

Планирование неклинических (доклинических) исследований по медицинской безопасности с целью регистрации лекарственных средств и химических веществ

А.Н. Мурашев

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Для вывода на мировой рынок в страны, входящие в Организацию экономического сотрудничества и развития (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), лекарственных средств, косметики, ветеринарных препаратов, пищевых и кормовых добавок, пестицидов, химических веществ промышленного назначения необходимо подготовить регистрационные досье в соответствии с международными требованиями. Один из разделов регистрационного досье посвящен неклиническим (доклиническим) исследованиям, которые должны быть выполнены в соответствии с требованиями Международной системы взаимного признания результатов неклинических исследований (OECD Mutual Acceptance of Data (MAD) system). MAD предъявляет следующие требования к организации и проведению неклинических исследований, которые должны выполняться:

- 1) в соответствии с Руководствами OECD и Принципами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP);
- 2) в испытательных центрах, включенных в национальные программы мониторинга соответствия GLP;

помимо того:

- 3) национальные программы мониторинга соответствия GLP должны быть оценены OECD.

Если эти три требования будут соблюдены, то все государства, вошедшие в OECD, должны будут признавать результаты неклинических исследований.

В РФ испытательные центры следующих юридических лиц отвечают требованиям MAD, они получили международный GLP-статус от Словацкой национальной службы по аккредитации (SNAS, www.snas.sk) (табл. 5).

Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова (ИБХ РАН), расположенный в наукограде Пущино Московской области

Таблица 5

Наименование юридического лица	Сроки действия GLP-статуса
Институт биорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН	15.07.2013–15.07.2016 16.07.2016–16.07.2021 17.07.2021–17.07.2023
Институт токсикологии ФМБА	19.10.2017–19.10.2020 20.10.2020–20.10.2022
Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана Роспотребнадзора	20.12.2017–20.12.2020 21.12.2020–21.12.2022
Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве Роспотребнадзора	24.05.2018–24.05.2021 25.05.2021–25.05.2023
Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения Росздравнадзора (филиал г. Ростова-на-Дону)	25.02.2020–25.02.2022
Государственный НИИ органической химии и технологии Минпромторга	31.03.2020–31.03.2022

имеет также международную AAALACi-аккредитацию по работе с лабораторными животными. Результаты неклинических исследований, выполненных в этом испытательном центре, признаются Европейским химическим агентством.

Таким образом, вопрос: «Как выполнять неклинические исследования, чтобы их результаты были признаны в странах OECD?» в России решен. Испытательный центр ИБХ РАН вывел Россию на мировой рынок с высокотехнологичной услугой по проведению неклинических исследований, выполненных по международному стандарту GLP. Отечественные разработчики лекарственных средств, косметики, ветеринарных препаратов, пищевых и кормовых добавок, пестицидов, химических веществ промышленного назначения получили возможность выполнять неклинические исследования для регистрационных досье, подготовленных в соответствии с международными требованиями, не за рубежом, а в России.

Другой вопрос, который необходимо решить при подготовке регистрационных досье, — это какие неклинические исследования необходимо выполнить для регистрации.

Испытательный центр

Для лекарственных средств регистрационные досье необходимо подготовить в формате CTD (Common Technical Document). В соответствии с рекомендациями Руководства ICH M3 (R2):2009 «Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals», решением Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 «Руководство по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов» и ГОСТом Р 56701–2015 «Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью

последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств» программу доклинических исследований по медицинской безопасности можно подразделить на 2 этапа.

1. Неклинические исследования, выполняющиеся с целью получения разрешения на инициацию проведения клинических исследований.
 - 1.1. Расширенное изучение токсичности после однократного введения лабораторным животным.
 - 1.2. Изучение токсичности при многократном введении лабораторным животным.
 - 1.3. Изучение фармакологической безопасности (нежелательного или токсического действия на жизненно важные системы органов) при однократном и многократном введении лабораторным животным.
 - 1.4. Изучение токсикокинетики (разработка и валидация метода определения лекарственного средства в биологических образцах).
 - 1.5. Изучение потенциального генотоксического действия.
2. Неклинические исследования, необходимые для регистрации, выполняющиеся одновременно с проведением клинических исследований.
 - 2.1. Хроническая токсичность.
 - 2.2. Репродуктивная токсичность.
 - 2.3. Канцерогенность.

Для химических веществ регистрационные досье необходимо подготовить в соответствии с требованиями REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals). На сайте Европейского химического агентства раздел регистрационного досье «Токсикологическая информация» включает следующие неклинические исследования:

1. Токсикокинетика.
2. Острая токсичность.
3. Раздражающее действие.
4. Сенсибилизация.
5. Субхроническая и хроническая токсичность.
6. Генотоксичность.
7. Канцерогенность.
8. Репродуктивная токсичность.

В заключение необходимо подчеркнуть, что в России нет ни одного испытательного центра по проведению неклинических (доклинических) исследований по Международному стандарту GLP в объеме, который необходим для разработки и вывода на мировой рынок инновационных медицинских и ветеринарных лекарственных препаратов, кормовых и пищевых добавок, косметологических средств и химических веществ промышленного назначения.