



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

**ФДМО**  
ФАРММЕДОБРАЩЕНИЕ

# Экспертные подходы к оценке результатов доклинических фармакологических исследований безопасности лекарственных средств

Енгальчева Г.Н. - главный эксперт

Сюбаев Р.Д. - заместитель начальника управления

Горячев Д.В. - директор Центра экспертизы и контроля  
ГЛС ФГБУ «НЦЭСМП» МЗРФ

22 мая 2019.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



- Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (S7A), 2000
- Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (S7B), 2005
- Доклинические фармакологические исследования безопасности - ГОСТ 56700-2015 (дата введения 2016-07-01)
- Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов/  
Доклиническая оценка способности лекарственных препаратов замедлять реполяризацию желудочков (удлинять интервал QT) - Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М.: Гриф и К, 2013, глава 2
- Проект Руководства по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения



Фармакологические исследования можно разделить на три категории: первичные фармакодинамические исследования, вторичные фармакодинамические исследования и исследования фармакологической безопасности.

Pharmacology studies can be divided into three categories: primary pharmacodynamic, secondary pharmacodynamic and safety pharmacology studies (Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals – ICH S7a)



Исследования первичной фармакодинамики - изучение механизма действия и (или) эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени.

Вторичные фармакодинамические исследования (в некоторых случаях называемые частью исследований общей фармакологии) - изучение механизма действия и (или) эффектов вещества, не связанные с его целевой терапевтической мишенью.

Studies on the mode of action and/or effects of a substance in relation to its desired therapeutic target are primary pharmacodynamic studies.

Studies on the mode of action and/or effects of a substance not related to its desired therapeutic target are secondary pharmacodynamic studies (these have sometimes been referred to as part of general pharmacology studies)



## **Фармакологическая безопасность**

Исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов фармацевтической субстанции со стороны физиологических функций в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше.

Safety pharmacology studies are defined as those studies that investigate the potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure in the therapeutic range and above.



- выявление нежелательных фармакодинамических эффектов, которые могут иметь значение для безопасного применения препарата при проведении клинических исследований
- оценка неблагоприятных эффектов, выявленных в токсикологических или клинических исследованиях
- изучение механизма неблагоприятных эффектов (наблюдавшихся и/или подозреваемых)



## Центральная нервная система

- Тест Ирвина / FOB (мелкие грызуны)

## Сердечно-сосудистая система

- Исследования *in vitro* / *ex vivo* (включая оценку реполяризации и проводимости)
  - Ионные каналы сердца;
  - изолированные препараты сердца
- Исследования *in vivo* (анестезированные/находящиеся в сознании грызуны или негрызуны)
  - ЭКГ в нескольких отведениях;
  - телеметрия

## Дыхательная система

- Плетизмография (крысы) / телеметрия (в т.ч. крупные животные)



- Если препарат принадлежит к определенному химическому классу или фармакотерапевтической группе, для которых известна способность вызывать нежелательные реакции
- При наличии сведений, имеющих значение для безопасности применения препарата у человека, полученных:
  - из базового фармакологического исследования
  - при проведении клинических исследований
  - из источников фармаконадзора
  - из литературных источников
  - прочее





- НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ
- ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ ПУТЕМ
- РАЗРЕШЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
  - *выявлены нежелательные эффекты*
  - *новая популяция пациентов*
  - *новый путь введения*
  - *прочее*

**Основная батарея тестов должна быть завершена до начала клинических исследований**



Руководство по экспертизе лекарственных средств.

Том 1. – М.: Гриф и К., 2013

Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов/ Доклиническая оценка способности лекарственных препаратов замедлять реполяризацию желудочков (удлинять интервал QT)



**Приказ Минздрава России от 24.08.2017 № 558н  
«Об утверждении Правил проведения экспертизы  
лекарственных средств для медицинского применения и  
особенности экспертизы отдельных видов лекарственных  
препаратов для медицинского применения...»**

**Приложение № 5. Заключение комиссии экспертов по  
результатам экспертизы документов для получения  
разрешения на проведение клинического исследования  
лекарственного препарата для медицинского применения  
(форма)**



4.3. оценка объема выполненных доклинических исследований лекарственного препарата с целью установления его фармакодинамических эффектов, механизма действия и потенциальных побочных действий:

4.3.1. изучение фармакологических свойств лекарственного препарата

а) основные фармакодинамические (иммунологические) эффекты

б) фармакологические эффекты, несвязанные с заявленным показанием к применению

в) влияние на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт

г) фармакодинамическое взаимодействие лекарственного препарата



## Приложение № 13

Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 14.06.2018)

О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения



## **2. Фармакология (модули 2.6.2.и 4.2.1.)**

2.1. Первичная фармакодинамика

2.2. Вторичная фармакодинамика

2.3. Фармакологическая безопасность

2.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

2.5. Общее заключение эксперта по фармакологии



### 2.1. Первичная фармакодинамика

- подтверждение концепции (in vitro и in vivo) и механизм действия;
- наличие животных моделей, соответствующих предлагаемым показаниям к применению и пригодных для межвидового анализа;
- активность (например, ED<sub>50</sub>), включая виды животных, используемых в токсикологических исследованиях;
- предварительные фармакокинетические параметры (концентрация в плазме) на животных (при наличии данных);



### 2.1. Первичная фармакодинамика

#### *Продолжение*

- продолжительность (обратимость) эффектов, профили резистентности (противоинфекционные препараты);
- фармакологически активные метаболиты (относительный вклад в фармакодинамику);
- фармакологически активные метаболиты (относительный вклад в фармакодинамику);
- Иммунологические свойства, включая антигенную специфичность для моноклональных антител.





### 2.2. Вторичная фармакодинамика

Данный раздел посвящен описанию фармакологических эффектов, не связанных с первичной терапевтической активностью. При необходимости указывается информация о скрининге результатов взаимодействия с рецепторами



### 2.3. Фармакологическая безопасность

В данном разделе рассматриваются следующие вопросы:

- а) батарея основных тестов (в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики):
- сердечно-сосудистая система (включая удлинение интервала QT в исследованиях *in vitro* или *in vivo*);
  - центральная нервная система;
  - дыхательная система;
- б) прочие тесты (например, почки, желудочно-кишечный тракт и др.).



### 2.4. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Потенциальные фармакодинамические лекарственные

взаимодействия могут включать в себя:

- взаимодействие на уровне рецепторов;
- возможное совместное применение препаратов в условиях клинической практики;
- сообщения о нежелательных реакциях, полученных в ходе исследований **фармакологической безопасности**, фармакокинетики (метаболизма) или токсикологии



## 2.5. Общее заключение эксперта по фармакологии

...

Кратко следует описать основные результаты фармакологических исследований и проанализировать пригодность моделей, использованных для предполагаемых терапевтических показаний

Также следует кратко указать результаты исследований **фармакологической безопасности**, отметив данные, которые могут указывать на возможные нежелательные реакции у человека

...



Российская Федерация	ЕАЭС
Основные фармакодинамические (иммунологические) эффекты	Первичная фармакодинамика
Фармакологические эффекты, несвязанные с заявленным показанием к применению	Вторичная фармакодинамика
Влияние на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт	Фармакологическая безопасность
Фармакодинамическое взаимодействие лекарственного препарата	Фармакодинамические лекарственные взаимодействия



**ГОСТ Р 57147-2016. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 11.10.2016 N° 1370-ст)**



Оценка воздействия исследуемого вещества на жизненно важные функции организма (включая сердечно-сосудистую систему, дыхательную и центральную нервную системы) должна быть проведена до начала клинических исследований у человека; эти исследования могут быть проведены в рамках общетоксикологических исследований.

Как правило, для негрызунов достаточными считаются проведение подробных клинических осмотров животных после введения изучаемого вещества и соответствующее электрографическое исследование.



### *Продолжение*

Проведение отдельных фармакологических исследований для обоснования возможности проведения клинических исследований у пациентов с тяжелыми (терминальными) стадиями онкологического заболевания не требуется.

В получения определенных данных, свидетельствующих о наличии дополнительных значительных рисков для пациентов, участвующих в клинических исследованиях, следует рассмотреть необходимость проведения соответствующих исследований безопасности, описанных в руководствах ICH S7A и/или S7B.

В случае отсутствия особого риска проведение таких исследований для получения разрешения на проведение клинических исследований или государственной регистрации не требуется





**ГОСТ Р 56699-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 11.11.2015 N° 1760-ст)**



Следует провести оценку наличия у препарата нежелательной фармакологической активности на подходящих животных моделях и, при необходимости, включить соответствующий мониторинг ее проявления в планы токсикологических и/или клинических исследований.

В исследованиях фармакологической безопасности определяют функциональные индексы потенциальной токсичности. Такие индексы изучают в рамках отдельных исследований или предусматривают планами токсикологических исследований.



### *Продолжение*

Целью исследований фармакологической безопасности является обнаружение любых функциональных эффектов в отношении основных физиологических систем (например, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и центральной нервной систем).

Исследования могут также включать использование изолированных органов или других тест-систем без участия животных. Все эти исследования могут позволить объяснить механизм возникновения органоспецифической токсичности, который необходимо тщательно изучить с учетом медицинского применения и показаний к применению у человека.



**Решение Совета Евразийской экономической комиссии от  
03.11.2016 № 89.  
«Об утверждении Правил проведения исследований  
биологических лекарственных средств Евразийского  
экономического союза»**



Необходимо исследовать потенциальный риск развития нежелательных реакций, обусловленных нежелательной фармакологической активностью препарата, на соответствующих моделях животных. При необходимости следует включить контроль такой активности в программу исследований токсичности и (или) клинических исследований.

В ходе исследований фармакологической безопасности обычно определяют функциональные индексы потенциальной токсичности препарата. Указанные функциональные индексы могут быть изучены в рамках отдельных исследований или включены в токсикологические исследования.



### *ПРОДОЛЖЕНИЕ*

Целью исследований фармакологической безопасности должно быть выявление влияния лекарственного препарата на жизненные функции основных физиологических систем организма (в том числе на сердечно-сосудистую, респираторную, выделительную, центральную нервную системы). Кроме того, вместо животных в ходе исследований могут быть использованы изолированные органы или другие тест-системы без привлечения интактных животных. Подобные исследования позволяют объяснить возникновение органоспецифической токсичности, однако следует с осторожностью подходить к интерпретации этих результатов, учитывая показания и особенности применения препарата у человека.



## **Приложение № 1**

**Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)**

**Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 (ред. от 14.06.2018)**

**О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения**



### 17.4.2. Особые требования к генотерапевтическим лекарственным препаратам

...

Допускается объединить исследования токсичности при однократном введении с исследованиями фармакологической безопасности и фармакокинетическими исследованиями, например, в целях изучения персистенции.

...





**Требования к инструкции по медицинскому применению  
лекарственного средства и общей характеристике  
лекарственных средств для медицинского применения**

**Решение совета Евразийской экономической комиссии N° 88  
от 03.11.2016**



... Необходимо кратко описать результаты доклинических испытаний с указанием количественных характеристик в соответствии со следующими примерами:

- в доклинических данных, полученных по результатам **стандартных исследований фармакологической безопасности**, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен;
- в доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальную, что является клинически незначимым;
- имеются нежелательные реакции, не обнаруженные в клинических исследованиях, но выявленные у животных при воздействии лекарственного препарата в дозах, схожих с дозами, примененными в клинических исследованиях, что может иметь клиническую значимость.



- В соответствии с Правилами экспертизы и регистрации лекарственных средств ЕАЭС изучение фармакологической безопасности является обязательным видом доклинических исследований
- Обязательному изучению подлежит влияние препарата на функцию сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной системы
- Рекомендуется включать в регистрационное досье обоснование нецелесообразности проведения последующих и дополнительных исследований при их отсутствии
- Исследования фармакологической безопасности должны соответствовать правилам надлежащей лабораторной практики
- При экспертной оценке проведенных исследований используются критерии, учитывающие группу, к которой относится препарат, и конкретные условия его применения

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения