

**ФГБУ «Научный центр экспертизы средств  
медицинского применения» Минздрава России**



## **СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОБЪЕМУ И КАЧЕСТВУ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Общие принципы планирования, проведения  
доклинических исследований различных групп  
лекарственных препаратов и оценки их  
результатов

**Енгальчева Г.Н.**

*10 июня 2014*

# Нормативная и методическая база

- Федеральный закон РФ «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ (12.04.10)
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (02.12.09)
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (ФГБУ «НЦЭСМП», 2012)
- Руководство по экспертизе лекарственных средств (ФГБУ «НЦЭСМП», 2013)
- Руководства ICH, EMA, FDA, OECD



# Определения

## Доклинические исследование проводятся

- «... путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства»
- «...в соответствии с правилами лабораторной практики»
- «...по утвержденному разработчиком лекарственного средства плану с ведением протокола этого исследования и составлением отчета, в котором содержатся результаты этого исследования и заключение о возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата»

*ст. 11 ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»*





# Общие принципы доклинической разработки

Существенные различия в подходах к доклиническому изучению обусловлены:

- природой и свойствами препарата
- степенью его инновационности
- стадией клинической разработки
- условиями применения



# Экспертное заключение об исследованиях фармакологических свойств лекарственного препарата

основано на оценке объема исследований

- основных фармакодинамических (иммунологические) эффектов
- фармакологических эффектов, несвязанных с заявленным показанием
- влияния на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему,
- дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт;
- фармакодинамического взаимодействия



# Фармакокинетические и токсикокинетические исследования

До начала КИ необходимо оценить:

- Системную экспозицию при изучении токсичности при многократном введении

К III фазе КИ необходимо получить:

- Результаты изучения фармакокинетики у животных (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение)
- Оценку потенциальных лекарственных взаимодействий

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*



# Оптимизация проведения доклинических исследований безопасности (M3R2)

При планировании исследований необходимо:

- Следовать принципу 3R:  
*reduce/refine/replace* - сокращение/улучшение/замена
- Обеспечить рациональное использование
  - Лабораторных животных
  - Других ресурсов
- Использовать альтернативные методы *in vitro*
- Обеспечить безопасную, этичную разработку и внедрение новых лекарственных препаратов



# Оригинальные препараты

## Современные стандарты доклинических исследований безопасности

- фармакологическая безопасность
- общетоксическое действие
- местная переносимость
- генотоксичность
- канцерогенность
- репродуктивная токсичность
- иммунотоксичность
- фотобезопасность
- лекарственная зависимость
- прочие



*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*



# Фармакологические исследования безопасности

До начала клинических исследований необходимо оценить влияние препарата на функцию

- Сердечно-сосудистой системы
- Дыхательной системы
- Центральной нервной системы

*На более поздних стадиях клинической разработки проводят дополнительные исследования (при необходимости)*

*Исследования *in vivo* рекомендуется проводить при изучении общетоксического действия препарата*

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH S7A; ICH M3R2*

# Исследования острой токсичности

- Сведения о дозолимитирующей токсичности могут быть получены при выборе доз для изучения хронической токсичности
- Предельная доза при исследовании острой токсичности 1000 мг/кг/сутки
  - если доза для человека не превышает 1 г/сутки
  - имеется десятикратное превышение предполагаемой клинической экспозиции
- Информация о дозолимитирующих токсических дозах должна быть получена до проведения III фазы КИ

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*

# Продолжительность введения препарата для проведения клинических исследований

| Длительность клинических исследований | Длительность исследований токсичности |            |           |            |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------|-----------|------------|
|                                       | Фаза I/II                             |            | Фаза III  |            |
|                                       | Грызуны                               | Негрызуны  | Грызуны   | Негрызуны  |
| До 2 недель                           | 2 недели                              | 2 недели   | 1 месяц   | 1 месяц    |
| До 1 месяца                           | 1 месяц                               | 1 месяца   | 3 месяца  | 3 месяца   |
| До 3 месяцев                          | 3 месяца                              | 3 месяца   | 3 месяца  | 3 месяца   |
| До 6 месяцев                          | 6 месяцев                             | 6 месяцев* | 6 месяцев | 6 месяцев* |
| Более 6 месяцев                       | 6 месяцев                             | 6 месяцев* | 6 месяцев | 6 месяцев* |

\*) Может потребоваться более длительное введение препаратов

# Продолжительность введения препарата для государственной регистрации

| Продолжительность применения | Грызуны   | Негрызуны  |
|------------------------------|-----------|------------|
| До 2 недель                  | 1 месяц   | 1 месяц    |
| От 2 недель до 1 месяца      | 3 месяца  | 3 месяца   |
| От 1 месяца до 3 месяцев     | 6 месяцев | 6 месяцев  |
| Более 3 месяцев              | 6 месяцев | 9 месяцев* |

\*) Может потребоваться более длительное введение препаратов



# Исследования местной переносимости

- Изучается в рамках исследования общетоксического действия
- Способ введения должен соответствовать клиническому
- Для парентеральных лекарственных препаратов может потребоваться изучение местной переносимости в непредусмотренных местах инъекций (паравенозно для в/в способа введения)



*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*

# Исследования генотоксичности

## I фаза КИ:

- Однократное введение – тест на генные мутации
- Повторное введение – тест на генные мутации и хромосомные повреждения у млекопитающих

## II фаза КИ:

- Полный набор тестов на генотоксичность

# Исследования канцерогенности

- Результаты завершенных исследований могут быть предоставлены к моменту регистрации
- При наличии веских оснований, указывающих на канцерогенный риск: результаты необходимы до начала КИ
- Длительная продолжительность КИ не является достаточной причиной для проведения исследований канцерогенности
- Для препаратов, предназначенных для лечения серьезных заболеваний, допускается проведение исследования после регистрации

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*



# Исследования репродуктивной токсичности

Объем исследований зависит от популяции пациентов, которые участвуют в исследовании

- Мужчины
- Женщины с несохраненной репродуктивной функцией
- Женщины с сохраненной репродуктивной функцией

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, т.1, 2013;*

*ICH M3R2*







# Препараты, предназначенные для применения у детей

Для решения вопроса о возможности проведения клинических исследований препарата у детей необходимо оценить:

- токсичность при многократном введении на половозрелых животных
- фармакологическую безопасность
- генотоксичность (стандартные исследования)
- влияние на рост и развитие потомства
- информацию о безопасности из исследований с участием взрослых пациентах

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*



# Исследование фототоксичности

Необходимость проведения исследований определяется:

- Фотохимическими свойствами
- Информацией о фототоксическом потенциале химически сходных соединений
- Распределением препарата в тканях
- Клиническими или доклиническими проявлениями, указывающими на фототоксичность

*Доклиническая оценка фототоксического потенциала должна быть получена до начала III фазы КИ*

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*

# Оценка риска развития лекарственной зависимости

Обязательна для препаратов, влияющих на ЦНС

- Необходима для:
  - обоснования дизайна КИ
  - Определения категории препарата
  - Составления инструкции
- Доклинические сведения о потенциале развития зависимости должны быть получены до первого применения препарата у человека

*Руководство по экспертизе лекарственных средств, НЦЭСМП, 2013;*

*ICH M3R2*

## В начале клинической разработки

- доклинические исследования могут носить ограниченный характер

НО:

- должны быть достаточными для описания потенциальных нежелательных явлений, которые могут возникнуть при проведении клинических исследований

**Благодарю за внимание**