по распознаванию, оценке и применению клинических симптомов угрожающих жизни человека в отношении лабораторных животных используемых в исследованиях безопасности, принятом Организацией экономического сотрудничества и развития (ENV/JM/MONO(2000)7).

33. Павших или подвергнутых эвтаназии в ходе исследования животных необходимо подвергнуть аутопсии и, если выполнимо, провести микроскопическую оценку.

### 3. Токсикокинетика

34. Сведения о системной экспозиции у животных полученные в ходе исследований токсичности при повторном (многократном) введении необходимы для интерпретации результатов исследований, планирования последующих исследований и оценки безопасности с участием человека. Подробные рекомендации приведены в руководстве по токсикокинетике и оценке системной экспозиции в токсикологических исследованиях. Следует предусмотреть проведение анализа образцов крови экспериментальных животных контрольных групп, чтобы удостовериться в отсутствии экспозиции исследуемого

вещества (лекарственного средства) вследствие контаминации им (приложение № 2 к настоящему Руководству).

#### 4. Посмертный мониторинг

35. Посмертное изучение должно быть как можно более полным. Всех животных следует подвергнуть некропсии (аутопсии). При проведении исследования с участием небольшого числа особей животных в группе (негрызуны) необходимо провести гистопатологическое изучение органов и тканей, перечисленных в приложении № 1 к настоящему Руководству, у всех животных, которым вводится вещество (лекарственное средство) во всем диапазоне исследуемых доз. В случае проведения исследования с участием грызунов гистопатологическому изучению следует подвергнуть все органы и ткани, перечисленные в приложении № 1 к настоящему Руководству, из контрольной группы и группы животных, которым вводится исследуемое вещество (лекарственное средство) в высокой дозе.

36. Изучение групп животных, получавших меньшие дозы, допускается ограничить теми органами и тканями, в которых обнаружены макроскопические изменения при некропсии (аутопсии). Если гистопатологические изменения обнаружены в группе животных, получавших высокую дозу исследуемого вещества (лекарственного средства), в целях установления зависимости «экспозиция-ответ» такие органы и (или) ткани необходимо изучить также и в группах животных, которым вводились меньшие дозы.

37. Необходимо проведение гистопатологического изучения репродуктивных органов животных. В целях обнаружения влияния на

сперматогенез следует проводить гистологическую оценку семенников и придатков семенников (эпидидимусов).

38. В зависимости от исследуемого вещества (лекарственного средства) может потребоваться более глубокое гистопатологическое изучение биологического материала, полученного от животных. Следует приготовить мазок костного мозга, полученного от всех животных, однако его изучение осуществляется только при подозрении на изменения в тканях (органах) или периферической крови, обусловленные введением вещества (лекарственного средства). Полученные мазки подвергают микроскопии и оценивают на клеточный состав, распределение и морфологию клеток, а также оценивают миелоидно-эритроидное отношение.

39. В отношении исследуемых веществ (лекарственных средств), влияющих на центральную нервную систему, систематизированное плановое гистопатологическое изучение (в дополнение к органам и (или тканям), перечисленным в приложении № 1 к настоящему Руководству) необходимо проводить в отношении клеток-мишеней или участков центральной нервной системы, напрямую затрагиваемых в ходе эксперимента, если это можно предположить исходя из изучения профиля связывания исследуемого вещества (лекарственного средства) с рецепторами или других обусловленных исследуемым веществом (лекарственным средством) фармакодинамических эффектов. Если получены данные, предполагающие специфическую нейротоксичность, следует провести дальнейшее изучение, чтобы определить и оценить вред и его функциональные последствия.

40. В исследованиях, проводимых при ингаляционном пути введения, у всех животных необходимо определение массы легких и проведение гистопатологического изучения тканей респираторного

тракта, а также ассоциированной лимфоидной ткани, которые подверглись всем уровням экспозиции дозы.

41. Следует изучить иммуотоксичность исследуемого вещества (лекарственного средства) если имеются данные о потенциальном развитии иммунологических эффектов при его введении, либо в ходе исследования токсичности при повторном введении наблюдались признаки иммуноактивации или иммуносупрессии при введении данного исследуемого вещества (лекарственного средства).

42. Все ткани от всех экспериментальных животных в исследовании, необходимо законсервировать и приготовить парафиновые образцы при необходимости. Данные материалы необходимо заархивировать и задокументировать место архивирования.

## VII. Анализы данных, представление результатов и выводы

43. Заключительный отчет об исследовании должен в достаточной степени и достоверно отражать все первичные данные и сведения, полученные в ходе исследования. Результаты исследования необходимо анализировать с помощью современных методов, включая релевантные методы статистического анализа. Результаты необходимо представить в удобной для понимания и анализа форме. Групповые итоговые значения следует представить в форме, отражающей распределение переменной.

44. В заключительный отчет об исследовании необходимо включить приложение с указанием индивидуальных значений всех зарегистрированных параметров. На основании результатов исследования необходимо сделать общее заключение в отчете. Интерпретация результатов и составленных заключений должна учитывать результаты статистического анализа данных, но

основываться в первую очередь из биологической значимости и правдоподобности полученных результатов.

---

Приложение № 1  
к Руководству по доклиническому  
изучению токсичности  
при повторном (многократном)  
введении лекарственных средств  
для медицинского применения

**ПЕРЕЧЕНЬ**

**тканей, подлежащих гистопатологическому изучению  
в исследовании токсичности при повторном введении**

1. Настоящий перечень представляет собой стандартный минимальный перечень, который можно использовать при проведении всех видов исследований токсичности при повторном введении и канцерогенности, независимо от пути введения, вида или линии лабораторных животных относящихся к классу млекопитающих, продолжительности исследования или класса исследуемого вещества (лекарственного средства) и включает в себя:

- аорту;
- вилочковую железу (тимус);
- влагалище;
- гардерову железу;
- гипофиз;
- глаз;
- головной мозг;
- двенадцатиперстную кишку;
- желудок;
- желчный пузырь;

кожу;

кость с костным мозгом (для негрызунов – либо ребро, либо  
грудина; для грызунов – бедренная кость с суставным хрящом);

легкие;

лимфатический узел (узлы):

матку;

молочные железы (только у самок);

мочевой пузырь;

надпочечники;

паращитовидную железу;

периферические нервы;

печень;

пищевод;

подвздошную кишку;

поджелудочную железу;

почки;

придатки семенников (эпидидимусы);

простату;

семенной пузырек;

сердце;

селезенку;

семенники;

скелетные мышцы;

слепую кишку;

слюнные железы;

спинной мозг;

толстую кишку;

тощую кишку;

трахею;  
щитовидную железу;  
яички;  
яичники;  
подлежащие ткани в месте введения;  
прочие органы и ткани имеющие макроскопические признаки поражения (патологии).

2. При планировании исследования рекомендуется учитывать путь введения и включать в указанный стандартный перечень ткани, значимые для данного пути введения. Например, при проведении исследований веществ (лекарственных средств), вводимых ингаляционным способом, в перечень тканей следует включить носовую полость и носовые раковины, гортань и трахеобронхиальные лимфатические узлы. Аналогично при необходимости, в зависимости от используемых в исследовании вида или линии животных, в указанный перечень можно добавить органы и ткани, специфические или характерные для данного вида или линии животных. В указанный основной перечень тканей также рекомендуется включать дополнительные ткани, являющиеся мишенями для исследуемого объекта или его класса.

---

## Приложение №2

к Руководству по доклиническому  
изучению токсичности  
при повторном (многократном)  
введении лекарственных средств  
для медицинского применения

### УКАЗАНИЯ

по оценке контаминации контрольной группы животных  
исследуемым веществом (лекарственным средством)

#### I. Общие положения

1. В ходе исследований токсичности при повторном введении возможна контаминация (загрязнение) образцов от контрольных животных исследуемым веществом (лекарственным средством) или антителами к исследуемому веществу (лекарственному средству), которое связано как с контаминацией организма самих контрольных животных, так и с контаминацией образцов полученных от этих контрольных животных.

2. Контаминация образцов от контрольных животных может быть обусловлена множеством причин, при этом в большинстве случаев источник контаминации сложно установить. При проведении некоторых видов исследований (например, канцерогенности и репродуктивной токсичности) степень контаминации образцов от контрольных животных является значительной и может привести к аннулированию результатов исследования или оказать влияние на принятие

отрицательного решения по заявлению на регистрацию лекарственного препарата.

3. Во время токсикологических исследований, независимо от используемого пути введения, величин доз и продолжительности введения, риск контаминации контрольной группы исследуемым веществом (лекарственным средством) достаточно высок. Это связано с тем, что в соответствии с указаниями руководства по изучению токсикокинетики и оценки системного воздействия в токсикологических исследованиях, принимаемом Евразийской экономической комиссией отсутствует необходимость подвергать анализу образцы, получаемые от контрольных групп. Допускается получить такие образцы, а затем проанализировать их только в случае, если предполагается, что это поможет интерпретации результатов или валидации аналитических методов.

4. Значительная контаминация контрольной группы животных может приводить к аннулированию результатов исследований вследствие их общего низкого качества или недостаточности полученных токсикокинетических данных, не позволяющих провести в доклинических исследованиях полноценную интерпретацию профиля безопасности и оценку риска для человека.

## II. Сфера применения

5. Настоящее приложение содержит указания по количественному определению содержания исследуемого вещества (лекарственного средства) в образцах от контрольных животных в доклинических исследованиях безопасности, о репортировании данных и оценке

влияния какой-либо существенной контаминации на валидность исследований.

6. Настоящее приложение позволяет подтвердить общее качество и валидность доклинических исследований безопасности путем подтверждения, что контрольные животные или образцы не были контаминированы испытуемым объектом, во избежание существенных затруднений при оценке результатов исследований.

### III. Подходы к оценке контаминации контрольной группы животных

#### 1. Необходимость отбора образцов и их анализа в контрольной группе

7. Процедуру отбора образцов в контрольных группах животных и аналитические методики их изучения необходимо включить в программу токсикокинетической оценки, проводимую в процессе доклинических исследований безопасности. Проведение анализа образцов от контрольных животных может потребоваться одновременно с проведением анализа образцов от животных опытных групп.

#### 2. Виды исследований

8. Сбор и анализ контрольных образцов необходимо осуществлять во всех опорных исследованиях, предусматривающих проведение токсикокинетической оценки.

9. При проведении исследований на негрызунах образцов от контрольных животных следует собирать и анализировать таким же образом, что и образцы от животных опытных групп. В исследованиях на грызунах контрольные образцы следует собирать и анализировать, по

меньшей мере, приблизительно в районе  $t_{\max}$  испытуемого вещества (лекарственного средства).

### 3. Путь введения

10. Поскольку контаминация контрольных образцов отмечалась в исследованиях с использованием всех путей введения, взятие и анализ контрольных образцов необходимо осуществлять независимо от пути введения.

### 4. Последствия контаминации контрольных образцов и принимаемые меры

11. Следовые количества контаминирующего вещества ниже предела количественного определения аналитической методики могут считаться незначимыми.

12. Контаминация образцов от контрольных животных *in vivo* ставит под сомнение валидность и (или) достоверность всего исследования. Контаминация образцов от контрольных животных *ex vivo* может поставить под сомнение валидность и (или) достоверность соответствующей токсикокинетической оценки исследуемого вещества (лекарственного средства).

13. Решение об аннулировании всех результатов исследования или соответствующей токсикокинетической оценки в рамках исследования зависит от нескольких аспектов, подлежащих тщательному анализу, включая степень контаминации и ее влияние на валидность статистического анализа, определение границ безопасности и достоверность экспозиций, установленных у животных, которым вводилось исследуемое вещество (лекарственное средство).

14. Если отмечается существенная контаминация контрольных образцов исследуемым веществом (лекарственным средством) в степени, способной повлиять на валидность исследования, необходимо провести расследование и установить источники контаминации. Заявителю следует принять соответствующие меры по выяснению, произошла ли контаминация *in vivo* или *ex vivo*. Подходы могут включать в себя идентификацию исследуемого вещества (лекарственного средства) в контрольных тканях, идентификацию плазменных метаболитов у контролей и обнаружение антител к исследуемому веществу (лекарственному средству) в случае биотехнологического лекарственного средства, а также другие меры. После установления источника контаминации необходимо принять соответствующие корректирующие меры.

15. Если произошла существенная контаминация образцов от контрольных животных исследуемым веществом (лекарственным средством) в доклинических исследованиях по изучению безопасности, необходимо привести сведения о частоте, характере и величине контаминации образцов от контрольных животных в заключительных отчетах об исследовании и сделать вывод об их влиянии на валидность исследования. Независимо от значимости величины контаминации контрольных образцов, данные, полученные при анализе образцов от контрольных животных, необходимо включать в токсикокинетическую часть отчетов об исследовании. Обнаруженные факты следует отразить в письменных резюме доклинических исследований и в пункте 2.4 «Обзор доклинических данных» модуля 2 регистрационного досье лекарственного препарата, в которые необходимо включить обсуждение их релевантности и влияния на валидность исследования, на интерпретацию результатов и на оценку рисков для человека.

