



Доклинические исследования безопасности лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе

Енгальчева Г. Н.¹, Сюбаев Р. Д.¹, Дурнев А. Д.²

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

² ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

Аннотация

В статье проанализированы нормативные и научно-методические документы Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и Российской Федерации, посвященные проведению доклинических исследований безопасности лекарственных средств. Выявлены области исследований, для которых целесообразна разработка специальных руководств ЕАЭС, посвященных стратегиям проведения доклинических исследований безопасности. На основе анализа международной нормативно-методической базы предложены элементы зарубежного опыта по доклинической оценке, безопасности лекарственных средств для переноса в практику ЕАЭС.

Ключевые слова: лекарственные средства; доклинические исследования; острая токсичность; токсичность при многократном введении; фармакологическая безопасность; токсикокинетические исследования; генотоксичность; местная переносимость; канцерогенность, репродуктивная и онтогенетическая безопасность; иммунотоксичность; фототоксичность; лекарственная зависимость; оценка безопасности

Для цитирования:

Енгальчева Г. Н., Сюбаев Р. Д., Дурнев А. Д. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств в Евразийском экономическом союзе. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(1):3–16. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-3-16>. EDN: UYQHMO

Поступила: 04.12.2024. **В доработанном виде:** 20.01.2025. **Принята к печати:** 07.02.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Preclinical safety studies of medicines in the Eurasian economic union

Galina N. Engalycheva¹, Rashid D. Syubaev¹, Andrey D. Durnev²

¹ Scientific Centre on Expertise of Medical Application Products MOH Russia, Moscow, Russian Federation

² Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

This article analyzes the regulatory, scientific, and methodological documents of the Eurasian Economic Union (EAEU) and the Russian Federation devoted to conducting preclinical studies on the safety of medicines. Areas for which it is advisable to develop special EAEU guidelines for conducting preclinical safety studies have been identified. Based on an analysis of the international regulatory and methodological framework, elements of foreign experience in preclinical assessment of the safety of medicines for transfer to the practice of the Union are proposed.

Keywords: medicines; preclinical studies; acute toxicity; repeated administration toxicity; pharmacological safety; toxicokinetic studies; genotoxicity; local tolerability; carcinogenicity; reproductive and ontogenetic toxicity; immunotoxicity; phototoxicity; drug dependence; safety assessment

For citations:

Engalycheva GN, Syubaev RD, Durnev AD. Preclinical safety studies of medicines in the Eurasian economic union. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(1):3–16. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-3-16>. EDN: UYQHMO

Received: 04.12.2024. **Revision received:** 20.01.2025. **Accepted:** 07.02.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

В настоящее время в Российской Федерации обращение лекарственных средств (ЛС) осуществляется в соответствии с правилами регистрации и экспертизы Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [1]. Отдельные процедуры, например, экспертиза с целью получения разрешения на проведение клинического исследования, подчиняются национальному законо-

дательству Российской Федерации [2]. Так, Приложение № 5 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 24 августа 2017 г. № 558н [3] регламентирует форму заключения комиссии экспертов на основании комплексной оценки представленных разработчиком результатов доклинических исследований препарата.

В 2024 году в ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» внесены изменения. С 30 января 2024 года доклинические исследования ЛС проводятся с пра-

вилами Надлежащей лабораторной практики ЕАЭС [4], клинические исследования — в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики ЕАЭС [5]. С 1 сентября 2024 года для получения разрешения на проведение клинического исследования биологического лекарственного препарата (ЛП) подаются документы и сведения, предусмотренные правилами ЕАЭС [6].

Цель / Goal

Анализ норм и правил проведения доклинических исследований безопасности ЛС в ЕАЭС и за рубежом для оценки возможности переноса элементов зарубежного опыта в практику ЕАЭС.

Рассмотрены, прежде всего, подходы к доклиническому изучению оригинальных ЛП, которые представляют собой малые молекулы, полученные путём химического синтеза. В статье не обсуждаются требования к доклинической оценке комбинированных препаратов и ЛС для детей.

Методы и материалы / Materials and methods

Использован информационно-аналитический метод сравнительного анализа норм и требований ЕАЭС, Российской Федерации, зарубежных регуляторных систем.

Требования к объёму доклинических исследований безопасности лекарственных средств в ЕАЭС и Российской Федерации / Requirements for the volume of preclinical drug safety studies in the EAEU and the Russian Federation

Согласно Договору о Евразийском экономическом союзе [7], постоянно действующим регулирующим

органом ЕАЭС является Комиссия. Комиссия состоит из Совета Комиссии и Коллегии Комиссии. В соответствии с пунктом 13 Положения о Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) [8], комиссия в пределах своих полномочий принимает решения, имеющие нормативно-правовой характер и обязательные для государств-членов, распоряжения, имеющие организационно-распорядительный характер, и рекомендации, не имеющие обязательного характера. Решения Комиссии входят в право ЕАЭС и подлежат непосредственному применению на территориях государств-членов.

Основным документом ЕАЭС, определяющим порядок проведения доклинических исследований, является Решение Коллегии ЕЭК № 202, которое включает «Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» [9]. Руководство применяется на этапе разработки ЛП и содержит общие требования к процессу доклинической разработки ЛП. Необходимо отметить, что данный документ представляет собой перевод Руководства ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Международный совет по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком) M3(R2) [10]. Соответственно, подходы ЕАЭС к доклиническим исследованиям безопасности ЛП в настоящее время максимально приближены к позиции зарубежных регуляторных органов.

Целью Решения Коллегии ЕЭК № 202 является введение международных стандартов для осуществления и ускорения гармонизации доклинических исследований безопасности, необходимых для проведения клинических исследований определённого характера

Таблица 1

Необходимый объём доклинических исследований лекарственных средств

Table 1

The required volume of preclinical studies of medicines

Необходимый объём доклинических исследований лекарственных средств	
Российская Федерация [11]	ЕАЭС [9]
Необходимый объём доклинических исследований: Общетоксические свойства: острая и подострая (субхроническая) токсичность, хроническая токсичность, местнораздражающее действие. Специфические виды токсичности: мутагенность; репродуктивная токсичность; канцерогенное действие; аллергизирующее действие; иммунотоксическое действие. Фармакологическая безопасность. Специфическая фармакологическая активность. Фармакокинетические исследования.	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. Необходимость проведения доклинических исследований в целях оценки фототоксичности, иммунотоксичности, токсичности на неполовозрелых животных и склонности к возникновению лекарственной зависимости определяется в индивидуальном порядке.

и продолжительности, а также для регистрации ЛП в рамках Евразийского экономического союза.

Табл. 1 иллюстрирует объём доклинических исследований оригинального ЛС, которые традиционно проводили в Российской Федерации, и требования ЕАЭС.

Из табл. 1 видно, что требования ЕАЭС к объёму доклинических исследований безопасности оригинальных ЛС несколько отличаются от подходов, принятых в Российской Федерации. Так, Решение ЕЭК № 202 регламентирует проведение токсикокинетических исследований, в определённых случаях предусмотрена оценка фототоксичности. Эти виды исследований не рассматривались в отечественном руководстве по проведению доклинических исследований безопасности ЛС [11]. Решение ЕЭК № 202 не требует изучения алергизирующего действия препарата, вопросы о необходимости исследований иммунотоксичности, токсичности на половозрелых животных и склонности к возникновению лекарственной зависимости определяются в индивидуальном порядке.

Исследования фармакологической безопасности / Pharmacological safety studies

Согласно Решению Коллегии ЕЭК № 202 [9], исследования фармакологической безопасности проводятся в соответствии с руководством по исследованию фармакологической безопасности ЛП для медицинского применения, принимаемым Евразийской экономической комиссией. Руководство по изучению фармакологической безопасности ЕАЭС [12], которое действует с 2020 года, соответствует двум документам ИСН — S7A [13] и S7B [14], рассматривает общие подходы к проведению данного вида исследований, также содержит указания, по доклинической оценке, способности исследуемого вещества вызывать замедление реполяризации желудочков сердца в опытах *in vitro* и *in vivo*.

В соответствии с современной регуляторной классификацией [12] доклинические фармакологические исследования ЛП подразделяются на три категории исследований:

- первичной фармакодинамики — изучение механизма действия и (или) эффектов исследуемого вещества, связанных с его целевой терапевтической мишенью;
- вторичной фармакодинамики — изучение механизма действия и (или) эффектов исследуемого вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью;
- фармакологической безопасности — исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов исследуемого вещества на физиологические функции организма, при его применении в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше.

К доклиническим исследованиям безопасности ЛП относятся, прежде всего, исследования фармакологической безопасности. Если при оценке без-

опасности ЛП учитывается информация о первичных и вторичных фармакодинамических эффектах, её рекомендуется рассматривать совместно с результатами исследований фармакологической безопасности.

Цели исследований фармакологической безопасности [15]:

- Выявление нежелательных фармакодинамических свойств, имеющих отношение к безопасности человека.
- Оценка побочных фармакодинамических эффектов, наблюдаемых в токсикологических и/или клинических исследованиях.
- Изучение механизмов нежелательных фармакодинамических эффектов.

Основная батарея тестов фармакологической безопасности включает изучение влияния препарата на функции жизненно-важных систем организма. Признано, что для оценки влияния препарата на функцию дыхательной системы одного клинического наблюдения, как правило, недостаточно. Поэтому необходимо использовать количественное измерение частоты дыхания и других показателей (дыхательный объём, насыщение гемоглобина кислородом).

Последующие и дополнительные исследования фармакологической безопасности проводят в следующих случаях:

- Препарат принадлежит к определённому химическому классу или фармакотерапевтической группе, для которых известна способность вызывать нежелательные реакции.
- Проблемы, связанные с фармакологической безопасностью, выявлены в ходе клинических исследований, получены из источников фармаконадзора, из экспериментальных исследований препарата или источников литературы.

Исследования токсичности при однократном введении лекарственного препарата / Single-dose toxicity studies

Согласно Приложению № 1 к Решению Совета ЕЭК № 78 [16], исследования токсичности при однократном введении необходимо проводить в соответствии с руководствами Комиссии или при их отсутствии — соответствующими руководствами государств-членов.

Российское руководство по проведению доклинических исследований определяет острую токсичность как токсиметрическую характеристику фармакологического вещества или лекарственного препарата, выражающую его способность вызывать гибель животных при однократном введении или при введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток [11].

Поскольку, как было указано выше, подходы ЕАЭС к доклиническим исследованиям ЛС совпадают со стандартами зарубежных регуляторов, представляет интерес рассмотреть позицию FDA (Food and Drug

administration — Управление по контролю за продуктами и лекарствами) и ЕМА (European Medicines Agency — Европейское медицинское агентство) к проведению исследований острой токсичности/токсичности при однократном введении.

Руководство FDA по изучению острой токсичности — это очень краткий документ, который содержит всего две страницы и, как указано в примечаниях, не является согласованным с позицией ИСН. В документе дано следующее определение понятия «Острая токсичность» — это токсичность, вызываемая фармацевтическим препаратом при его введении в одной или нескольких дозах в течение периода, не превышающего 24 часов [17].

К настоящему времени ЕМА пересмотрело подходы к изучению острой токсичности ЛП. В июне 2008 года Комитет по лекарственным средствам для медицинского применения (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) опубликовал концептуальный документ, в котором было рекомендовано пересмотреть существующее руководство по изучению токсичности при однократном введении/острой токсичности. После дополнительных обсуждений в рамках Рабочей группы по безопасности (Safety Working Party — SWP) CHMP было решено отозвать данное руководство [18]. Это решение главным образом основано на признании того, что результаты, полученные в ходе традиционных исследований токсичности при однократном введении, имеют ограниченную ценность, а информация об острой токсичности может быть получена в ходе других видов токсикологических исследований. Также отмечено, что устранение необходимости в традиционных исследованиях токсичности при однократном введении уменьшит число животных, используемых в доклинических исследованиях безопасности, что будет способствовать выполнению принципов 3R.

Таким образом, в настоящее время основными нормативно-методическими документами, регла-

ментирующими в Европе оценку токсичности при однократном введении ЛП, является Руководство ИСН М3R2 [10] и Руководство по изучению токсичности при введении в повторных дозах (Guideline on repeat dose toxicity) [19]. Поскольку Решение Коллегии ЕЭК № 202 создавалось на основе Руководства ИСН М3(R2), подходы ЕАЭС к исследованиям токсичности при однократном введении лекарственного препарата в настоящее время максимально приближены к позиции ЕМА. Кратко резюмировать современные подходы к изучению токсичности при однократном введении можно следующим образом:

- Специальные (самостоятельные) исследования не являются строго необходимыми.
- Сведения о дозозимитирующей токсичности при краткосрочном введении могут быть получены из токсикологических исследований при повторном введении препарата.
- Летальность не является обязательной конечной точкой.
- Исследования могут быть ограничены только клиническим способом введения и не соответствовать правилам надлежащей лабораторной практики (но только в том случае, если клинический способ введения был изучен в эксперименте при повторном введении в соответствии с надлежащей лабораторной практикой).

В связи с отзывом руководства по изучению острой токсичности, 24 июля 2010 на сайте ЕМА были опубликованы вопросы и ответы агентства о том, как получить информацию об острой токсичности из других источников [20]. Один из вопросов касался отличий исследований «Токсичности при однократном введении» от «Расширенного исследования токсичности при однократном введении». Поскольку в Решении ЕЭК № 202 также используются эти два термина, представляет интерес разъяснение европейским регулятором этих понятий (табл. 2).

Таблица 2

Отличия исследований токсичности при однократном введении лекарственного препарата от «расширенных» исследований токсичности при однократном введении (по материалам [20])

Table 2

Differences between single-dose toxicity studies and “extended” single-dose toxicity studies (based on materials [20])

Токсичность при однократном введении	«Расширенное» исследование токсичности при однократном введении
Термин используется для обозначения традиционного дизайна исследования. Клинические проявления регулярно регистрируют в течение периода наблюдения, по крайней мере, 14 дней после однократного введения высоких доз вещества (вплоть до сублетальных или летальных доз). Вскрытие с макроскопическим наблюдением (и гистологической оценкой макроскопических изменений) проводят у животных, павших в период наблюдения и в конце эксперимента. Дополнительные исследования (например, гематология, биохимия, токсикокинетика, гистология) обычно не включают в дизайн эксперимента.	«Расширенное» исследование токсичности при однократном введении (термин, используемый в руководстве ИСН М3(R2) проводят для получения гематологических, биохимических, макроскопических и гистопатологических данных после однократного введения препарата с дополнительной оценкой через 2 недели для выявления отсроченных токсических эффектов и их обратимости. По сравнению с традиционными исследованиями токсичности при однократном введении токсикологическая информация, полученная в результате расширенного исследования, более информативна. Данный вид исследований сходен с изучением токсичности при повторном введении.

Необходимо дать пояснение о регулировании поисковых клинических исследований. Согласно Руководству ICH M3(R2) [10] и Руководству по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации (Решение ЕЭК № 202) [9], расширенное исследование токсичности при однократном введении служит для обоснования проведения именно поисковых клинических исследований. Под «поисковыми клиническими исследованиями» в Руководстве ЕЭК № 202 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 (иными словами, безопасности) препарата [9].

Важно отметить, что на момент написания статьи проведение клинических исследований в Российской Федерации регулируется в соответствии с национальным законодательством. Поэтому вышеозначенные цели поисковых клинических исследований не соответствуют целям клинических исследований, указанным в ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» [2]. А именно, в соответствии со статьёй 38 клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения проводятся в целях установления безопасности для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами или пациентами, т. е. обязательным является оценка именно безопасности препарата.

Токсичность при повторном (многократном) введении / Repeated administration toxicity

Согласно Решению Совета ЕЭК № 78 [1], продолжительность испытаний токсичности при многократном введении должна соответствовать руководствам Комиссии, а при их отсутствии — соответствующим руководствам государств-членов. В документе также отмечено, что в регистрационном досье предпочтительно приводить информацию, полученную в результате проведения 2 исследований: краткосрочного (продолжительностью 2–4 недели) и долгосрочного.

Подходы ЕАЭС к проведению исследований токсичности при повторном введении содержатся в Решении Коллегии ЕЭК № 202 и в рекомендации № 10, посвящённой доклиническому изучению токсичности при повторном (многократном) введении лекарственных средств [21]. По сравнению с традиционными российскими подходами к изучению токсичности при повторном введении ЛС принципиально новым является требование ЕАЭС оценивать токсикокинетические параметры при проведении эксперимента. Так, рекомендация ЕЭК № 10 [21] содержит указание, согласно которому системная экспозиция исследуемого вещества (лекарственного средства) и (или) его основных метаболитов при высокой дозе должна многократно превышать ожидаемую клиническую

системную экспозицию. В документе также отмечено, что основная цель исследований токсичности при повторном введении состоит в описании токсикологического профиля исследуемого вещества, что наряду с определением потенциальных органов-мишеней, предусматривает определение зависимости «экспозиция — ответ».

Выбор максимальных доз в исследованиях общей токсичности / Selection of maximum doses in general toxicity studies

Решение Коллегии ЕЭК № 202 [9] придаёт большое значение выбору максимальных доз в исследованиях общей токсичности. Согласно данному документу, если в токсикологических исследованиях удаётся охарактеризовать все потенциальные клинически значимые эффекты при введении диапазона доз ЛП ниже, чем его максимальная переносимая доза, то устанавливать максимальную переносимую дозу в каждом таком исследовании не требуется. Изученная доза признаётся достаточной, и дополнительные доклинические исследования не требуются, если достигнут один из критериев:

- Использована максимальная переносимая доза.
- Достигнуто насыщение экспозиции.
- Использована максимально достижимая доза.
- Показано превышение средней экспозиции по сравнению с клинической экспозицией в 50 и более раз (при условии, что установлена линейная зависимость доза — концентрация).

Если не выполнено ни одно из этих условий, необходимо следовать алгоритму по выбору максимальных доз в исследованиях общей токсичности, приведённому в Решении Коллегии ЕЭК № 202, может потребоваться проведение дополнительных исследований.

Если не выполнено ни одно из этих условий, необходимо следовать алгоритму по выбору максимальных доз в исследованиях общей токсичности, приведённому в Решении Коллегии ЕЭК № 202, может потребоваться проведение дополнительных исследований.

Выбор высокой дозы требует соблюдения баланса между необходимостью максимального сохранения спектра потенциальных токсических эффектов и обеспечением выживаемости экспериментальных животных. Ещё одна проблема заключается в том, что в соответствии с Правилами Надлежащей клинической практики ЕАЭС [5], производство исследуемых препаратов, необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики. Данное требование приводит к тому, что разработчики оригинальных препаратов проводят основную часть изучения общетоксического действия с использованием не субстанции, а готовой лекарственной формы, предназначенной для человека, что не позволяет использовать максимальные дозы препарата и выявить органы-мишени и токсические эффекты ЛС. В свою очередь, это чревато возникновением проблем при определении диапазона безопасных доз и определения параметров мониторинга безопасности у человека при проведении клинического исследования.

Токсикокинетические исследования / Toxicokinetic study

В соответствии с современными требованиями токсикокинетические исследования — это необходимый вид исследований при доклиническом изучении безопасности лекарственных средств. В регионах ИЧН токсикокинетические исследования проводят уже давно — руководство ICH S3A «Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies» утверждено в 1994 году [22]. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов» принята 22.12.2020 [23].

«Токсикокинетика» — получение в целях оценки системной экспозиции, фармакокинетических данных в рамках проведения доклинических токсикологических исследований или в специально спланированных вспомогательных исследованиях. Указанные данные используются для интерпретации результатов токсикологических исследований и их значимости для клинической безопасности [23].

Токсикокинетические исследования служат для получения фармакокинетических данных при проведении токсикологических исследований или в специально планируемых исследованиях с целью оценки системной экспозиции действующего вещества, в том числе в дозах токсического диапазона.

Основная цель токсикокинетических исследований — описание системной экспозиции вещества, достигаемой у животных, связи системной экспозиции с вводимой дозой, длительностью токсикологического исследования.

Сведения о кинетике нового терапевтически активного вещества при проведении токсикологического эксперимента необходимы:

- для лучшего понимания полученных результатов (например: подтверждения, что у животных достигалась соответствующая системная экспозиция вводимого вещества и/или его метаболитов);
- для сравнения системной экспозиции у животных с клиническими данными о фармакокинетике препарата у человека при интегральной оценке пользы и риска.

Основная задача исследователя-токсиколога — интерпретация результатов токсикологических исследований, а не изучение фармакокинетических параметров.

Токсикокинетические исследования позволяют:

- подтвердить достижение необходимой системной экспозиции препарата у животных;
- провести информативное сравнение данных, полученных на разных видах животных;
- подтвердить релевантность выбора вида животных (в том числе, схожесть с человеком профиля метаболизма препарата);
- провести интегральную оценку пользы и риска.

В соответствии с Приложением № 6 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств [24] эксперт рассматривает результаты токсикокинетических исследований при оценке результатов изучения токсичности при многократном введении, канцерогенности в долгосрочных исследованиях, репродуктивной токсичности.

Таким образом, при планировании программы доклинических исследований необходимо предусмотреть изучение токсикокинетических параметров, поскольку данный вид исследований является обязательным для оригинальных ЛС.

Исследования местной переносимости / Local tolerance studies

В соответствии с Приложением № 1 к Решению Совета ЕЭК № 78 [16], документы регистрационного досье (в формате общего технического документа) в модуле 4 должны содержать информацию о местной переносимости. Указанная информация отражает изучение и определение местного действия ЛП (активных и вспомогательных веществ) на ткани организма в участках, которые могут контактировать с ЛП в результате его введения при клиническом применении. В регистрационном досье должно быть доказано, что исследование местной переносимости осуществлялось с использованием ЛП, разработанного для применения человеком. Должен быть оценён сенсibilизирующий потенциал химических веществ, применяемых местно (например, наочно, ректально, вагинально), с использованием по меньшей мере, одной тест-системы (исследование на морских свинках или местных лимфатических узлах).

Специальных Российских рекомендаций и рекомендаций ЕАЭС по изучению местной переносимости лекарственных средств в настоящее время нет. Поскольку Решение Совета ЕЭК № 78 предписывает оценивать сенсibilизирующее действие при местном применении лекарственных препаратов, которые являются химическими веществами, представляет интерес рассмотреть позицию ЕМА по данному вопросу. Согласно руководству по изучению местной переносимости медицинских продуктов [25] для препаратов, которые наносятся на кожу или слизистые оболочки (наочные, трансдермальные, ректальные или вагинальные препараты) следует оценить их сенсibilизирующий потенциал. В отсутствие общепринятой стратегии комплексного тестирования *in vitro* оценка сенсibilизирующего потенциала должна проводиться, по крайней мере, в одной одобренной тест-системе *in vivo*, при этом физико-химические свойства соединения должны быть основным обоснованием для выбора метода анализа, например, гидрофильные соединения, соли металлов и металлы предпочтительно тестировать на морской свинке. Однако в руководстве ЕМА не содержится конкретной информации о стратегиях проведения эксперимента.

Для решения данного вопроса отечественным разработчикам рекомендуется следовать рекомендациям, которые содержатся в Руководстве по проведению доклинических исследований [11] или использовать другие валидированные методы.

В соответствии с Решением Коллегии ЕЭК № 202 не требуется проведение самостоятельного исследования местной переносимости лекарственного препарата, если она была оценена в исследованиях общей токсичности при использовании планируемого пути введения.

Исследования генотоксичности / Genotoxicity studies

Решение ЕЭК № 202 содержит краткие рекомендации по проведению исследований генотоксичности лекарственных препаратов. Так, для обоснования проведения всех клинических исследований с однократным введением ЛП достаточно оценить влияние ЛП на генные мутации. Если планируется в клиническом исследовании повторное (многократное) введение 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. В руководстве не разъясняется, что подразумевается под понятием «полный набор (батарея)» исследований на генотоксичность. При переводе Руководства ICH M3(R2) была утрачена ссылка на руководство ICH S2B 1997 года «Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals», в котором был описан «полный набор (батарея)» тестов на генотоксичность. Вопрос о том, что считать «полным набором тестов на генотоксичность» является достаточно сложным. Так, в 2006 году ICH опубликовал концептуальный документ о необходимости пересмотра руководств, посвящённых изучению генотоксичности ЛС [26]. В документе указано, что рекомендации ICH по данному виду исследований были окончательно доработаны в 1995 году (S2A) и 1997 году (S2B). С тех пор появились новые разработки и огромное количество данных по анализу генотоксичности как *in vitro*, так и *in vivo*, которые потенциально могут дополнить или заменить рекомендации, приведённые в первоначальном руководстве. В качестве примеров было указано на микроядерный тест *in vitro* для выявления генотоксичных соединений (кластогенов и анеугенов), кометный тест *in vivo* и др. Как ещё одна серьёзная проблема, возникающая при проведении нормативных исследований генотоксичности, указана высокая частота положительных результатов, особенно в тестах на клетках млекопитающих в опытах *in vitro*, рекомендованных в руководстве S2B (мышинная лимфома и хромосомные aberrации). Регулятор привёл ссылки на данные научной литературы, подтверждающие повышенную чувствительность и недостаточную специфичность обеих моделей тестирования *in vitro* и

указал на необходимость более рационального подхода к условиям тестирования и интерпретации данных о генотоксичности. Этого можно достичь либо путём применения новых методов и/или модификации существующих моделей/подходов, либо — исключения требования о проведении такого исследования.

Целью пересмотра ICH S2A и S2B являлось достижение нескольких целей.

- Во-первых, сокращения количества животных, используемых при рутинном тестировании, путём совершенствования существующих процедур (ограничение количества животных, используемых в качестве положительного контроля) и уточнения порядка проведения последующих исследований в случае получения положительных результатов.

- Во-вторых, более адекватной интерпретации несущественных результатов, чтобы снизить барьеры на ранних этапах разработки лекарств путём улучшения оценки риска канцерогенных эффектов, которые основаны на изменениях в генетическом материале.

- Наконец, обновления и усовершенствования, согласованных на международном уровне стандартов тестирования и интерпретации положительных результатов, особенно экспериментов в условиях *in vitro*, при использовании стандартной батареи тестов на генотоксичность.

Результатом усилий ICH стала разработка и одобрение в 2011 году Руководства ICH S2(R1) [27]. В Российской Федерации существует национальный стандарт 2016 года [28], на основании которого в табл. 3 приведено описание двух вариантов стандартного набора тестов для изучения генотоксичности.

В Решении ЕЭК № 202 также описаны требования к необходимому объёму изучения генотоксичности при проведении поисковых клинических исследований. Поскольку проведение данного вида исследований не регламентируется ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» (см. пояснения к табл. 2) в статье не рассматриваются данные подходы.

В прочих действующих документах ЕАЭС дополнительно обсуждаются некоторые аспекты исследований генотоксичности.

Так, согласно Рекомендации по изучению токсикокинетики [23] при получении отрицательных результатов исследований генотоксичности *in vivo* следует подтвердить системную экспозицию у исследуемых видов животных или охарактеризовать экспозицию в ткани-индикаторе.

При разработке ЛП необходимо учитывать рекомендации Руководства коллегии ЕЭК по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в ЛС и установлению границ потенциального канцерогенного риска [29]. Настоящее Руководство распространяется на:

- а) новые фармацевтические субстанции и новые ЛП, находящиеся на этапе клинической разработки или в процессе регистрации;

Таблица 3

Стандартные наборы тестов для изучения генотоксичности (по материалам [28])

Table 3

The standard test battery for genotoxicity (based on materials [28])

Вариант 1	Вариант 2
1. Генные мутации в бактериях. 2. Цитогенетический тест хромосомных повреждений (метафазный анализ хромосомных aberrаций <i>in vitro</i> или микроядер <i>in vitro</i>) либо анализ генных мутаций в гене тимидинкиназы (Тк) лимфомы мышей <i>in vitro</i> . 3. Тест генотоксичности <i>in vivo</i> , обычно тест на хромосомные поломки на гемопоэтических клетках мышей в виде либо микроядерной пробы, либо анализа на хромосомные aberrации в метафазе.	1. Испытание генных мутаций в бактериях. 2. Оценка генотоксичности <i>in vivo</i> двух разных тканей, обычно микроядерная проба с использованием гемопоэтических клеток грызунов и второй анализ <i>in vivo</i> . Как правило, используется анализ поломки нитей ДНК в печени.
<i>Примечания:</i> несмотря на возможность использования обоих вариантов батареи тестов, конкретные данные об индивидуальном испытуемом веществе могут свидетельствовать о предпочтительности одного из вариантов. Например, если системные концентрации препарата у животных равны, либо ниже ожидаемой клинической концентрации у пациентов, могут использоваться анализы <i>in vitro</i>, вариант 1. С другой стороны, вариант 2, включая испытания в печени, рекомендован в случаях, когда предполагается, что в печени генерируются короткоживущие реактивные метаболиты. <i>Notes:</i> Despite the possibility of using both test battery options, specific data on the individual test substance may indicate the preference of one of the options. For example, if the systemic concentrations of the drug in animals are equal or lower than the expected clinical concentration in patients, <i>in vitro</i> assays may be used, option 1. On the other hand, option 2, including liver tests, is recommended in cases where it is assumed that short-lived reactive metabolites are generated in the liver.	

б) известные фармацевтические субстанции, вводимые в состав лекарственного препарата в процессе его разработки или в пострегистрационный период в следующих случаях:

- изменение синтеза известной фармацевтической субстанции приводит к образованию новых примесей или требует ужесточения критериев приемлемости существующих примесей;
- изменение производственной рецептуры (состава или технологического процесса производства) приводит к образованию новых продуктов деградации или к необходимости ужесточения критериев приемлемости для существующих продуктов деградации;
- изменение показания к применению или режима дозирования лекарственного препарата приводит к существенному изменению допустимого уровня канцерогенного риска.

Необходимо подчеркнуть, что документа ЕАЭС, посвященного проведению исследований генотоксичности ЛС, в настоящее время нет. С одной стороны, такой документ необходим, поскольку Решение ЕЭК предписывает до начала II фазы клинических исследований завершить полный набор (батарею) исследований на генотоксичность, который не описан в документах ЕАЭС. С другой стороны, создание Руководства ЕАЭС на основе простого перевода Руководства ICH S2(R1) от 2011 года представляется не вполне оправданным, поскольку необходимо учитывать опыт отечественных учёных-генотоксикологов и новые методы исследований (например, тест Pig-A) [30].

Таким образом, нормативно-методическая база ЕАЭС, посвящённая исследованиям генотоксичности,

нуждается в существенной доработке. Детально этот вопрос рассмотрен ранее [31].

Исследования канцерогенности / Carcinogenicity studies

В отличие от традиционных подходов, принятых в Российской Федерации, Решение Коллегии ЕЭК № 202 [9] указывает на необходимость при изучении канцерогенности в долгосрочных тестах оценить токсикокинетические параметры ЛП. Также предусмотрена возможность поэтапного проведения долгосрочных исследований канцерогенности, результаты которых необходимы к моменту регистрации препарата.

Согласно Решению ЕЭК № 202 [9] 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). Необходимо отметить, что в Решении ЕЭК № 202 присутствует неточность. Вышеозначенные рекомендации по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей не содержат приложения, посвящённого обсуждению условий, требующих проведения исследований канцерогенности ЛП. Руководство ЕЭК № 202 разработано на основе руководства ICH M3(R2). Согласно документу ICH [10], условия, которые определяют необходимость проведения исследований канцерогенности ЛП, обсуждаются в руководстве ICH S1A (Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals — Руководство о необходимости

проведения исследований канцерогенности фармацевтических препаратов) [32]. К моменту написания статьи на основании руководства ICH S1A не создано документа ЕАЭС.

В Российской Федерации существует национальный стандарт [33], включающий в себя основные нормативные положения следующих документов:

- ICH S1A, 1995 «Guideline on need for carcinogenicity of pharmaceuticals» («Руководство о необходимости исследования канцерогенности фармацевтических препаратов») [32];

- ICH S1B, 1997 «Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals» («Оценка канцерогенности лекарственных средств»);

- ICH S1C(R2), 2008 «Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals» («Выбор доз при проведении исследований канцерогенности лекарственных средств») [34].

Необходимо отметить, что документ ICH S1B в 2022 году был существенно переработан и дополнен и издана новая редакция ICH S1B(R1) [35], поэтому ГОСТ Р 57146-2016 не соответствует современной позиции ICH и его можно считать устаревшим.

Таким образом, нормативная база ЕАЭС, посвящённая исследованиям канцерогенности, нуждается в доработке.

Исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности / Studies of reproductive and ontogenetic toxicity

В Решении № 202 [9] достаточно подробно описаны подходы к изучению репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственных средств.

Документ предусматривает возможность поэтапного проведения исследований в зависимости от стадии клинической разработки препарата. Так, мужчины могут участвовать в клинических исследованиях I и II фаз до завершения исследований фертильности у самцов. При этом обязательна оценка репродуктивной системы самцов и самок по результатам стандартного гистопатологического исследования яичек и яичников в исследованиях токсичности с повторным (многократным) введением ЛП (как правило, у грызунов) не менее 2-недельной продолжительности. До начала крупномасштабных или длительных КИ (например, III фазы) необходимо завершить исследования фертильности у самцов.

После вступления в силу руководства ICH M3(R2) европейскому регулятору были заданы вопросы, касающиеся особенностей проведения исследований репродуктивной токсичности препаратов, предназначенных для применения только у мужчин [36]. Из ответов следует, что руководство ICH M3(R2) не содержит рекомендаций по проведению доклинических исследований препаратов, предназначенных только для мужчин, на эмбриофетальное развитие. Данный вопрос следует рассматривать в каждом конкретном

случае. Также указано, что при разработке подобных препаратов, общепринятой практикой является использование средств контрацепции мужчинами-участниками клинических исследований до тех пор, пока не будет определён потенциальный риск для репродуктивной системы и эмбрио-фетального развития.

Женщины с несохранённым детородным потенциалом могут быть включены в клинические исследования без проведения исследований репродуктивной токсичности (при условии, что при изучении общетоксического действия при повторном введении оценивали влияние препарата на репродуктивную систему самок) [9]. Для участия в клиническом исследовании женщин с сохранённым детородным потенциалом необходимо описать и минимизировать риск непреднамеренного воздействия на эмбрион или плод. Оценить риск препарата позволяет проведение исследований репродуктивной токсичности, ограничить риск — принятие мер по предотвращению наступления беременности. Также рассмотрены особые случаи, позволяющие включать в клинические исследования данную популяцию пациентов. Одним из условий участия до 150 пациентов в исследовании, предусматривающем применения препарата в течение периода до 3 месяцев, является проведение предварительного исследования эмбриофетального развития при введении препарата в «достаточных дозах» на двух видах животных (не менее 6 самок) [9]. Понятие «достаточности» использованных в доклинических исследованиях доз в Решении ЕЭК № 202 не расширяется.

ICH был задан вопрос, как обосновать, что исследования влияния препарата на эмбриофетальное развитие были проведены с использованием «достаточных доз». Регулятор ответил [36], что при выборе «достаточной дозы» следует использовать критерии выбора дозы, которые изложены в руководстве ICH S5(R2) от 2020 года [37]. В этом документе подробно описаны подходы к выбору дозы, в том числе на основании результатов токсикокинетических исследований, которые являются обязательными при изучении репродуктивной токсичности (см. раздел статьи, посвящённый исследованиям токсикокинетики).

Необходимо отметить, что в отечественном Руководстве по проведению доклинических исследований ЛС изложены краткие рекомендации по выбору дозы при проведении исследований репродуктивной токсичности без акцента на изучение токсикокинетики [11].

Для участия в клинических исследованиях беременных женщин необходимо провести исследование репродуктивной токсичности в полном объёме, изучить генотоксичность с использованием стандартного набора тестов (обсуждение данного понятия см. выше) и оценить имеющиеся данные о безопасности применения препарата у человека [9].

Отдельного документа ЕАЭС, посвящённого проведению исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности ЛС в настоящее время нет.

Поскольку Решение № 202 не охватывает все аспекты исследований репродуктивной токсичности, представляется целесообразным разработать самостоятельный документ ЕАЭС, посвящённый данному вопросу.

Исследования иммуотоксичности / Immunotoxicity studies

Согласно рекомендациям руководства ЕЭК № 202 [9], необходимость проведения доклинических исследований иммуотоксичности определяется в индивидуальном порядке. Для всех новых препаратов при проведении стандартных токсикологических исследований необходимо выявлять иммуноопосредованные сигналы. Если необходимы дополнительные исследования на иммуотоксичность, их следует провести до начала III фазы клинических исследований. На основе полученных результатов и анализа значимости доказательств оценивают иммуотоксический потенциал препарата.

Необходимо отметить, что руководства ЕАЭС по проведению исследований иммуотоксичности нет, в то время как руководство ICH M3(R2), на основании которого разработано Руководство ЕЭК № 202, прямо ссылается на документ ICH S8 по изучению иммуотоксичности лекарственных препаратов [38]. В документе ICH S8 описаны иммуноопосредованные сигналы, которые выявляют при проведении стандартных токсикологических исследований, приведены факторы, которые следует учитывать при анализе весомости доказательств (weight of evidence) при оценке риска потенциальной иммуотоксичности, а также даны примеры дополнительных исследований. Согласно руководству ICH S8, ответственностью заявителя является предоставление в регистрационном досье на лекарственный препарат обзора на основании анализа весомости доказательств (weight of evidence review). Цель этого обзора — подробный анализ всех ключевых факторов для оценки риска развития иммуотоксических реакций у человека. Если дополнительные исследования иммуотоксичности не проводили, заявитель обязан предоставить обоснование нецелесообразности их проведения.

Таким образом, для выполнения требований Решения ЕЭК № 202 [9] необходимо создание документа, посвящённого оценке иммуотоксичности новых лекарственных средств.

Исследования фотобезопасности / Photo safety research

В соответствии с решением ЕЭК № 202 [9] необходимость проведения доклинических исследований в целях оценки фототоксичности определяется в индивидуальном порядке. Документ содержит определённую информацию о сроках проведения изучения фотобезопасности в зависимости от стадии клинической разработки. Рекомендовано проведение

аналитической оценки потенциальной фототоксичности и, при необходимости, её экспериментальное изучение до включения в клинические исследования большого количества субъектов (т. е. до начала фазы III). Согласно Решению Совета ЕЭК № 78 оценка фототоксичности необходима при проведении экспертизы лекарственного средства с целью его регистрации [1]. Европейские регуляторы требуют провести оценку потенциальной фотосенсибилизации кожных и трансдермальных ЛС [39].

Необходимо отметить, что Решение Коллегии ЕЭК № 202 не содержит конкретной информации о стратегиях проведения доклинических исследований фотобезопасности [9]. В Российской Федерации также нет научно-методических рекомендаций по доклиническому изучению фототоксичности ЛС. Исключение составляет межгосударственный стандарт, описывающий тест *in vitro* для оценки фототоксичности химической продукции [40]. В регионах ICH с 2013 года существует руководство ICH S10 по оценке фотобезопасности ЛП [41], которое разъясняет, в каких случаях необходимо проведение данного вида исследований и указаны возможные стратегии их проведения. В руководстве ICH S10 подчёркивается, что оно должно рассматриваться в сочетании с руководством ICH M3(R2). Таким образом, для полноценной доклинической оценки безопасности ЛС насущной потребностью является создание руководства ЕАЭС, посвящённого оценке фототоксичности ЛП.

Доклиническая оценка развития лекарственной зависимости / Preclinical assessment of drug dependence development

В соответствии с Решением ЕЭК № 202 необходимость проведения доклинических исследований развития лекарственной зависимости определяется в индивидуальном порядке. Для препаратов, действующих на центральную нервную систему, оценка риска развития лекарственной зависимости является обязательной вне зависимости от показаний к применению. При планировании исследований, включающих в себя оценку возникновения лекарственной зависимости, разрешается использовать руководства государств-членов ЕАЭС [9]. В Российской Федерации методические рекомендации по доклиническому изучению аддиктивного потенциала лекарственных средств изложены в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11]. Руководства ICH, посвящённого доклинической оценке риска развития лекарственной зависимости, нет. Доступно руководство CHMP от 2006 года [42], рекомендации которого можно использовать наряду с отечественным научно-методическим документом при разработке программы доклинических исследований лекарственной зависимости.

Выводы и рекомендации / Conclusions and recommendations

В настоящее время обращение ЛС осуществляется в соответствии с правилами регистрации и экспертизы Евразийского экономического союза. Однако отдельные процедуры, например, экспертиза с целью получения разрешения на проведение клинического исследования, осуществляются в Российской Федерации в соответствии с национальным законодательством.

Документом ЕАЭС, устанавливающим единый порядок проведения доклинических исследований, является Решение Коллегии ЕЭК № 202, которое включает «Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Решения ЕЭК входят в право ЕАЭС и подлежат непосредственному применению на территориях государств-членов.

Анализ Решения Коллегии ЕЭК № 202 выявил следующее.

1. В Российской Федерации недостаточно урегулировано проведение поисковых клинических исследований ЛС, которые фигурируют в Решении № 202. Это связано с тем, что данный вид клинических исследований не предусматривает проведение оценки терапевтической эффективности и клинической переносимости ЛП, что не соответствует целям клинических исследований в соответствии со статьёй 38 ФЗ 61 «Об обращении лекарственных средств». Согласно ФЗ 61 клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения проводятся в целях установления безопасности для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами или пациентами, т. е. обязательным является оценка безопасности препарата. Урегулирование данного вопроса возможно при соответствующем изменении действующего законодательства.

2. При доклиническом изучении безопасности ЛС необходимо проведение токсикокинетических исследований. В соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств эксперт рассматривает результаты токсикокинетических исследований при оценке результатов изучения токсичности при многократном введении, канцерогенности в долгосрочных исследованиях, репродуктивной токсичности. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов» принята 22.12.2020. При планировании программы доклинических исследований разработчикам ЛС необходимо предусмотреть изучения токсикокинетических параметров и внесение данной информации в досье на препарат.

3. Решение ЕЭК № 202 содержит указания о необходимости проведения полного набора (батареи)

тестов по изучению генотоксичности. Однако в руководстве не разъясняется, что подразумевается под понятием «полный набор (батарея)» исследований на генотоксичность. Проведённый анализ показал, что при подготовке документа (переводе Руководства ICH M3R2) была утрачена ссылка на руководство ICH S2B 1997 года «Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals», в котором содержалось описание «полного набора (батареи)» тестов на генотоксичность. Необходимо пояснить, что вопрос о том, что считать «полным набором тестов на генотоксичность» является достаточно сложным и дискуссионным. В этой связи представляется целесообразным разработать рекомендации ЕАЭС по изучению генотоксичности ЛП с учётом современных достижений генотоксикологии. Также необходимо изменить название раздела X Решения № 202 («Клинические исследования генотоксичности лекарственного препарата» заменить на «Исследования генотоксичности лекарственного препарата»).

4. В Решении ЕЭК № 202 присутствует неточность в разделе, посвящённом изучению канцерогенности лекарственных препаратов — неверно указан документ, в котором описаны условия, требующие обязательного исследования канцерогенного потенциала ЛП. Дана ссылка на приложение к Руководству по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в ЛС и установлению границ потенциального канцерогенного риска, которое не содержит этого приложения. Проведённый анализ показал, что при подготовке Решения № 202 (переводе Руководства ICH M3(R2)) была утрачена ссылка на руководство ICH S1B, посвящённое исследованиям канцерогенности ЛП. Представляется целесообразным внести соответствующее исправление в Решение № 202 и разработать руководство ЕАЭС по изучению канцерогенности на основании документа ICH S1B(R1) от 2022 года с учётом современных тенденций к проведению данного вида исследований.

5. Поскольку Решение № 202 не охватывает все аспекты исследований репродуктивной токсичности, представляется целесообразным разработать самостоятельный документ ЕАЭС, посвящённый данному вопросу с учётом рекомендаций ICH, изложенных в руководстве S5(R3) от 2020 года и современных тенденций к проведению данного вида исследований.

6. В связи с тем, что в соответствии с рекомендациями Решения № 202 необходимость проведения доклинических исследований иммунотоксичности определяется в индивидуальном порядке, необходим нормативный документ ЕАЭС, регламентирующий проведение данного вида исследований. Тем более, что руководство ICH M3(R2) прямо ссылается на документ ICH S8 по изучению иммунотоксичности ЛС. Именно в этом документе описаны иммунопосредованные сигналы, которые необходимо учитывать при проведении стандартных токсикологических иссле-

дований, приведены факторы, на основании которых проводят анализ весомости доказательств (WoE) при оценке риска потенциальной иммунотоксичности, а также даны примеры дополнительных исследований. Ответственностью заявителя является предоставление в регистрационном досье на ЛП обзора по иммунотоксичности.

7. Согласно Решению Совета ЕЭК № 78 при проведении экспертизы лекарственного средства с целью его регистрации необходима оценка фототоксичности. Решение Коллегии ЕЭК № 202 не содержит конкретной информации о стратегиях проведения

доклинических исследований фотобезопасности. В Российской Федерации также нет научно-методических рекомендаций по доклиническому изучению фототоксичности ЛС. В регионах ИСН с 2013 года существует руководство, которое разъясняет, в каких случаях необходимо проведение исследований фотобезопасности и указаны возможные стратегии их проведения. Для полноценной доклинической оценки безопасности ЛС насущной потребностью является создание руководства ЕАЭС, посвященного оценке фототоксичности ЛП, учитывающее международный опыт по проведению данного вида исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' participation

The authors declare no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Енгальчева Галина Нинелевна — к. б. н. ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку

e-mail: engalycheva@expmed.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Galina N. Engalycheva — PhD, Cand. Sci. (Biol.), FSBI "SCEEMP" MOH Russia, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: engalycheva@expmed.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Сюбаев Рашид Даутович — д. м. н., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Российской Федерации

e-mail: subaev@expmed.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Rashid D. Syubaev — PhD, Dr. Sci. (Med.), FSBI "SCEEMP" MOH Russia, Moscow, Russian Federation

e-mail: subaev@expmed.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Дурнев Андрей Дмитриевич — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом лекарственной токсикологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация

e-mail: durnev_ad@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0912-7684>

РИНЦ SPIN-код: 8426-0380

Andrei D. Durnev — PhD, Dr. Sci. (Med.), professor, corresponding member RAS, Head of the department of drug toxicology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation

e-mail: durnev_ad@academpharm.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0912-7684>

RSCI SPIN code: 8426-0380

Список литературы / References

1. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Reshenie Soveta EEK ot 03.11.2016 N 78 «O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/?ysclid=m7permjhzg600081579. Ссылка активна на 16.08.2023.
2. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 N 61-F3. «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/?ysclid=m7petqdd2n494366829. Ссылка активна на 16.08.2023.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 августа 2017 г. N 558н «Об утверждении Правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и особенности экспертизы» отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения (референтных лекарственных препаратов, воспроизведенных лекарственных препаратов, биологических лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов), гомеопатических лекарственных препаратов, лекарственных растительных препаратов, комбинаций лекарственных препаратов), форм заключений комиссии экспертов». [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 24 avgusta 2017 g. N 558n «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya i osobennosti ekspertizy» otel'nykh vidov lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya (referentnykh lekarstvennykh preparatov, vosproizvedennykh lekarstvennykh preparatov, biologicheskikh lekarstvennykh preparatov, bioanalogovykh (biopodobnykh) lekarstvennykh preparatov (bioanalogov), gomeopaticheskikh lekarstvennykh preparatov, lekarstvennykh rastitel'nykh preparatov, kombinatsii lekarstvennykh preparatov), form zaklyuchenii komissii ekspertov». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_285813/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdadf518/?ysclid=m7peukydwr503100487. Ссылка активна на 16.08.2023.
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств». [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 N 81 «Ob utverzhdenii Pravil nadležashchei laboratornoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207468/858be1253d34b776a78f793ba872443d0d58a4c8/?ysclid=m7pevg4ag4218474202. Ссылка активна на 16.08.2023.
5. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 N 79 «Ob utverzhdenii Pravil nadležashchei klinicheskoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207651/?ysclid=m7pew9tfvp782539343. Ссылка активна на 16.08.2023.
6. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 N 89 «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207925/f8a9c8bf64d706d09eb016a900a33759fc93eaa9/?ysclid=m7peycebof124791063. Ссылка активна на 16.08.2023.
7. «Договор о Евразийском экономическом союзе» (Подписан в г. Астане 29.05.2014) (ред. от 25.05.2023) (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.06.2024). [«Dogovor o Evraziiskom ekonomicheskom soyuze» (Podpisan v g. Astane 29.05.2014) (red. ot 25.05.2023) (s izm. i dop., vstup. v silu s 24.06.2024). (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_163855/?ysclid=m7pfaytdf750058162. Ссылка активна на 16.08.2023.
8. «Договор о Евразийском экономическом союзе» (Подписан в г. Астане 29.05.2014) (ред. от 25.05.2023) (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.06.2024), Приложение №1. [«Dogovor o Evraziiskom ekonomicheskom soyuze» (Podpisan v g. Astane 29.05.2014) (red. ot 25.05.2023) (s izm. i dop., vstup. v silu s 24.06.2024), Prilozhenie №1. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_163855/8e3543f8dc9861d6acfa6a0c6678b972da1d07d0. Ссылка активна на 16.08.2023.
9. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 N 202 (ред. от 11.10.2022) «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». [Reshenie Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 26.11.2019 N 202 (red. ot 11.10.2022) «Ob utverzhdenii Rukovodstva po doklinicheskim issledovaniyam bezopasnosti v tselyakh provedeniya klinicheskikh issledovaniy i registratsii lekarstvennykh preparatov». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_339011/?ysclid=m7pfibzhv1386279121. Ссылка активна на 16.08.2023.
10. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2) - current step 4 version dated 11 june 2009. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf. Accessed August 16, 2023.
11. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. Moscow: Grif i K, 2012. (In Russ.)].
12. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 N 18 "О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения". [Rekomendatsiya Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 27.10.2020 N 18 "O Rukovodstve po issledovaniyu farmakologicheskoi bezopasnosti lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya". (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366430/?ysclid=m7pfory0by303387178. Ссылка активна на 16.08.2023.
13. ICH S7A Guideline: «Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals». 2000. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S7A_Guideline.pdf. Accessed August 16, 2023.
14. ICH S7B «The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals». 2005. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S7B_Guideline.pdf. Accessed August 16, 2023.
15. M. Hashimoto «Guideline on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (S7A)» ICH Training Library: S7A Step 4 Presentation, developed in November 2000. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S7A_Step4_Presentation.pdf. Accessed August 16, 2023.
16. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 29.05.2024) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение N 1 «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)». [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 N 78 (red. ot 29.05.2024) «O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya». Prilozhenie N 1 «Trebovaniya k dokumentam registratsionnogo dos'e (v formate obshchego tekhnicheskogo dokumenta)». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/83f4280af5e62662114c8830bb17a7a6f95549c1. Ссылка активна на 16.08.2023.
17. Guidance for industry «Single dose acute toxicity testing for pharmaceuticals» Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 1996. Available at: <https://www.fda.gov/media/72288/download>. Accessed August 16, 2023.
18. EMA Scientific guideline: Questions and answers on the withdrawal of the 'note for guidance on single dose toxicity'. 19.07.2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-withdrawal-note-guidance-single-dose-toxicity_en.pdf. Accessed August 16, 2023.
19. EMA CPMP/SWP/1042/99 Rev 1: «Guideline on repeat dose toxicity», 2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-repeated-dose-toxicity-revision-1_en.pdf. Accessed August 16, 2023.
20. Questions and answers on the withdrawal of the 'Note for guidance on single dose toxicity' Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 24 June 2010 EMA/CHMP/SWP/81714/2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-withdrawal-note-guidance-single-dose-toxicity_en.pdf. Accessed August 16, 2023.
21. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 N 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения». [Rekomendatsiya Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 21.05.2020 N 10 «O Rukovodstve po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy toksichnosti pri povtornom (mnogokratnom) vvedenii

deistvuyushchikh veshchestv lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya». In Russ.]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_353508/?ysclid=m7pgshmppe48582519. Accessed August 16, 2023.

22. ICH S3A «Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies, 1994. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S3A_Guideline.pdf. Accessed August 16, 2023.

23. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2020 № 33 «О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов». [Rekomendatsiya Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 22.12.2020 N 33 «O Rukovodstve po izucheniyu toksikokinetiki i otsenke sistemnogo vozdeistviya v toksikologicheskikh issledovaniyakh lekarstvennykh preparatov». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372519/?ysclid=m7pglb95ej999344108. Ссылка активна на 16.08.2023.

24. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 29.05.2024) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение N 6 «Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований». [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 N 78 (red. ot 29.05.2024) «O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya». Prilozhenie N 6 «Forma ekspertnogo otcheta po otsenke rezul'tatov doklinicheskikh (neklinicheskikh) issledovaniy». In Russ.]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207379/5655f7dfa255dddb5767ab4ed70fe0a9402637a1/. Ссылка активна на 16.08.2023.

25. «Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products». EMA/CHMP/SWP/2145/2000, 22 October 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf. Accessed August 16, 2023.

26. Final Concept Paper S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use (Revision of the ICH S2 Guidelines: “Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals” (S2A) and “Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals” (S2B) 20 September 2006. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S2_R1_Concept_Paper.pdf. Accessed August 16, 2023.

27. ICH S2(R1) «Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use», 2011. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/S2%28R1%29%20Guideline.pdf>. Accessed August 16, 2023.

28. ГОСТ Р 57130-2016. Национальный стандарт Российской Федерации. «Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных» (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 10.10.2016 № 1345-ст). [GOST R 57130-2016. Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii. «Lekarstvennye sredstva dlya meditsinskogo primeneniya. Issledovanie genotoksichnosti i interpretatsiya poluchennykh dannykh» (utv. i vveden v deistvie Prikazom Rosstandarta ot 10.10.2016 N 1345-st). (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=OTN&n=23065&ysclid=m7pimndgb9331705566#FSxR9eUmiNEjHlx71>. Ссылка активна на 16.08.2023.

29. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 N 23 «О Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска». [Rekomendatsiya Kollegii Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 06.08.2019 N 23 «O Rukovodstve po otsenke i kontrolyu DNK-reaktivnykh (mutagennykh) primesei v lekarstvennykh sredstvakh i ustanovleniyu granits potentsial'nogo kantserogennoogo riska». (In Russ.)]. Доступно по: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_331479/?ysclid=m7pj2mdxky93800378. Ссылка активна на 16.08.2023.

30. OECD (2022), Test No. 470: Mammalian Erythrocyte Pig-a Gene Mutation Assay, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. doi: 10.1787/4faea90e-en.

31. Дурнев А.Д., Жанатаев А.К. Актуальные аспекты генетической токсикологии лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(1):90-109. [Durnev AD, Zhanataev AK. Relevant aspects of drug genetic toxicology. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(1):90-109. (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-1-90-109.

32. ICH S1A Guideline: Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; 1995. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>. Accessed August 16, 2023.

33. «ГОСТ Р 57146-2016. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ» (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 11.10.2016 № 1369-ст). [«GOST R 57146-2016. Natsional'nyi standart Rossiiskoi Federatsii. Lekarstvennye sredstva dlya meditsinskogo primeneniya. Izuchenie kantserogennosti lekarstvennykh sredstv i vspomogatel'nykh veshchestv» (utv. i vveden v deistvie Prikazom Rosstandarta ot 11.10.2016 N 1369-st). (In Russ.)]. doi: 10.30895/1991-2919-2022-12-1-90-109.

34. ICH S1C(R2) Guideline: «Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals». Revised on 11 March 2008. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/S1C%28R2%29%20Guideline.pdf>. Accessed August 16, 2023.

35. ICH S1B(R1) Guideline: «Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», 2022. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S1B-R1_FinalGuideline_2022_0719.pdf. Accessed August 16, 2023.

36. M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals Questions & Answers (R2), 2012. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Q%26As_R2_Q%26As_0.pdf. Accessed August 16, 2023.

37. ICH S5(R2) Guideline: Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals S5(R3), 2020. Final version Adopted on 18 February 2020. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S5-R3_Step4_Guideline_2020_0218_1.pdf. Accessed August 16, 2023.

38. ICH S8 Guideline: «Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals», 2005. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S8_Guideline_0.pdf. Accessed August 16, 2023.

39. EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1, Corr. 1: «Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products». 22 October 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-local-tolerance-testing-medicinal-products_en.pdf. Accessed August 16, 2023.

40. «ГОСТ 32372-2013. Межгосударственный стандарт. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. In vitro 3T3 NRU тест на фототоксичность» (введен в действие Приказом Росстандарта от 22.11.2013 № 773-ст). [«GOST 32372-2013. Mezghosudarstvennyi standart. Metody ispytaniya po vozdeistviyu khimicheskoi produktsii na organizm cheloveka. In vitro 3T3 NRU test na fototoksichnost'» (vveden v deistvie Prikazom Rosstandarta ot 22.11.2013 N 773-st). (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.consultant.ru/>. Ссылка активна на 16.08.2023.

41. ICH S10 Guideline: «Photosafety evaluation of pharmaceuticals», 2013. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/S10_Guideline.pdf. Accessed August 16, 2023.

42. EMA/CHMP/SWP/94227/2004: Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products. Adoption by CHMP march 2006. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-investigation-dependence-potential-medicinal-products_en.pdf. Accessed August 16, 2023.