

РЕШЕНИЕ КОЛЛЕГИИ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

26 ноября 2019 г. № 202

г. Москва

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

Изменения и дополнения:

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11 октября 2022 г. № 143 (официальный сайт Евразийского экономического союза, 17.10.2022)

В соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и пунктом 15 перечня актов Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий в рамках Евразийского экономического союза на 2017–2019 годы (приложение к распоряжению Совета Евразийской экономической комиссии «Об актах Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий в рамках Евразийского экономического союза» от 17 мая 2017 г. № 15) Коллегия Евразийской экономической комиссии РЕШИЛА:

1. Утвердить прилагаемое Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.

2. Настоящее Решение вступает в силу по истечении 6 месяцев с даты его официального опубликования.

При этом исходить из того, что в случае, если реализация положений указанного Руководства осуществляется в соответствии с актами Евразийской экономической комиссии, применение таких положений осуществляется с даты вступления в силу (с даты начала применения) соответствующих актов.

**Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии**

Т.Саркисян

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 26 ноября 2019 г. № 202

РУКОВОДСТВО

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

I. Общие положения

1. Целью настоящего Руководства является установление единого порядка проведения доклинических исследований безопасности лекарственных препаратов (далее – доклинические исследования) для их последующей регистрации в рамках Евразийского экономического союза. В настоящем Руководстве отражена взаимосвязь между

необходимостью проведения доклинических исследований и проведением клинических исследований с участием человека.

2. Настоящее Руководство направлено на обеспечение: безопасной, этичной разработки и внедрения новых лекарственных препаратов; своевременного проведения клинических исследований; сокращения использования в исследованиях лабораторных животных в соответствии с принципами 3R (замена, улучшение, сокращение) (replacement, refinement, reduction); сокращения использования других ресурсов при разработке лекарственных препаратов.

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

3. Настоящее Руководство составлено в целях гармонизации доклинических исследований, направленных на обоснование проведения клинической разработки лекарственных препаратов на различных ее этапах.

4. Настоящее Руководство содержит указания относительно вида, продолжительности и сроков проведения доклинических исследований в качестве обоснования проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.

5. Доклиническая оценка безопасности лекарственных препаратов в целях их регистрации предусматривает проведение:

- а) фармакологических исследований;
- б) исследований общетоксических свойств;
- в) токсикокинетических и доклинических фармакокинетических исследований;
- г) исследований репродуктивной токсичности;
- д) исследований генотоксичности;
- е) оценки канцерогенного потенциала в отношении лекарственных препаратов, вызывающих особые опасения или предназначенных для длительного применения.

6. Необходимость проведения доклинических исследований в целях оценки фототоксичности, иммунотоксичности, токсичности на неполовозрелых животных и склонности к возникновению лекарственной зависимости определяется в индивидуальном порядке.

7. Настоящее Руководство применяется на этапе разработки лекарственных препаратов и содержит общие требования к процессу доклинической разработки лекарственных препаратов. Планирование и дизайн доклинических исследований и клинических исследований с участием человека основываются на подходе, удовлетворительном с научной и этической точек зрения.

8. Исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов необходимо проводить в соответствии с требованиями 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. При проведении исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов настоящее Руководство применяется только в отношении сроков проведения доклинических исследований в зависимости от фазы клинической разработки биотехнологических лекарственных препаратов.

Результаты исследований безопасности лекарственных препаратов, длительно применяемых в медицинской практике и содержащих действующие вещества, данные о доклиническом исследовании которых ограничены или отсутствуют, допускается представлять в составе смешанных регистрационных досье лекарственных препаратов. Составление документов о доклинических исследованиях для смешанных

регистрационных досье лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с требованиями, согласно приложению № 1.

9. В целях оптимизации и ускорения разработки лекарственных препаратов для лечения жизнеугрожающих и тяжелых заболеваний (например, распространенного рака, резистентной ВИЧ-инфекции, состояния, обусловленного врожденной ферментативной недостаточностью), не имеющих эффективной терапии, допустим индивидуальный подход к токсикологической оценке и клинической разработке. В этих случаях, а также в отношении лекарственных препаратов, созданных на основе инновационных терапевтических методов (например, малой интерферирующей РНК (siRNA) и адъювантных вакцин), в программе доклинического исследования допустимо сокращение, отказ от проведения или добавление определенных исследований. Для решения вопроса об объеме изменений программы доклинического исследования необходимо руководствоваться положениями актов органов Союза в сфере обращения лекарственных средств или законодательством государств-членов.

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

11. Доклинические исследования, проведенные за пределами таможенной территории Союза, должны быть выполнены с учетом указаний пункта 35 Правил регистрации и экспертизы, а также соответствовать настоящему Руководству и другим актам органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

12. По вопросам, не урегулированным в настоящем Руководстве, заявители вправе обратиться за научной консультацией в уполномоченные органы (экспертные организации) государств-членов в соответствии с пунктом 26 Правил регистрации и экспертизы.

13. Разработка лекарственного препарата – поэтапный процесс, предусматривающий оценку данных о его эффективности и безопасности для животных и человека. К целям доклинической оценки безопасности относится установление:

- характеристик токсического действия в отношении органов-мишеней;
- зависимости токсического действия от дозы;
- зависимости токсического действия от экспозиции;
- потенциальной обратимости токсического действия (в соответствующих случаях).

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

14. Доклинические исследования, несмотря на ограниченный характер на начальном этапе клинической разработки, должны быть достаточными для описания потенциальных нежелательных реакций, которые могут возникнуть в условиях обоснованного клинического исследования.

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

16. Клинические исследования необходимо расширять, если получены результаты, подтверждающие достаточную безопасность лекарственного препарата в ранее проведенном клиническом исследовании (исследованиях), а также при наличии дополнительных данных доклинических исследований безопасности, которые становятся доступными по мере выполнения клинической разработки.

17. Серьезные нежелательные эффекты, выявленные на клиническом и (или) доклиническом этапах разработки лекарственного препарата, могут повлиять на

продолжение клинической разработки. В целях определения целесообразности разработки дизайна и проведения дополнительных доклинических и (или) клинических исследований эти данные необходимо рассматривать в рамках общего плана клинической разработки.

18. Клинические исследования проводятся с разделением по фазам клинической разработки, каждая из которых имеет различные цели. Поскольку допускается объединение фаз клинической разработки, в настоящем Руководстве требования к доклиническим исследованиям соотнесены не только с фазами клинической разработки, но и с характером клинических исследований и целевой популяцией.

19. Понятия, используемые в настоящем Руководстве, применяются в значениях, определенных в Правилах надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79.

II. Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности

20. В случае если в токсикологических исследованиях удастся охарактеризовать все потенциальные клинически значимые эффекты при введении диапазона доз лекарственного препарата ниже, чем его максимальная переносимая доза (MTD), то устанавливать максимальную переносимую дозу в каждом таком исследовании не требуется.

21. К другим подходящим предельным дозам относятся дозы, создающие в организме высокие кратные экспозиции или насыщение экспозиции, либо максимальная достижимая доза (MFD). Такие предельные дозы позволяют не использовать в отношении животных дозы, которые не дают дополнительных сведений для прогнозирования клинической безопасности. Подход к выбору максимальных доз в исследованиях общей токсичности приведен на рисунке. Этот подход согласуется с указаниями в отношении дизайна исследований репродуктивной токсичности и канцерогенности, в которых уже определены предельные дозы и (или) экспозиции.

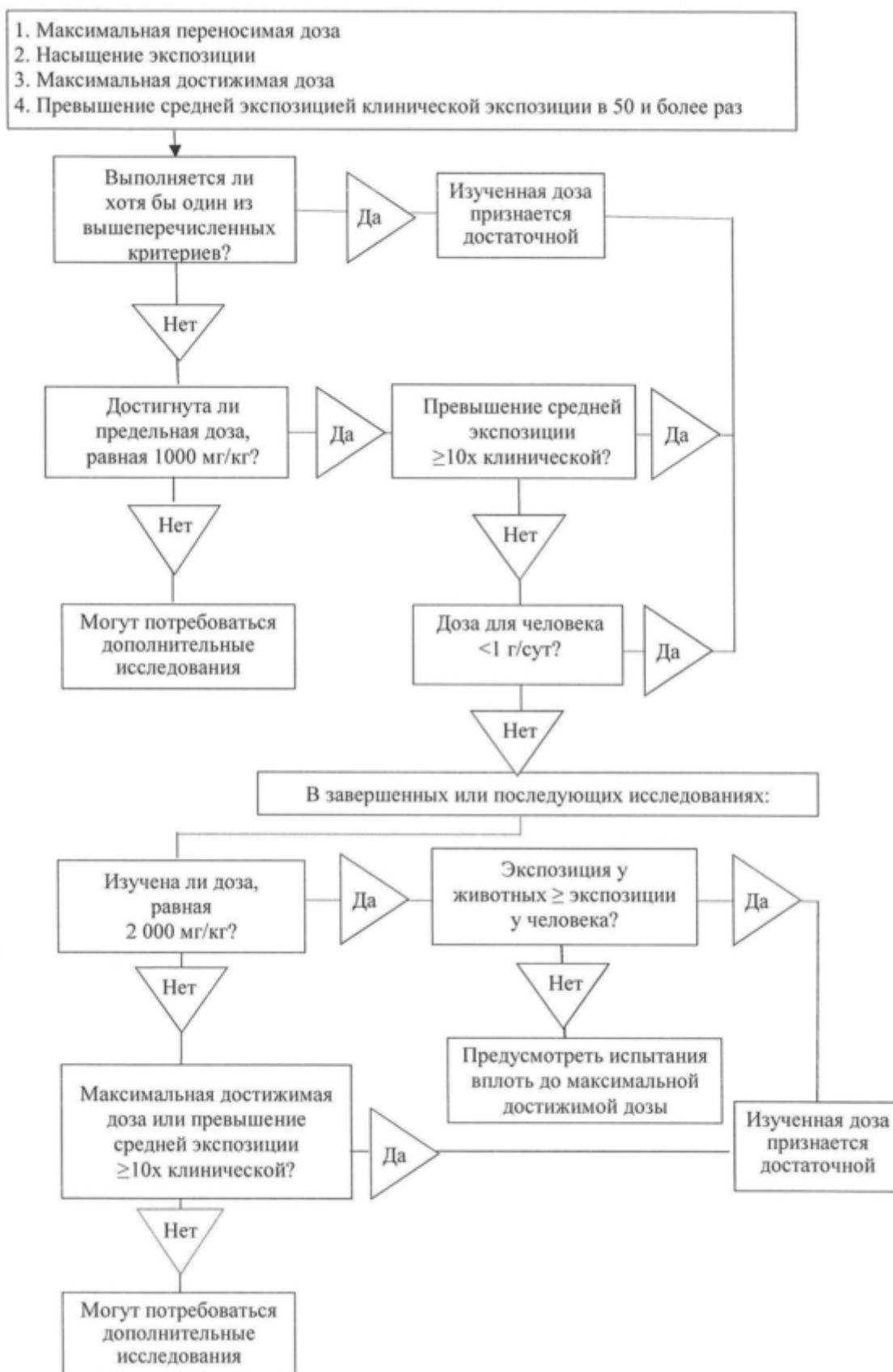


Рисунок. Подход к выбору максимальных доз в исследованиях общей токсичности

22. Предельные дозы для исследований токсичности при однократном и повторном (многократном) введении, равные 1 000 мг/кг/сут. для грызунов и негрызунов, признаны приемлемыми во всех случаях, за исключением случаев, если:

доза 1 000 мг/кг/сут. не обеспечивает 10-кратного превышения клинической экспозиции, а клиническая доза превышает 1 г/сут. В этом случае дозы в токсикологических исследованиях необходимо ограничить 10-кратным превышением экспозиции, либо дозой, равной 2 000 мг/кг/сут., либо максимальной достижимой дозой в зависимости от того, какая из этих доз меньше;

доза 2 000 мг/кг/сут. меньше клинической экспозиции. В этом случае может потребоваться увеличение дозы вплоть до максимальной достижимой дозы.

23. Дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение средней экспозицией клинической экспозиции, как правило, также приемлемы в качестве максимальной дозы в исследованиях токсичности при однократном введении и токсичности с повторным (многократным) введением всем видам животных при условии, что установлена линейная зависимость «доза – концентрация» исходного соединения или фармакологически активной молекулы пролекарства в биологическом материале.

Экспозицию необходимо определять для исходного соединения или фармакологически активной молекулы пролекарства по групповому среднему значению площади под кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) с момента приема лекарственного препарата. В некоторых случаях превышение экспозиции допускается определять по групповым средним значениям максимальной плазменной концентрации (C_{max}) (например, если соединение или класс соединений способны вызывать острые сердечно-сосудистые изменения или клинические симптомы, связанные с воздействием на центральную нервную систему).

24. Для обоснования проведения клинических исследований III фазы необходимо, как правило, определить дозолIMITирующую токсичность не менее чем на 1 виде животных с предельной дозой, обеспечивающей 50-кратное превышение экспозиции. В противном случае рекомендуется провести исследование продолжительностью 1 месяц (или более), на одном виде животных с предельной дозой, равной 1 000 мг/кг, максимальной достижимой дозе или максимальной переносимой дозе, с использованием меньшей из этих доз. Такое исследование может не потребоваться, если в исследовании меньшей продолжительности установлена дозолIMITирующая токсичность при дозах, превышающих дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение экспозиции.

25. Если в исследование общей токсичности включаются конечные точки генотоксичности, то подходящую максимальную дозу необходимо выбирать на основе максимальной достижимой дозы, максимальной переносимой дозы или предельной дозы, равной 1 000 мг/кг/сут.

III. Исследования фармакологической безопасности

26. Исследования фармакологической безопасности и фармакодинамические исследования проводятся в соответствии с руководством по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, принимаемым Евразийской экономической комиссией.

27. Основной набор (батарея) исследований фармакологической безопасности включает в себя оценку воздействия на сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы, которая должна проводиться до начала клинической разработки в соответствии с руководством по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения.

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

29. В целях уменьшения использования животных в исследованиях фармакологической безопасности необходимо предусмотреть возможность замены этих исследований оценкой определенных конечных точек в рамках исследований общей токсичности *in vivo*.

30. Исследования первичной фармакодинамики (*in vivo* и (или) *in vitro*) направлены на изучение механизма действия и (или) эффектов действующего вещества по отношению к его целевой терапевтической мишени. Такие исследования проводятся в начальной фазе фармацевтической разработки лекарственного препарата, их проведение допускается без учета требований Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 (далее – Правила лабораторной практики). Результаты этих исследований учитываются при обосновании выбора дозы (режима дозирования) в доклинических и клинических исследованиях.

IV. Токсикокинетические и фармакокинетические исследования

31. До начала клинических исследований необходимо оценить метаболический профиль и степень связывания с белками плазмы у животных и человека *in vitro*, а также проанализировать данные о системной экспозиции, полученные в исследованиях на видах животных, использованных для изучения токсичности при повторном (многократном) введении действующего вещества лекарственного препарата, в соответствии с руководством по изучению токсикокинетики и оценки системного воздействия в токсикологических исследованиях, принимаемом Евразийской экономической комиссией.

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

33. Доклиническое установление характеристик метаболита (метаболитов) человека необходимо осуществлять только в том случае, если его экспозиция превышает 10 % от суммарной экспозиции лекарственного препарата и величина экспозиции у человека значимо превышает экспозицию, наблюдавшуюся в токсикологических исследованиях. Такие исследования проводятся для обоснования проведения клинических исследований III фазы. В отношении лекарственных препаратов, суточная доза которых менее 10 мг, допускается обосновывать более высокий предел экспозиции для проведения доклинического исследования метаболита с уровнем, превышающим 10 % от суммарной экспозиции лекарственного препарата. Некоторые метаболиты (например, большинство глутатион-конъюгатов) не представляют токсикологической опасности и не требуют проведения исследований. Доклиническое установление характеристик метаболитов с выявленной причиной для опасений (например, метаболита, свойственного только человеку) рассматривается в индивидуальном порядке.

V. Исследования токсичности при однократном введении лекарственного препарата

34. Данные по токсичности при однократном введении лекарственного препарата традиционно получают в исследованиях токсичности с введением млекопитающим двух видов с использованием парентерального пути введения и пути введения, указанного в проекте общей характеристики лекарственного препарата. Вместе с тем эти данные также можно получить в надлежащим образом проводимых исследованиях эскалации дозы или краткосрочных исследованиях по подбору диапазона доз, которые позволяют определить максимальную переносимую дозу у животных, используемых в исследованиях общей токсичности.

35. При наличии данных токсичности при однократном введении лекарственного препарата, полученных при проведении других исследований, отдельные исследования с однократным введением лекарственного препарата проводить не требуется. Если введение лекарственного препарата в клинических условиях обосновано соответствующими исследованиями токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата в соответствии с Правилами лабораторной практики, то исследования токсичности при однократном введении лекарственного препарата допустимо ограничить только исследованиями токсичности при данном клиническом способе введения лекарственного препарата и исследованиями токсичности при однократном введении лекарственного препарата, проведенными без учета требований Правил лабораторной практики. Летальность не должна являться целевой конечной точкой в исследованиях токсичности при однократном введении лекарственного препарата.

36. В некоторых случаях (например, при исследовании микродоз) исследования токсичности при однократном введении лекарственного препарата или исследования однократного введения лекарственного препарата могут быть главным обоснованием проведения исследований с участием человека. В этих случаях выбор максимальной дозы может отличаться от описанного в разделе II настоящего Руководства, но он должен соответствовать планируемой клинической дозе и пути введения лекарственного препарата. Эти исследования необходимо проводить в соответствии с Правилами лабораторной практики.

37. Данные токсичности при однократном введении лекарственного препарата могут использоваться в целях прогнозирования последствий передозировки у человека и должны быть доступны для обоснования проведения III фазы клинических исследований. При изучении показаний к применению лекарственного препарата у популяций пациентов, имеющих высокий риск передозировки (например, при депрессии, боли, деменции), в клинических исследованиях, проводимых в амбулаторных условиях, может потребоваться более ранняя оценка токсичности при однократном введении лекарственного препарата.

VI. Исследования токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата

38. Рекомендуемая продолжительность исследования токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата, как правило, зависит от продолжительности, показаний к применению и направленности планируемого клинического исследования. Продолжительность токсикологических исследований на животных, проводимых на млекопитающих 2 видов (один из которых относится к негрызунам), должна быть равной или превышать продолжительность клинических исследований с участием человека вплоть до максимальной рекомендованной продолжительности исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата (в соответствии с требованиями согласно приложению № 2). Предельные дозы (экспозиции), подходящие для исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата, описаны в разделе II настоящего Руководства.

1. Исследования клинической разработки

39. Исследования токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата животным двух видов (один из которых относится к негрызунам) с минимальной продолжительностью 2 недели, предусмотренной приложением № 2 к настоящему Руководству, как правило, достаточны для обоснования проведения каждого исследования клинической разработки продолжительностью менее 2 недель.

40. Проведение исследований клинической разработки большей продолжительности необходимо обосновать результатами исследований токсичности при повторном

(многократном) введении лекарственного препарата, по меньшей мере эквивалентной продолжительности. Исследования на негрызунах в течение 6 и 9 месяцев применения лекарственного препарата также используются для обоснования дозирования в клинических исследованиях, превышающих 6 месяцев, за исключением случаев, указанных в приложении № 2 к настоящему Руководству.

2. Исследования для обоснования регистрации лекарственного препарата

41. Для регистрации лекарственного препарата необходима бóльшая продолжительность доклинических исследований в связи с увеличением целевой популяции пациентов, которые будут подвергаться риску, связанному с приемом лекарственного препарата, а также менее контролируемые условия применения препарата по сравнению с клиническими исследованиями. Продолжительность исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата, необходимых для обоснования терапии различной продолжительности, определяется в соответствии с приложением № 3. Вместе с тем при небольшом числе состояний с рекомендуемой продолжительностью применения лекарственного препарата от 2 недель до 3 месяцев, но при наличии большого клинического опыта, подтверждающего более широкое и длительное применение лекарственного препарата сверх рекомендуемой продолжительности применения (например, при тревоге, сезонном аллергическом рините, боли), продолжительность исследований больше соответствует случаям, когда рекомендуемая продолжительность применения лекарственного препарата превышает 3 месяца.

VII. Доклинические исследования, проводимые в целях определения величины первой дозы у человека

42. Определение величины начальной дозы для человека – важный элемент обеспечения безопасности субъектов, участвующих в исследованиях, впервые проводимых с участием человека.

43. При определении рекомендованной начальной дозы лекарственного препарата для человека необходимо учитывать все актуальные данные доклинических исследований, включающие фармакологическую зависимость «доза – эффект», фармакологический (токсикологический) профиль и фармакокинетику.

44. При определении рекомендованной начальной дозы наиболее значимой является величина дозы, не оказывающей явного нежелательного эффекта (NOAEL), установленная в доклинических исследованиях безопасности на подходящих видах животных. Планируемая клиническая начальная доза также может зависеть от разных факторов, включая фармакодинамику, определенные свойства молекулы и дизайн клинических исследований.

45. Поискные клинические исследования с участием человека могут быть начаты при меньшем объеме данных доклинических исследований, чем объем, который необходим для проведения исследований клинической разработки, в связи с чем величина клинической начальной (и максимальной) дозы может отличаться от величины дозы, определенной на основании полного объема данных доклинических исследований. Критерии выбора начальных доз в различных поисковых клинических исследованиях определяются в соответствии с требованиями согласно приложению № 4.

VIII. Доклинические исследования, проводимые в целях обоснования проведения поисковых клинических исследований

46. Оптимизированные поисковые клинические исследования и ранний доступ к данным, полученным в исследованиях с участием человека, могут способствовать:

а) правильной оценке изменений физиологических функций в организме человека под влиянием лекарственного препарата (фармакологических свойств лекарственного препарата);

б) установлению характеристик исследуемого лекарственного препарата;

в) оценке соответствия терапевтических мишеней лекарственного препарата заболеванию, для лечения которого он предназначен.

47. Для целей настоящего Руководства под поисковыми клиническими исследованиями понимаются исследования, проводимые на раннем этапе I фазы клинических исследований, предусматривающие ограниченную экспозицию у человека и не предполагающие проведение оценки терапевтической эффективности и клинической переносимости. Эти исследования проводят для изучения таких параметров, как:

фармакодинамические;

фармакокинетические;

биомаркеры, которые могут включать в себя рецепторное связывание и вытеснение лекарственного препарата, изучены по результатам позитронно-эмиссионной томографии (далее – ПЭТ);

другие диагностические параметры.

Субъектами этих исследований могут являться как пациенты из целевой популяции, так и здоровые добровольцы.

48. Объем и вид обосновывающих данных доклинических исследований, необходимых для планирования поисковых клинических исследований, будут зависеть от величины экспозиции у человека с точки зрения используемой максимальной клинической дозы, продолжительности курса лечения и кратности введения. В настоящем разделе и приложении № 4 к настоящему Руководству представлены 5 видов клинических поисковых подходов с программами доклинических исследований, которые разрешены для этих подходов, а также рекомендуемыми начальными дозами и максимальными дозами для этих 5 подходов.

49. Допустимо использование альтернативных подходов, не описанных в настоящем Руководстве (в том числе стратегии разработки биотехнологических препаратов). Такие альтернативные подходы должны быть согласованы с уполномоченным органом (экспертной организацией) государства-члена. Применение альтернативных подходов может уменьшить использование животных при разработке лекарственных препаратов.

50. Во всех случаях для обоснования выбора доз в исследованиях с участием человека необходимо устанавливать характеристики фармакодинамики и фармакологических свойств действующего вещества лекарственного препарата с использованием моделей *in vivo* и (или) *in vitro*, приведенных в разделе III и приложении № 4 к настоящему Руководству.

1. Исследования микродоз

51. При исследовании микродоз используются 2 основных поисковых клинических подхода.

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

Второй подход предусматривает не более 5 введений доз с максимальной величиной 100 мкг на введение (суммарно до 500 мкг) субъекту. Этот подход можно использовать для решения задач, аналогичных задачам в первом подходе, но для лигандов, менее активных при ПЭТ. Разрешается проводить клиническое исследование микродоз с внутривенным введением лекарственного препарата, предназначенного для приема внутрь, в отношении

которого уже проведен ряд токсикологических исследований с пероральным введением. В этом случае вводимая внутривенно микродоза обосновывается имеющимися данными исследований пероральной токсичности, описанными в приложениях № 2 и № 4 (подход 3-й) к настоящему Руководству, если достигнуто достаточное превышение экспозиции. В таком случае местная переносимость лекарственного препарата при внутривенном введении не изучается, поскольку вводимая доза слишком мала (до 100 мкг). При использовании нового внутривенного носителя необходимо оценить его местную переносимость.

2. Клинические исследования с однократным введением субтерапевтических доз или доз предполагаемого терапевтического диапазона

52. Третий поисковый клинический подход предусматривает проведение клинического исследования обычно начинающегося с однократного введения субтерапевтических доз с возможным повышением до фармакологического или предполагаемого терапевтического диапазона доз предусмотренного приложением № 4 к настоящему Руководству. Введение максимальной допустимой дозы лекарственного препарата должно основываться на данных доклинических исследований. В дальнейшем на основании клинических данных, полученных в ходе данного исследования, она может быть уменьшена. Такой подход позволяет:

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

дать оценку участия мишени или фармакологических свойств лекарственного препарата после введения однократной дозы.

Этот подход не предназначен для обоснования определения максимальной переносимой клинической дозы.

53. В рамках расширенного исследования токсичности при однократном введении лекарственного препарата необходимо, как правило, оценить данные по гематологии, биохимии, некропсии и гистопатологии (только для контроля и максимальной дозы, если при максимальной дозе не обнаруживается патология, обусловленная применением препарата) после однократного введения лекарственного препарата с последующим изучением спустя 2 недели для оценки отсроченной токсичности и (или) восстановления. Стандартный дизайн исследования на грызунах предусматривает использование 10 особей каждого пола на группу, оцениваемых на следующий день после введения, и 5 особей каждого пола для дозы (доз), оцениваемой на 14-й день после введения лекарственного препарата. Стандартный дизайн исследований на негрызунах предусматривает использование 3 особей каждого пола во всех группах для оценки (изучения) данных по фармакологической безопасности на 2-й день и 2 особей каждого пола для дозы (доз), оцениваемой на 14-й день. Проведение клинических исследований продолжительностью менее 14 дней разрешается обосновывать исследованиями токсичности с той же продолжительностью.

3. Клинические исследования с повторным (многократным) введением лекарственного препарата

54. Для клинических исследований с повторным (многократным) введением лекарственного препарата четвертый и пятый поисковые клинические подходы совместно с программами доклинических исследований приведены в приложении № 4 к настоящему Руководству. Указанные подходы позволяют обосновать продолжительность дозирования до 14 дней в целях изучения фармакокинетики и фармакодинамики у человека в терапевтическом диапазоне, но не предназначены для обоснования максимальной переносимой клинической дозы.

55. Четвертый подход предусматривает проведение 2-недельных исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата грызунам и негрызунам, в которых выбор доз основан на экспозиции, кратной ожидаемому групповому среднему значению площади под кривой «плазменная концентрация – время» при максимальной клинической дозе.

56. Пятый подход предусматривает проведение 2-недельных исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата грызунам и подтверждающих исследований на негрызунах, направленных на подтверждение того, что доза, не оказывающая явного нежелательного эффекта (NOAEL), установленная для грызунов, также не является токсичной дозой для негрызунов. Если при применении дозы, создающей экспозицию, равную дозе, не оказывающей явного нежелательного эффекта (NOAEL-экспозиция) для грызунов, токсическое воздействие наблюдается у негрызунов, то клиническое применение лекарственного препарата необходимо отложить до проведения дополнительных доклинических исследований на данном виде негрызунов (как правило, стандартного токсикологического исследования).

IX. Исследования местной переносимости лекарственного препарата

57. Если местная переносимость лекарственного препарата при его планируемом пути введения изучена во время исследований общей токсичности, выполнение отдельного исследования местной переносимости лекарственного препарата не требуется.

58. Для обоснования ограниченного введения лекарственного препарата с помощью нетерапевтических путей (например, однократного внутривенного введения в целях определения относительной биодоступности лекарственного препарата для приема внутрь) необходимо выполнить исследование местной переносимости при однократном введении одному виду животных. Если ожидаемая системная экспозиция (AUC и C_{max}) при нетерапевтическом пути введения перекрывается имеющимися токсикологическими данными, конечными точками исследования местной переносимости являются клинические признаки, макроскопические и микроскопические изменения при гистологическом исследовании места введения лекарственного препарата. Состав лекарственного препарата, предназначенный для изучения местной переносимости, может полностью не совпадать с клиническим составом лекарственного препарата, но должен быть сходным с ним.

59. В случае проведения исследования микродоз с применением внутривенного введения лекарственного препарата, обоснованного токсикологическими данными при пероральном введении, оценка местной переносимости действующего вещества не требуется. При использовании лекарственного препарата с новым составом вспомогательных веществ для внутривенного введения действующего вещества необходимо оценить местную переносимость такого лекарственного препарата.

60. Для парентерального лекарственного препарата до того, как экспозиции данного лекарственного препарата подвергнется большое количество пациентов в клинических исследованиях (например, в клинических исследованиях III фазы), необходимо оценить местную переносимость этого лекарственного препарата в доклинических исследованиях с использованием для его введения мест инъекций, которые не предусмотрены предполагаемым клиническим применением лекарственного препарата. Необходимо проводить однократное паравенозное введение в отношении лекарственных препаратов с внутривенным способом введения. Иные парентеральные пути введения лекарственного препарата необходимо оценивать в индивидуальном порядке.

X. Клинические исследования генотоксичности лекарственного препарата

61. Проведение доклинических исследований на генные мутации достаточно для обоснования проведения всех клинических исследований с однократным введением

лекарственного препарата. В целях обоснования проведения клинических исследований с повторным (многократным) введением лекарственного препарата необходимо провести дополнительную оценку, позволяющую выявить хромосомные повреждения у млекопитающих. Полный набор (батарею) исследований на генотоксичность необходимо завершить до начала II фазы клинических исследований.

62. Если результаты исследований генотоксичности положительны, в целях установления возможности продолжения введения лекарственного препарата человеку, необходимо провести оценку этих результатов, а также при необходимости дополнительные исследования.

63. Доклинические исследования генотоксичности, необходимые для обоснования подходов к проведению поисковых клинических исследований, указаны в разделе VIII настоящего Руководства.

XI. Исследования канцерогенности лекарственного препарата

64. Условия, требующие исследования канцерогенного потенциала лекарственного препарата, установлены в Руководстве 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).

65. Если проведение исследований канцерогенности лекарственного препарата требуется для клинического показания, такие исследования канцерогенности следует провести для обоснования регистрации лекарственного препарата с применением по данному показанию. При наличии опасений относительно возможного канцерогенного риска лекарственного препарата результаты исследований канцерогенности необходимо представить до проведения клинических исследований такого лекарственного препарата. Большая продолжительность клинического исследования не рассматривается в качестве существенной причины возможного канцерогенного риска.

66. Исследования канцерогенности лекарственных препаратов, разрабатываемых для лечения тяжелых заболеваний у взрослых или детей, при необходимости разрешается проводить после регистрации лекарственного препарата.

XII. Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственного препарата

67. Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственного препарата необходимо проводить с учетом особенностей популяции, которая будет подвергаться экспозиции этого лекарственного препарата.

1. Мужчины

68. Поскольку оценка репродуктивной системы самцов проводится в рамках проведения исследований токсичности с повторным (многократным) введением лекарственного препарата, разрешается включать мужчин в клинические исследования I и II фаз до проведения специальных исследований фертильности у самцов. Оценка репродуктивной системы у самцов и самок по результатам стандартного гистопатологического исследования яичек и яичников в исследованиях токсичности с повторным (многократным) введением лекарственного препарата (как правило, у грызунов) не менее 2-недельной продолжительности считается сопоставимой по чувствительности к выявлению токсического действия на репродуктивные органы животных со специальными исследованиями фертильности.

69. Исследования фертильности у самцов необходимо провести до начала крупных или длительных клинических исследований (например, клинические исследования III фазы).

2. Женщины без детородного потенциала

70. Если проведены исследования токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата, предусматривающие оценку репродуктивных органов у самок, разрешается включать в клинические исследования женщин без детородного потенциала (то есть стерилизованных или находящихся в постменопаузе) без проведения исследований репродуктивной токсичности. При этом постменопауза определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев, не обусловленное иными медицинскими причинами.

3. Женщины с детородным потенциалом

71. В отношении женщин с детородным потенциалом существует высокая степень опасности подвергнуть эмбрион или плод непреднамеренной экспозиции лекарственного препарата до получения сведений о потенциальной пользе и потенциальных рисках этого лекарственного препарата.

72. При включении в клинические исследования женщин с детородным потенциалом необходимо описать и минимизировать риск непреднамеренной экспозиции лекарственного препарата у эмбриона или плода. Первый подход к достижению этой цели заключается в проведении исследований репродуктивной токсичности для оценки риска, связанного с самим лекарственным препаратом, и принятия соответствующих мер предосторожности у женщин с детородным потенциалом в клинических исследованиях. Второй подход заключается в ограничении риска за счет принятия мер в целях предотвращения наступления беременности в ходе проведения клинических исследований. К таким мерам относятся:

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

использование высоконадежных методов контрацепции, которыми считаются как изолированные, так и комбинированные методы, обеспечивающие низкую частоту неудач (то есть менее 1 % в год) при их постоянном и правильном применении. При применении метода гормональной контрацепции необходимо учитывать информацию об исследуемом лекарственном препарате и его потенциальном влиянии на контрацепцию;

включение в исследование только после подтверждения наличия менструаций.

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

73. Для дополнительной минимизации риска непреднамеренной экспозиции лекарственного препарата в рамках подходов, описанных в пункте 72 настоящего Руководства, информированное согласие должно основываться на всей имеющейся информации о репродуктивной токсичности лекарственного препарата (например, общей оценке потенциальной токсичности лекарственных препаратов, имеющих родственные структуры и фармакологические эффекты). В случае отсутствия актуальных сведений о репродуктивной токсичности лекарственного препарата в информированном согласии необходимо указать сведения о потенциальных невыявленных рисках для эмбриона или плода.

74. Допускается включать женщин с детородным потенциалом в ранние фазы клинических исследований без доклинического изучения онтогенетической токсичности (исследования эмбриофетального развития) в следующих случаях:

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

б) преобладание заболевания среди женщин и невозможность достижения цели исследования без включения в клинические исследования женщин с детородным потенциалом, а также принятие достаточных мер для предотвращения наступления беременности.

75. Дополнительными факторами проведения исследований у женщин с детородным потенциалом без проведения доклинических исследований онтогенетической токсичности являются сведения о механизме действия лекарственного препарата (его метаболита), его свойствах, степени экспозиции лекарственного препарата у эмбриона или плода и затруднениях при проведении исследований онтогенетической токсичности на подходящей модели животных (например, исследования онтогенетической токсичности моноклональных антител, для которых по имеющимся научным данным установлена низкая эмбриофетальная экспозиция в период органогенеза, разрешается проводить во время III фазы клинических исследований). При этом исследования онтогенетической токсичности должны быть проведены к моменту подачи регистрационного досье лекарственного препарата на регистрацию и в регистрационное досье должен быть включен полный отчет о данном виде токсичности лекарственного препарата.

76. До проведения основных исследований репродуктивной токсичности разрешается включение в клинические исследования женщин с детородным потенциалом (до 150 человек), которые будут получать исследуемый лекарственный препарат в течение относительно короткого периода (до 3 месяцев), при условии наличия предварительных данных о репродуктивной токсичности лекарственного препарата, полученных на 2 видах животных, и при принятии мер для предотвращения наступления беременности у субъектов исследования. Для достижения этой цели проводится предварительное исследование эмбриофетального развития при введении лекарственного препарата в достаточных дозах. Исследование должно быть проведено с участием не менее 6 самок на группу животных и самок, получавших препарат в период органогенеза. Исследование должно включать в себя оценку выживаемости плода, массы тела, внешнее изучение плода, а также изучение внутренних органов плода. Предварительное доклиническое исследование проводится в соответствии с Правилами лабораторной практики и научными стандартами в области биомедицинских исследований при условии обеспечения прямого доступа заинтересованных лиц к собранным данным.

77. Разрешение на проведение клинических исследований с участием женщин с детородным потенциалом связано с:

а) очень низкой частотой наступления беременности во время контролируемых клинических исследований с участием небольших когорт (до 150 человек);

б) короткой продолжительностью таких исследований. Частота наступления беременности у женщин, впервые предпринимающих попытку забеременеть, составляет примерно 17 % на менструальный цикл. Частота наступления беременности в III фазе клинических исследований, проведенных у женщин с детородным потенциалом, составляла менее 0,1 % на менструальный цикл, если в ходе этих исследований субъектам рекомендовали не допускать наступления беременности и были предприняты меры для предотвращения наступления беременности. Частота наступления беременности во II фазе клинических исследований ниже, чем в III фазе исследований, но ввиду ограниченного числа включенных в данную фазу исследований женщин величину снижения частоты таких случаев установить невозможно. Основываясь на указанных данных, частота наступления беременности во II фазе исследований, включающих в себя до 150 женщин с детородным

потенциалом и продолжительностью до 3 месяцев, должна составлять менее чем 0,5 случая беременности на каждый исследуемый лекарственный препарат;

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

78. На допустимое к включению в клинические исследования число женщин с детородным потенциалом и продолжительность исследования влияют характеристики популяции, связанные с вероятностью наступления беременности (например, возраст, заболевание и т.д.). Необходимо завершить основные доклинические исследования онтогенетической токсичности до включения в клиническое исследование женщин с детородным потенциалом, за исключением ситуаций, указанных в пунктах 72–76 настоящего Руководства.

79. Поскольку оценка репродуктивных органов самок проводится в рамках проведения исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата, разрешается включать женщин с детородным потенциалом в клинические исследования I и II фаз с повторным (многократным) введением до проведения исследования фертильности у самок с учетом пункта 68 настоящего Руководства. Для обоснования 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.

80. В регистрационное досье лекарственного препарата необходимо включить результаты исследований пренатального и постнатального онтогенетического развития потомства животных, подвергшихся экспозиции лекарственного препарата.

81. До включения женщин с детородным потенциалом в клинические исследования, в которых не используются высокоэффективные методы контрацепции, или при неизвестном гестационном статусе необходимо провести полное исследование репродуктивной токсичности у самок и стандартный (полный) набор (батарею) исследований генотоксичности. Высоконадежными методами контрацепции считаются как изолированные, так и комбинированные методы, обеспечивающие низкую частоту неудач (то есть менее 1 % в год), при их постоянном и правильном применении. При применении метода гормональной контрацепции необходимо учитывать информацию об исследуемом лекарственном препарате и его потенциальном влиянии на эффективность этого метода гормональной контрацепции.

4. Беременные женщины

82. До включения беременных женщин в клинические исследования необходимо провести исследования репродуктивной токсичности у самок и стандартный (полный) набор (батарею) исследований генотоксичности, а также необходимо оценить имеющиеся данные о безопасности экспозиции изучаемого лекарственного препарата у человека.

XIII. Клинические исследования с участием детей

83. При включении в клинические исследования детей наиболее значимыми сведениями являются данные по безопасности, которые получены с участием взрослых субъектов, которые, как правило, должны быть доступны до начала клинических исследований с участием детей.

84. Достаточность и объем данных о безопасности исследуемого лекарственного препарата, полученных в клинических исследованиях с участием взрослых, определяются в индивидуальном порядке. До начала применения лекарственного препарата у детей

достаточные данные об опыте применения этого лекарственного препарата у взрослых могут отсутствовать (например, при исключительно детских показаниях).

85. До начала проведения исследований с участием детей необходимо располагать результатами:

а) исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата взрослым животным в течение определенного периода;

б) основного набора (батареи) исследований фармакологической безопасности;

в) стандартного набора исследований генотоксичности.

86. Может потребоваться проведение исследования репродуктивной токсичности, соответствующего возрасту и полу исследуемых детей, для получения сведений о прямых токсических или онтогенетических рисках (например, исследования фертильности и пренатального (постнатального) развития).

87. Проведение клинических исследований эмбриофетального развития необязательно для обоснования проведения таких исследований с участием мужчин и препубертатных женщин.

88. Токсикологические исследования на неполовозрелых животных проводят, если имеющиеся данные о безопасности исследуемого лекарственного препарата, полученные в результате исследований на животных и с участием человека, включая данные об эффектах других лекарственных препаратов этого фармакологического класса, считаются недостаточными для обоснования проведения исследований с участием детей. Если требуется проведение токсикологического исследования, достаточно использование 1 вида неполовозрелых животных, в основном грызунов. При достаточном научном обосновании разрешается проведение доклинических исследований на негрызунах. При краткосрочных фармакокинетических исследованиях с участием детей (например, 1–3 дозы лекарственного препарата) проведение предварительных токсикологических исследований на неполовозрелых животных не требуется.

89. В зависимости от показаний к применению, возраста детей и данных о безопасности применения лекарственного препарата, полученных в результате исследований на взрослых животных и с участием человека, до начала краткосрочных клинических исследований эффективности и безопасности с повторным (многократным) введением необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности предварительного получения результатов исследований на неполовозрелых животных.

90. Одним из наиболее важных факторов является возраст участников исследования по отношению к продолжительности проведения клинического исследования (то есть период развития, в течение которого участники клинического исследования подвергаются экспозиции лекарственного препарата). Эта оценка позволяет определить необходимость проведения исследований на неполовозрелых животных, установить сроки их проведения по отношению к клиническим исследованиям.

91. При проведении долгосрочных клинических исследований с участием детей, если требуется оценка токсичности в отношении неполовозрелых животных, доклинические исследования необходимо завершить до начала исследований.

92. Проведение долгосрочных исследований токсичности в отношении неполовозрелых животных необходимо в случаях, если детская популяция является основной популяцией, которая получает лекарственный препарат, а в проведенных доклинических исследованиях на животных обнаружены потенциальные онтогенетические риски (токсикологические или фармакологические) для органов-мишеней. Это может быть долгосрочное доклиническое 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 включать в себя весь период развития собак) или 6-месячное исследование на крысах). У любого из видов животных допускается адаптация данного дизайна доклинического исследования в целях замены им соответствующего стандартного

долгосрочного доклинического исследования и отдельного доклинического исследования на неполовозрелых животных.

93. До начала долгосрочных клинических исследований с участием детей необходимо определить целесообразность проведения исследования канцерогенного потенциала. Вместе с тем при отсутствии существенной причины для опасений (например, признаки генотоксичности по результатам разных исследований, наличие проканцерогенного риска, обусловленного механизмом действия действующего вещества, или наличие данных, выявленных при проведении исследований общей токсичности) не требуется проведение исследований канцерогенного потенциала для обоснования проведения клинических исследований с участием детей.

XIV. Исследование иммунотоксичности лекарственного препарата

94. Новые лекарственные препараты для медицинского применения подлежат оценке в целях подтверждения наличия иммунотоксического потенциала с проведением стандартных токсикологических исследований и дополнительных исследований иммунотоксичности на основе анализа значимости доказательств потенциальной иммунотоксичности лекарственного препарата, включая иммуноопосредованные сигналы, полученные при проведении стандартных токсикологических исследований.

95. Если показано проведение дополнительных исследований иммунотоксичности, их необходимо завершить до экспозиции лекарственного препарата у большой популяции пациентов (например, III фазы клинических исследований).

XV. Исследование фотобезопасности лекарственного препарата

96. Целесообразность и сроки проведения исследования фотобезопасности по отношению к экспозиции лекарственного препарата у человека определяются:

- а) фотохимическими свойствами молекулы (например, фотоабсорбция и фотостабильность);
- б) сведениями о фототоксическом потенциале химически родственных соединений;
- в) распределением в тканях;
- г) клиническими или доклиническими проявлениями, свидетельствующими о фототоксичности.

97. 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, в амбулаторных клинических исследованиях необходимо предусмотреть соответствующие меры защиты.

98. В целях получения сведений о потенциальном фототоксическом риске лекарственного препарата для человека и определения необходимости дальнейшего изучения выполняется доклиническая оценка распределения лекарственного препарата в коже и глазах. При необходимости проводится экспериментальная оценка (доклиническая оценка *in vitro* или *in vivo* либо клиническая оценка) фототоксического потенциала до экспозиции лекарственного препарата у большого числа пациентов (III фаза клинических исследований).

99. В качестве альтернативы пошаговому подходу, предусмотренному пунктами 97 и 98 настоящего Руководства, в ходе доклинических или клинических исследований можно провести прямую оценку фототоксического потенциала. Если результаты такого исследования отрицательны, проведение ранней оценки распределения лекарственного препарата в коже и глазах и защитных клинических мер не требуется.

100. Если результаты проведения оценки фототоксичности свидетельствуют о потенциальном фотоканцерогенном риске, у пациентов этот риск обычно в достаточной

степени контролируется с применением защитных мер, включающих в себя предостережение в информированном согласии и в информации о зарегистрированном лекарственном препарате. Проведение исследований фотоканцерогенности на грызунах с использованием доступных моделей (например, исследование с участием бесшерстных грызунов) для обоснования разработки лекарственных препаратов считается нецелесообразным и, как правило, не требуется. Если исследования фототоксичности указывают на наличие фотоканцерогенного риска и существует соответствующая методика изучения фотоканцерогенного действия лекарственного препарата, такое исследование необходимо, как правило, завершить до регистрации этого лекарственного препарата, а его результаты необходимо учитывать при оценке риска для человека.

XVI. Доклиническая оценка развития лекарственной зависимости

101. В отношении действующих на центральную нервную систему лекарственных препаратов независимо от их показания к применению необходимо оценить риск развития лекарственной зависимости. Доклинические исследования должны обосновывать:

а) дизайн клинической оценки потенциала возникновения лекарственной зависимости;

б) определение условий отпуска лекарственного препарата населению;

в) составление информации о лекарственном препарате.

102. При планировании исследований, включающих в себя оценку возникновения лекарственной зависимости, разрешается использовать руководства по проведению доклинической оценки риска развития лекарственной зависимости государств-членов.

103. Доклинические данные, полученные на ранних этапах проведения доклинических исследований лекарственного препарата до его первого введения человеку, необходимо учитывать при выявлении ранних индикаторов потенциальной способности лекарственного препарата вызывать развитие лекарственной зависимости. Такие ранние индикаторы включают в себя:

а) фармакокинетический (фармакодинамический) профиль лекарственного препарата, определяющий продолжительность его действия;

б) сходство химической структуры лекарственного препарата с известными лекарственными препаратами, вызывающими лекарственную зависимость;

в) профиль связывания действующего вещества лекарственного препарата с рецепторами;

г) поведенческие (клинические) признаки, установленные при применении лекарственного препарата в доклинических исследованиях *in vivo*.

104. Если по результатам ранних этапов проведения доклинических исследований потенциал лекарственного препарата в части развития лекарственной зависимости не установлен, расширенные доклинические исследования этого лекарственного препарата на моделях оценки зависимости могут не потребоваться.

105. Если действующее вещество лекарственного препарата проявляет признаки, сходные с известным профилем проявления лекарственной зависимости, или имеет новый механизм действия на центральную нервную систему, для обоснования крупных клинических исследований (например, III фазы), как правило, необходимо провести дополнительные доклинические исследования.

106. 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. Разрешается проводить исследования на нечеловекообразных приматах, если выполняются оба следующих условия:

а) есть неоспоримые признаки того, что их участие в доклинических исследованиях поможет спрогнозировать подверженность человека развитию лекарственной зависимости;

б) неприменимы модели изучения на грызунах способности лекарственного препарата вызывать лекарственную зависимость.

107. В целях доклинической оценки риска развития лекарственной зависимости наиболее часто проводятся 3 вида исследований:

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

108. Исследования предпочтения и самовведения лекарственного препарата проводятся как самостоятельные эксперименты. Проведение оценки отмены приема лекарственного препарата разрешается включить в дизайн исследования токсичности с повторным (многократным) введением лекарственного препарата для группы животных с оценкой обратимости восстановления. Максимальная доза, при которой концентрация в плазме в несколько раз превышает концентрацию, полученную при приеме терапевтической клинической дозы у человека, рассматривается как подходящая для такой доклинической оценки риска развития лекарственной зависимости.

XVII. Другие исследования токсичности лекарственного препарата

109. Если полученные ранее доклинические или клинические данные о лекарственном препарате или родственных лекарственных препаратах указывают на возможные проблемы в отношении безопасности этого лекарственного препарата, целесообразно проведение дополнительных исследований (например, в целях определения потенциальных биомаркеров для изучения механизма действия лекарственного препарата). Проведение дополнительных доклинических исследований (например, для выявления потенциальных биомаркеров изучения механизма действия лекарственного препарата) целесообразно, если предыдущие доклинические или клинические исследования лекарственного препарата или родственных лекарственных препаратов указывали на особые проблемы, связанные с безопасностью лекарственного препарата.

110. Подходы к квалификации примесей и продуктов деградации должны соответствовать правилам по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Евразийской экономической комиссией. Если для квалификации примеси и продукта деградации необходимо проведение отдельных исследований, их допускается не проводить до начала III фазы клинических исследований. Однако если в рамках разработки и изучения лекарственного препарата происходят изменения, приводящие к образованию нового профиля примесей (например, новый путь синтеза, новый продукт деградации, образовавшийся в результате взаимодействия между компонентами производственной рецептуры), требуется проведение соответствующих исследований квалификации примеси и продукта деградации для обоснования проведения доклинических исследований II фазы или более поздних этапов разработки лекарственного препарата.

XVIII. Исследование токсичности комбинированных лекарственных препаратов

111. В настоящем разделе описаны исследования токсичности комбинированных лекарственных препаратов, которые упаковываются совместно или вводятся в 1 лекарственной форме (фиксированная комбинация доз). Указанные в настоящем разделе принципы также могут применяться при разработке лекарственных препаратов, которые согласно информации о них будут одновременно применяться с определенным лекарственным препаратом в составе комбинированной терапии (даже если он не будет входить в фиксированную комбинацию доз) и о безопасности комбинирования которых получены минимальные клинические сведения.

112. Положения настоящего раздела применяются при проведении изучения токсичности комбинированных лекарственных препаратов, содержащих в своем составе следующие комбинации действующих веществ:

а) лекарственный препарат представляет собой комбинацию 2 действующих веществ или более, находящихся на позднем этапе разработки (то есть эти действующие вещества являются соединениями со значительным опытом клинического применения, для которых имеются данные по III фазе клинических исследований, и (или) эти комбинации содержатся в зарегистрированных лекарственных препаратах);

б) лекарственный препарат представляет собой комбинацию, в которой 1 действующее вещество или более находятся на позднем этапе разработки и 1 действующее вещество или более находятся на раннем этапе разработки (то есть вторая часть комбинации представляет собой соединения с ограниченным опытом клинического применения, для которых имеются только данные по II фазе клинических исследований или данные по более ранним фазам клинических исследований);

в) лекарственный препарат представляет собой комбинацию, в которой все действующие вещества находятся на раннем этапе разработки.

113. В отношении большинства комбинаций действующих веществ, содержащих 2 действующих вещества, находящихся на позднем этапе разработки и имеющих достаточный опыт совместного клинического применения, в отсутствие существенных опасений относительно токсического действия (например, аналогичная токсичность в отношении органа-мишени) проведение доклинических исследований комбинации для обоснования проведения клинических исследований и регистрации лекарственного препарата не требуется. Опасения относительно токсического действия устанавливаются исходя из границ безопасности лекарственного препарата и возможности мониторинга нежелательных реакций у человека. Если исследование проводится в целях поиска причины возникших при разработке комбинированного лекарственного препарата опасений относительно его токсического действия, такое исследование, как правило, необходимо завершить до начала клинических исследований комбинированного лекарственного препарата.

114. Проведение доклинических исследований для обоснования проведения небольших, относительно краткосрочных клинических исследований (например, исследований II фазы исследования продолжительностью до 3 месяцев) не требуется в случае, если в отношении лекарственных препаратов, содержащих 2 действующих вещества и более, находящихся на позднем этапе разработки, не имеется достаточного опыта совместного клинического применения, но на основании имеющихся данных нет причин для существенных опасений относительно токсического действия. Вместе с тем для проведения продолжительных или крупномасштабных клинических исследований, а также для регистрации лекарственного препарата проведение доклинических исследований указанных комбинаций обязательно.

115. Проведение токсикологических исследований комбинированных лекарственных препаратов для обоснования проведения их клинических исследований продолжительностью до 1 месяца с проверкой безопасности таких комбинированных лекарственных препаратов не требуется в случае, если лекарственный препарат является комбинацией веществ, находящихся на раннем этапе разработки и имеющих опыт клинического применения, с веществами, находящимися на позднем этапе разработки и не имеющими установленного токсического воздействия. При этом клиническое исследование таких комбинаций не должно по продолжительности превышать клинический опыт применения отдельных компонентов. Если клинические исследования проводятся на более позднем этапе разработки комбинированного лекарственного препарата или имеют большую продолжительность, их необходимо обосновать доклиническими токсикологическими исследованиями комбинации.

116. В отношении лекарственных препаратов, содержащих комбинацию 2 действующих веществ и более, находящихся на раннем этапе разработки, для обоснования проведения клинических исследований необходимо провести доклинические токсикологические исследования такой комбинации.

117. Если в отношении отдельных компонентов лекарственного препарата из комбинации 2 действующих веществ и более проведена полная программа доклинической разработки, для обоснования проведения клинических исследований такого комбинированного лекарственного препарата требуется проведение доклинического токсикологического исследования продолжительностью, эквивалентной продолжительности клинического исследования, но не более 90 дней введения лекарственного препарата.

Для одобрения регистрации комбинированного лекарственного препарата необходимо представление результатов указанного 90-дневного токсикологического исследования. Однако в случае кратковременной продолжительности планируемого клинического применения лекарственного препарата в целях его регистрации разрешается представление результатов проведения токсикологического исследования комбинации действующих веществ меньшей продолжительности.

118. Дизайн доклинических исследований, рекомендуемых для определения характеристик комбинации действующих веществ, зависит от фармакологического, токсикологического и фармакокинетического профилей отдельных компонентов, показаний к применению, целевой популяции пациентов и имеющихся клинических данных.

119. Доклинические исследования комбинации действующих веществ в составе лекарственного препарата необходимо, как правило, проводить с участием 1 релевантного вида животных. При выявлении непредвиденной токсичности разрешается проведение дополнительных исследований.

120. Если в отношении отдельных компонентов комбинированного лекарственного препарата полная программа доклинической разработки не выполнена, разрешается провести полную программу доклинических токсикологических исследований исключительно в отношении всей комбинации действующих веществ в составе лекарственного препарата при условии, что отдельные компоненты этой комбинации предназначены исключительно для применения в составе комбинированного лекарственного препарата.

121. Если отдельные компоненты комбинации действующих веществ были изучены в соответствии с актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств, для обоснования проведения клинических исследований и регистрации лекарственного препарата проведение исследований генотоксичности, фармакологической безопасности и канцерогенности комбинации, как правило, не требуется.

122. Если популяция пациентов включает в себя женщин с детородным потенциалом, а результаты исследований отдельных компонентов свидетельствуют об эмбриофетальном риске, проводить исследования комбинации не требуется, поскольку уже выявлена потенциальная опасность для эмбриофетального развития человека.

123. Если результаты проведения доклинических исследований эмбриофетального развития свидетельствуют о том, что ни один из компонентов комбинации действующих веществ не несет онтогенетического риска для человека, при отсутствии опасений (основанных на свойствах отдельных компонентов), что их комбинация может представлять опасность для человека, проведение исследований комбинации действующих веществ не требуется.

124. Если отдельные компоненты комбинации действующих веществ изучены при проведении доклинических исследований эмбриофетального развития, но требуется проведение эмбриофетальных исследований комбинации действующих веществ,

результаты таких исследований необходимо представить для обоснования регистрации лекарственного препарата.

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

ТРЕБОВАНИЯ

к составлению документов о доклинических исследованиях для смешанных регистрационных досье лекарственных препаратов

I. Область применения

1. Ряд лекарственных препаратов, применяемых в медицинской практике в течение длительного времени, содержит действующие вещества, данные о доклиническом исследовании которых ограничены или отсутствуют. Для оценки рисков, связанных с применением таких лекарственных препаратов, и во избежание проведения повторных экспериментов на животных в настоящем документе определяется минимальный объем доклинических исследований таких лекарственных препаратов.

2. Положения настоящего документа распространяются на лекарственные препараты, действующее вещество которых относится к группе химических действующих веществ с известным химическим строением.

3. Положения настоящего документа не распространяются на биологические, биотехнологические и лекарственные растительные препараты.

4. Под смешанным регистрационным досье лекарственного препарата понимается вид регистрационного досье лекарственного препарата, в котором модули 4 и 5 представляют собой комбинацию результатов собственных доклинических и (или) клинических исследований и обзора фармако-токсикологических свойств лекарственного препарата на основе опубликованных в научной медицинской литературе сведений с указанием библиографических ссылок (включая научные работы, клинические исследования, данные пострегистрационного опыта, полученного по результатам широкого клинического применения лекарственного препарата человеком). Данные, содержащиеся в смешанном регистрационном досье лекарственного препарата, позволяют оценить безопасность применения такого лекарственного препарата.

II. Документы о доклинических исследованиях

1. Общие положения

5. Проведение доклинических исследований, как правило, не требуется в случае, если имеется достаточный надлежащим образом документированный опыт клинического применения для установления всех аспектов клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата.

6. Доклинические исследования необходимо проводить в случае, если фармакологический класс веществ, к которому относится лекарственный препарат, или опыт клинического применения лекарственного препарата вызывают обоснованные опасения о небезопасности применения такого лекарственного препарата, или в случае, если возникает подозрение в отношении небезопасности его применения.

7. Отсутствие отдельных доклинических исследований (в частности, исследований репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности) является основанием для наличия у уполномоченного органа (экспертной организации) государства – члена

Евразийского экономического союза опасений о небезопасности лекарственного препарата. Если лекарственный препарат способен вызывать токсические эффекты, которые трудно или невозможно обнаружить в рамках клинического изучения этого лекарственного препарата, требуется проведение доклинических исследований.

2. Отдельные виды доклинических исследований

Токсичность при однократном и повторном (многократном) введении лекарственного препарата

8. Допускается не проводить исследование токсичности при однократном и повторном (многократном) введении лекарственного препарата, а также исследование его фармакологических свойств (включая исследование фармакологической безопасности и фармакокинетики) в случае, если планируется проведение регистрации данного лекарственного препарата с представлением смешанного регистрационного досье.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

9. Проведение доклинических исследований влияния лекарственного препарата на фертильность и общую репродуктивную функцию не требуется при отсутствии опасений о небезопасности лекарственного препарата.

10. Необходимо оценить потенциал влияния репродуктивной токсичности лекарственного препарата на эмбриофетальное и перинатальное (постнатальное) развитие человека. Необходимо принимать во внимание, что данные о репродуктивной токсичности большинства действующих веществ могут быть доступны в виде фармакотоксикологических сведений и могут содержаться в научных публикациях, но при этом таких данных недостаточно для надлежащей оценки безопасности лекарственного препарата.

11. Проведение исследований эмбриофетальной токсичности лекарственного препарата и его влияния на перинатальное (постнатальное) развитие не требуется для каждого следующего случая:

- а) получены достаточные данные об экспозиции лекарственного препарата у беременных и новорожденных;
- б) лекарственный препарат не предназначен для применения женщинами с детородным потенциалом;
- в) лекарственный препарат не предназначен для применения во время беременности и в период грудного вскармливания.

Генотоксичность

12. Необходимо оценить генотоксический потенциал действующего вещества лекарственного препарата.

13. Необходимо принимать во внимание, что данные о генотоксичности большинства действующих веществ могут быть доступны в виде фармакотоксикологических сведений и могут содержаться в научных публикациях, но при этом таких данных недостаточно для надлежащей оценки безопасности лекарственного препарата. В случае если невозможно провести полноценную оценку мутагенности и (или) хромосомных повреждений у человека при применении данного лекарственного препарата, требуется проведение дополнительных исследований на генотоксичность.

14. В ряде случаев разрешается экстраполировать генотоксические свойства других веществ (например, цитостатических средств), принадлежащих к определенному классу анатомо-терапевтическо-химической классификации, на действующее вещество лекарственного препарата, принадлежащего к этому же фармакологическому классу. В

таких случаях проведение исследований генотоксичности лекарственного препарата не требуется.

Канцерогенность

15. Проведение экспериментальных исследований канцерогенности не требуется в случае, если отсутствуют подозрения в отношении наличия у действующего вещества канцерогенного потенциала.

16. В случае возникновения подозрения в отношении наличия у действующего вещества канцерогенного потенциала при принятии разработчиком лекарственного препарата решения о необходимости проведения собственных экспериментальных исследований канцерогенности необходимо учитывать следующие обстоятельства:

а) влияние положительного результата таких исследований на оценку соотношения «польза – риск»;

б) прогнозируемость индукции опухолей на основании результатов предыдущих исследований действующих веществ с аналогичной молекулярной структурой и (или) механизмом действия;

в) обоснованность подозрения в отношении канцерогенного действия лекарственного препарата (наличие положительных результатов исследований его генотоксичности) и возможность устранения этого подозрения посредством проведения дополнительных исследований его генотоксичности (главным образом *in vivo*);

г) обоснованность подозрения в отношении канцерогенного действия лекарственного препарата, подтвержденного положительными результатами эпидемиологических наблюдений у человека (например, эстроген-индуцированные опухоли молочной железы);

д) наличие в регистрационном досье лекарственного препарата научных данных, необходимых для устранения подозрения в отношении канцерогенного потенциала действующего вещества лекарственного препарата.

Токсикокинетические данные требуются для представления в составе регистрационного досье лекарственного препарата только при проведении новых исследований канцерогенности на животных.

III. Доклинический обзор

17. Специалист производителя лекарственных средств, ответственный за подготовку модуля 2 регистрационного досье лекарственного препарата, обязан проанализировать совокупность доступных сведений, подтверждающих допустимый уровень безопасности действующего вещества. В случае наличия действующих веществ с недостающими токсикологическими данными этот специалист обязан проанализировать результаты соответствующих фармакологических и токсикологических исследований лекарственного препарата, указав ссылки на научную литературу, и (или) представить в регистрационном досье лекарственного препарата научное обоснование, подтверждающее допустимый уровень безопасности действующего вещества (с учетом сведений о широком клиническом применении этого действующего вещества). При выполнении такого анализа и интерпретации результатов исследований специалист должен учитывать степень значимости возможных отклонений ранее выполненных исследований от требований к выполнению доклинических исследований (предусмотренных Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81).

18. В разделы 4.6 и 5.3 общей характеристики лекарственного препарата, представляемой в составе модуля 1 регистрационного досье лекарственного препарата, необходимо включить формулировки об отсутствии собственных экспериментальных данных о безопасности таких лекарственных препаратов.

Приложение № 2
к Руководству по доклиническим
исследованиям безопасности в целях
проведения клинических исследований
и регистрации лекарственных препаратов

ТРЕБОВАНИЯ
к минимальной продолжительности доклинических исследований при повторном
(многократном) введении лекарственного препарата, необходимых для обоснования
проведения клинических исследований различной продолжительности

Максимальная продолжительность клинического исследования	Минимальная продолжительность исследований токсичности при повторном (многократном) введении лекарственного препарата для обоснования продолжительности проведения клинических исследований	
	грызуны	негрызуны
До 2 недель	2 недели ¹	2 недели ¹
От 2 недель До 6 месяцев	такая же, как в клинических исследованиях ²	такая же, как в клинических исследованиях ²
Свыше 6 месяцев	6 месяцев ^{2, 3}	9 месяцев ^{2, 3, 4}

¹ Возможной альтернативой 2-недельным исследованиям для обоснования проведения клинических исследований при однократном введении лекарственного препарата является расширенное исследование токсичности при однократном введении лекарственного препарата. В рамках расширенного исследования токсичности при однократном введении лекарственного препарата необходимо, как правило, оценить данные по гематологии, биохимии, некропсии и гистопатологии (только для контроля и максимальной дозы, если при максимальной дозе не обнаруживается патология, обусловленная применением препарата) после однократного введения лекарственного препарата с последующим изучением спустя 2 недели для оценки отсроченной токсичности и (или) восстановления. Стандартный дизайн исследования на грызунах предусматривает использование 10 особей каждого пола на группу, оцениваемых на следующий день после введения, и 5 особей каждого пола для дозы (доз), оцениваемой на 14-й день после введения. Стандартный дизайн исследований на негрызунах предусматривает использование 3 особей каждого пола во всех группах для оценки на 2-й день и 2 особей каждого пола при дозе (дозах), оцениваемых на 14-й день. Клинические исследования продолжительностью менее 14 дней разрешается обосновывать исследованиями токсичности с той же продолжительностью.

² Клинические исследования продолжительностью более 3 месяцев разрешается начинать при наличии результатов 3-месячного исследования на грызунах и 3-месячного исследования на негрызунах при выполнении следующих условий:

уполномоченному органу (экспертной организации) государства – члена Евразийского экономического союза представлено обоснование такой программы доклинической и клинической разработки;

представлены полные результаты исследований токсичности при повторном (многократном) введении грызунам и негрызунам прежде, чем продолжительность дозирования лекарственного препарата в клиническом исследовании превысит 3 месяца.

При серьезных или угрожающих жизни показаниях или в индивидуальном порядке такое продление возможно при наличии результатов полностью завершенных исследований токсичности при повторном (многократном) введении грызунам и результатов прижизненных исследований и данных некропсии в исследовании на негрызунах. Полные патогистологические данные исследований на негрызунах необходимо получить в течение последующих 3 месяцев.

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

⁴ Исследования 6-месячной продолжительности на негрызунах считаются достаточными. Вместе с тем в случае, если проведены исследования большей продолжительности, проведение дополнительных 6-месячных исследований не требуется. Исследования на негрызунах 6-месячной продолжительности также достаточны в следующих случаях:

иммуногенность или непереносимость лекарственного препарата может исказить результаты более длительных исследований;

пациенты подвергаются многократной краткосрочной экспозиции даже в условиях клинического исследования продолжительностью свыше 6 месяцев (например, при нерегулярном лечении мигрени, эректильной дисфункции или простого герпеса);

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

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

Приложение № 3
к Руководству по доклиническим
исследованиям безопасности в целях
проведения клинических исследований
и регистрации лекарственных препаратов

ТРЕБОВАНИЯ
к минимальной продолжительности доклинических исследований при повторном
(многократном) введении лекарственного препарата, необходимых для обоснования
продолжительности его применения человеком (при регистрации лекарственного
препарата)

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

¹ В некоторых случаях основной популяцией являются дети, а имеющиеся доклинические исследования на животных (токсикологические или фармакологические) указывают на потенциальные онтогенетические опасения в отношении органов-мишеней. В этих случаях при определенных обстоятельствах могут потребоваться долгосрочные исследования токсичности, начатые на неполовозрелых животных.

² Исследования 6-месячной продолжительности на негрызунах считаются достаточными. Вместе с тем в случае, если проведены исследования большей продолжительности, проведение дополнительных 6-месячных исследований не требуется. Исследования на негрызунах 6-месячной продолжительности также достаточны в следующих случаях:

иммуногенность или непереносимость лекарственного препарата может исказить результаты более длительных исследований;

пациенты подвергаются многократной краткосрочной экспозиции даже в условиях клинического исследования продолжительностью свыше 6 месяцев (например, при нерегулярном лечении мигрени, эректильной дисфункции или простого герпеса);

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

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

Приложение № 4

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

ТРЕБОВАНИЯ

к проведению доклинических исследований, необходимых для обоснования объема проведения поисковых клинических исследований

Поисковые клинические исследования		Доклинические исследования		
вводимая доза	начальная и максимальная дозы	исследование фармакологических свойств	исследования общетоксических свойств ¹	исследование генотоксичности ² (прочие исследования)
<p>Подход 1-й.</p> <p>Суммарная доза удовлетворяет всем следующим критериям: ≤ 100 мкг (без ограничений междозового интервала); $\leq 1/100$ NOAEL; $\leq 1/100$ фармакологически активной дозы (выраженной в мг/кг для внутривенного введения и в мг/м² для перорального введения)</p>	<p>максимальная и начальная дозы могут быть одинаковыми, но не должны превышать суммарную кумулятивную дозу в 100 мкг</p>	<p>необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы для человека необходимо располагать результатами установления соответствующих 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. Разрешается использовать максимальную дозу, в 1 000 раз превышающую клиническую дозу, выраженную в мг/кг для внутривенного введения и в мг/м² поверхности тела для перорального введения</p>	<p>проведение исследований генотоксичности не требуется, однако в досье клинического исследования необходимо включить все проведенные 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-й.</p> <p>Выполнение всех следующих критериев: суммарная кумулятивная доза ≤ 500 мкг, максимум 5 введений с отмывочным периодом между введениями (6 или более фактических или прогнозируемых периодов полувыведения); каждая доза ≤ 100 мкг; каждая доза $\leq 1/100$ NOAEL и $\leq 1/100$ фармакологически активной дозы</p>	<p>максимальная суточная и начальная дозы могут быть одинаковыми, но не должны превышать суммарную кумулятивную дозу в 100 мкг</p>	<p>необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы для человека необходимо располагать результатами установления соответствующих характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели</p>	<p>7-дневное исследование токсичности при повторном (многократном) введении на одном виде животных (обычно грызунах) при планируемом пути введения с данными по токсикокинетике или при внутривенном введении. Необходимо включить данные о гематологии, биохимических исследованиях материала, некропии и гистопатологии. Разрешается использовать максимальную дозу, в 1 000 раз превышающую клиническую дозу, 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 проведенные 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-й. Исследования с однократным введением субтерапевтических доз или доз предполагаемого терапевтического диапазона</p>	<p>начальную дозу необходимо определить исходя из характера токсических данных, выявленных у наиболее чувствительного вида животных, и предполагаемой фармакологически активной дозы. Необходимо учесть вопросы выбора начальной дозы для человека исходя из требований соответствующих руководств, применяемых в государствах – членах Евразийского экономического союза (далее – государства-члены). Максимальной дозой может быть доза, обеспечивающая достижение $1/2$ NOAEL-экспозиции у наиболее чувствительного вида животных, в случае, если вся значимая токсичность, выявленная у животных, поддается мониторингу и обратима у человека</p>	<p>необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами установления соответствующих характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основной набор (батарея) исследований фармакологической безопасности</p>	<p>расширенное исследование токсичности при однократном введении грызунам и негрызунам³ при клиническом пути введения с данными по токсикокинетике, гематологии, клинической биохимии, некропсии и гистопатологии. В этом случае максимальной дозой должна быть максимальная переносимая доза, максимальная достижимая доза или предельная доза</p>	<p>тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно (например, в отношении антибактериального лекарственного препарата))</p>
<p>Подход 4-й. Дозирование до 14 дней в терапевтическом диапазоне, но не с целью оценки клинической максимальной переносимой дозы</p>	<p>При выявлении токсичности у 2 видов животных необходимо учесть вопросы выбора начальной дозы для человека исходя из требований соответствующих руководств, применяемых в государствах-членах. Если ни у одного вида животных токсичность не выявлена (то есть NOAEL являлись максимальными исследованными дозами, которые не были ограничены другим образом (например, не являлись максимальной достижимой дозой)) или выявлена только у одного вида животных, клинической начальной дозой должна стать доза, обеспечивающая прогнозируемое клиническое значение AUC (основанное или на межвидовом фармакокинетическом моделировании, или на преобразовании по мг/м^2), что примерно равно $1/50$ AUC при NOAEL у вида животных с меньшей экспозицией. Другие вопросы выбора начальной дозы для человека (например, исходя из прогнозируемой фармакодинамической активности) необходимо учитывать исходя из требований соответствующих руководств, применяемых в государствах-членах. В отсутствие токсичности у 2 видов</p>	<p>необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами установления соответствующих характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основной набор (батарея) исследований фармакологической безопасности в дозах, совпадающих с дозами, использованными в токсикологических исследованиях</p>	<p>2-недельные исследования токсичности с повторным (многократным) введением грызунам и негрызунам с оценкой стандартных параметров и выбором дозы для животных на основе кратности экспозиции от ожидаемой клинической AUC при максимальной дозе</p>	<p>тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно (например, в отношении антибактериального лекарственного препарата)) и тест (<i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>), способный обнаружить повреждение хромосом у млекопитающих</p>

животных максимальная клиническая доза не должна превышать 1/10 меньшей экспозиции (AUC), достигнутой у любого из видов животных при максимальной испытанной дозе.

Если токсичность проявляется только у одного вида животных, максимальная клиническая доза не должна превышать NOAEL у того вида животных, у которого отмечалась токсичность, или $1/2$ AUC при максимальной испытанной дозе у вида, не проявившего токсичность, в зависимости от того, что меньше.

Если у обоих видов животных выявлена токсичность, максимальная клиническая доза должна основываться на стандартных подходах к оценке риска, а в данном конкретном случае разрешается изучить клиническую максимальную переносимую дозу

Подход 5-й.
Дозирование до 14 дней, не превышающее продолжительность дозирования у негрызунов в терапевтическом диапазоне, но не с целью оценки клинической максимальной переносимой дозы

прогнозируемая величина экспозиции при начальной дозе не должна превышать $1/50$ NOAEL у более чувствительного вида животных в mg/m^2 . Вопросы выбора начальной дозы для человека необходимо учитывать исходя из требований соответствующих руководств, применяемых в государствах-членах. Максимальная экспозиция у человека не должна превышать AUC при NOAEL у негрызунов или $1/2$ AUC при NOAEL у грызунов в зависимости от того, что меньше⁵

необходимо провести профилирование связывания с мишенями (рецепторами) *in vitro*. Для обоснования выбора дозы для человека необходимо располагать результатами установления соответствующих характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основной набор (батарея) исследований фармакологической безопасности в дозах, совпадающих с дозами, использованными в токсикологических исследованиях

стандартное 2-недельное исследование токсичности при повторном (многократном) введении грызунам (при обосновании того, что грызуны являются релевантным видом). Максимальная доза должна быть максимальной переносимой дозой, максимальной достижимой дозой или предельной дозой. Подтверждающее исследование на негрызунах (n=3) в дозе, равной ожидаемой NOAEL-экспозиции у грызунов, продолжительностью не менее 3 дней и по меньшей мере с планируемой продолжительностью клинического исследования или исследование с эскалацией дозы у негрызунов продолжительностью не менее 3 дней и по меньшей мере планируемой продолжительностью клинического исследования при ожидаемой NOAEL-экспозиции у грызунов

тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно (например, в отношении антибактериального лекарственного препарата)) и тест (*in vitro* или *in vivo*), способный обнаруживать повреждение хромосом у млекопитающих. В случае оценки *in vivo* ее разрешается провести в рамках токсикологического исследования на грызунах

⁵ Исследования общетоксических свойств необходимо проводить в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

² Дизайн и выбор дозы для исследований генотоксичности.

³ В рамках расширенного исследования токсичности при однократном введении лекарственного препарата необходимо, как правило, оценить данные по гематологии, биохимии, некропсии и гистопатологии (только для контроля и максимальной дозы, если при максимальной дозе не обнаруживается патология, обусловленная применением препарата) лекарственного препарата после однократного введения с последующим изучением спустя 2 недели для оценки отсроченной токсичности и (или) восстановления. Стандартный дизайн исследований на грызунах предусматривает использование 10 особей каждого пола на группу, оцениваемых на следующий день после введения, и 5 особей каждого пола для дозы (доз), оцениваемой на 14-й день после введения лекарственного препарата. Стандартный дизайн исследований на негрызунах предусматривает использование 3 особей каждого пола во всех группах для оценки на 2-й день и 2 особей каждого пола при дозе (дозах), оцениваемых на 14-й день.

⁴ При подходе с исследованием микродоз разрешается проведение оценки обратимости (отсроченной токсичности) на 14-й 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 разрешается эскалация дозы выше AUC, если реакции, выявленные в токсикологических исследованиях, поддаются мониторингу, являются обратимыми и имеют низкую степень тяжести у человека.