

**АНАЛИЗ ЗАРУБЕЖНЫХ И ОТЕЧЕСТВЕННЫХ  
НАУЧНЫХ И МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПЛАНИРОВАНИЮ  
И ПРОВЕДЕНИЮ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ И СОСТАВУ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ  
РЕФЕРЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Васильев А.Н., Гавришина Е.В., Ниязов Р.Р., Адонин В.К., Тутер Е.А.,  
Меркулов В.А., Бунятян Н.Д.**

*ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,  
Москва, e-mail: niyazov@exrmed.ru*

Проведен анализ требований, предъявляемых к лекарственным препаратам, содержащим новое действующее вещество. Анализ исходит из необходимости характеристики влияния нового действующего вещества на организм человека как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе с целью получения подтверждения того, что профиль безопасности и эффективности такого действующего вещества удовлетворителен и отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения является благоприятным. Дана характеристика доклинической и клинической части досье в зависимости от принадлежности действующего вещества к тем или иным подгруппам (получено путем химического синтеза, биологическая субстанция, действующее вещество растительного происхождения и др.). Представлен стандартный перечень доклинических и клинических исследований, отчеты о которых необходимо включить в полное регистрационное досье.

**Ключевые слова:** референтный лекарственный препарат, оригинальный лекарственный препарат, полное регистрационное досье, доклинические исследования, клинические исследования

**REVIEW OF FOREIGN AND DOMESTIC SCIENTIFIC APPROACHES  
TO PLANNING AND CONDUCTING OF NON-CLINICAL AND CLINICAL  
TRIALS AND TO CONTENT OF MARKETING AUTHORIZATION APPLICATION  
DOSSIER OF MEDICINAL PRODUCTS**

**Vasilyev A.N., Gavrishina E.V., Niyazov R.R., Adonin V.K., Tuter E.A.,  
Merkulov V.A., Bunyatyan N.D.**

*FSBI «Scientific Center for Evaluation of Medical Application Products» of the Ministry of Health,  
Moscow, e-mail: niyazov@exrmed.ru*

The discussion of requirements when drawing up the marketing authorization application dossier of a medicinal product containing new active substance is provided. The analysis is based on a need of characterization of effects of new active substance on a human body both in short- and long-term perspective in order to demonstrate that the safety and efficacy profiles of such a substance are adequate for intended use and the risk/balance is positive. The description of non-clinical and clinical particulars of the application dossier is given which are depend on the category of the active substance (chemical, biological, herbal, etc.). The standard list of non-clinical tests and clinical studies the results of which need to be included in the dossier has been provided.

**Keywords:** reference medicinal product, original medicinal product, full marketing authorization application dossier, non-clinical studies, clinical trials

Чтобы начать применять новый<sup>1</sup> лекарственный препарат (ЛП) у человека, необходимо проделать большую работу, начинающуюся с открытия потенциального действующего вещества, переходящую в фармацевтическую, доклиническую и клиническую разработку, и завершающуюся его регистрацией, позволяющей официально начать применение нового ЛП у человека [1]. В дальнейшем, в целях подтверждения того, что отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП остается благоприятным, изучение клинических (а в некоторых случаях и до-

клинических [2]) свойств ЛП продолжается на пострегистрационном этапе.

Подобный комплекс исследований проводится в отношении нового действующего вещества с целью определения всех значимых биологических свойств этого вещества при применении его в заявляемых к регистрации условиях, т.е. при заданной лекарственной форме, составе, пути введения, показаниях к применению, целевой популяции и др. Такой комплекс исследований часто называют «полным регистрационным досье».

В настоящей работе будут рассмотрены доклинические и клинические аспекты полного регистрационного досье.

Комплекс исследований, требуемых в отношении лекарственного препарата, со-

<sup>1</sup> В данном случае подразумевается лекарственный препарат, содержащий новое действующее вещество (новая молекула или комбинация молекул).

держашего новое действующее вещество<sup>2</sup>, в некоторой степени стандартен. Он основывается на необходимости установления характеристик процесса взаимодействия ксенобиотика (реже эндогенного вещества) с организмом человека и кратко- и долгосрочных последствий такого взаимодействия. Подобное взаимодействие складывается из взаимного влияния лекарственного препарата и организма человека.

Влияние лекарственного препарата на организм человека может быть желательным (целевым) и нежелательным (токсическим). Направленность, характер, величина и продолжительность желательного влияния определяют его эффективность; аналогичные характеристики нежелательного влияния, а также его обратимость, определяют его безопасность. Важную роль в профиле влияния лекарственного препарата на организм человека (которая не ограничивается фармакодинамикой) играет встречное влияние организма человека на поведение лекарственного препарата в нем (т.е. фармакокинетика лекарственного препарата).

Моделируя условия применения лекарственного препарата, определяют оптимальный профиль его безопасности и эффективности в зависимости от целевой популяции, показания к применению, режима дозирования, лекарственной формы, пути введения, состава, сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и т.п.

Из этических соображений эксперименты начинают с проведения исследований на животных, и лишь убедившись в достаточной безопасности, потенциальной эффективности и достижимости целевой экспозиции переходят к клиническому этапу разработки, т.е. изучению лекарственного препарата у человека.

Вместе с тем, конкретный комплекс исследований нового действующего вещества будет зависеть от его природы и целей применения (в том числе целевой популяции). При этом можно выделить некоторые агрегированные категории, которые позволили бы учесть специфические требования к составлению полного досье в отношении отдельных подкатегорий лекарственных препаратов.

В зависимости от способа получения выделяют две основные категории дей-

ствующих веществ (фармацевтических субстанций): полученные путем химического синтеза и биологические. Определяющим фактором, вносящим вклад в некоторые различия в профиле проводимых исследований, является размер молекулы. Например, в отношении биологических (т.е. крупных) молекул не проводят исследования генотоксичности и иммунотоксичности, не проводят исследования фармакокинетических взаимодействий, тогда как эти исследования являются стандартной программой для подавляющего большинства действующих веществ, полученных путем химического синтеза. И, наоборот, в отношении мелких молекул не проводят исследования иммуногенности, тогда как эти исследования являются одним из столпов безопасности биологических лекарственных препаратов, а в отношении вакцин – еще и эффективности.

Свои особенности подтверждения безопасности и эффективности имеют также растительные лекарственные препараты, гомеопатические лекарственные препараты, радиофармацевтические лекарственные препараты, лекарственные препараты из плазмы человека, лекарственные препараты для передовой терапии (высокотехнологичные лекарственные препараты), орфанные лекарственные препараты, иммунологические лекарственные препараты, комбинированные лекарственные препараты. Все они обусловлены теми или иными аспектами их строения, получения, действия или применения, однако общая логика подтверждения безопасности и эффективности сохраняется для всех лекарственных препаратов. Она в принципе едина для подобных средств/изделий/методов, например, правила подтверждения безопасности и эффективности медицинских изделий примерно совпадают с таковыми для лекарственных препаратов, а граница между понятием «лекарственный препарат» и «медицинское изделие» во многих случаях носит условный характер и определяется лишь устоявшейся практикой.

Таким образом, ниже приведен стандартный перечень доклинических и клинических исследований, проведение которых необходимо для всесторонней характеристики нового действующего вещества. Эти требования согласуются с рекомендациями Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения [3, 4], Директивой 2001/83/ЕС от 6 ноября 2001 г. о кодексе Сообщества о лекарственных препаратах для меди-

<sup>2</sup> Т.е. продукта, в отношении которого разработчик заявляет о наличии у него лечебных или профилактических свойств в отношении заболеваний человека, или который может применяться с целью восстановления, коррекции или модификации физиологических функций (за счет фармакологического, иммунологического или метаболического действия), или для постановки медицинского диагноза.

цинского применения [5] (основного документа, регламентирующего обращение лекарственных препаратов в Европейском союзе) и проектом Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза [6].

#### **Доклинические исследования**

По результатам доклинической разработки лекарственного препарата в регистрационное досье необходимо включить следующие отчеты об исследованиях:

- Фармакология.
- Первичная фармакодинамика.
- Вторичная фармакодинамика.
- Фармакологическая безопасность.
- Фармакодинамические взаимодействия.
- Фармакокинетика.
- Аналитические методы и отчеты по валидации.
- Абсорбция.
- Распределение.
- Метаболизм.
- Выведение.
- Фармакокинетические взаимодействия (доклинические).
- Прочие фармакокинетические исследования.
- Токсикология.
- Токсичность при однократном введении.
- Токсичность при многократном введении
- Генотоксичность.
- *in vitro*.
- *in vivo* (включая вспомогательную токсикокинетическую оценку).
- Канцерогенность.
- Долгосрочные исследования.
- Кратко- и среднесрочные исследования.
- Прочие исследования.
- Репродуктивная и онтогенетическая токсичность.
- Фертильность и раннее эмбриональное развитие.
- Эмбрио-фетальное развитие.
- Пренатальное и постнатальное развитие.
- Исследования по введению препарата потомству (ювенильным животным) и (или) последующему наблюдению за ним.
- Местная переносимость.
- Прочие исследования токсичности.
- Антигенность.
- Иммунотоксичность.
- Исследования механизма действия (механистические).
- Зависимость.
- Метаболиты.
- Примеси.
- Прочее.

#### **Клинические исследования**

По результатам доклинической разработки лекарственного препарата в реги-

страционное досье необходимо включить следующие отчеты об исследованиях:

- Отчеты о биофармацевтических исследованиях.
- Отчеты об исследованиях биодоступности.
- Отчеты об исследованиях сравнительной биодоступности и биоэквивалентности.
- Отчеты об исследованиях корреляции *in vitro–in vivo*.
- Отчеты о биоаналитических и аналитических методах.
- Отчеты об исследованиях, затрагивающих фармакокинетику, с использованием человеческих биоматериалов.
- Отчеты об исследованиях связи с белками плазмы.
- Отчеты об исследованиях печеночного метаболизма и взаимодействия.
- Отчеты об исследованиях с использованием прочих биоматериалов человека.
- Отчеты о фармакокинетических исследованиях у человека.
- Отчеты о фармакокинетических исследованиях и исследованиях первичной переносимости здоровыми субъектами.
- Отчеты о фармакокинетических исследованиях и исследованиях первичной переносимости пациентами.
- Отчеты об исследованиях внутренних фармакокинетических факторов.
- Отчеты об исследованиях внешних фармакокинетических факторов.
- Отчеты об исследованиях популяционной фармакокинетики.
- Отчеты о фармакодинамических исследованиях у человека.
- Отчеты о фармакодинамических и фармакодинамическо-фармакокинетических исследованиях у здоровых субъектов.
- Отчеты о фармакодинамических и фармакодинамическо-фармакокинетических исследованиях у пациентов.
- Отчеты об исследованиях эффективности и безопасности.
- Отчеты о контролируемых клинических исследованиях, относящиеся к заявленным показаниям.
- Отчеты о неконтролируемых клинических исследованиях.
- Отчеты об анализе данных более чем одного исследования, включая всякие формальные совмещенные анализы, мета-анализы и связующие анализы.
- Отчеты о прочих исследованиях.
- Отчеты о пострегистрационном опыте применения.

#### **Заключение**

Таким образом, проведение адекватных доклинических и клинических исследова-

ний оригинальных лекарственных препаратов позволяет получить доказательства их эффективности и безопасности, что станет залогом их успешного применения в клинической практике, а также надлежащей разработки воспроизведенных, гибридных и биоаналогичных лекарственных препаратов.

Отечественное законодательство в сфере обращения лекарственных средств также совершенствуется в направлении гармонизации объема исследований с таковым, требуемым в соответствии с общим техническим документом.

#### Список литературы

1. Cayen Mitchell N. (Ed.). (2010). Early drug development : strategies and routes to first-in-human trials. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
2. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (S7A) // ICH [официальный сайт]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf) (дата обращения: 12.08.2015).
3. International Conference on Harmonization (2002). Nonclinical Summaries and Organisation of Module 4: The non-clinical section of the application. (M4S).
4. International Conference on Harmonization (2002). Module 5: Clinical Study Reports: The clinical section of the Application (M4E).
5. The European Parliament and the Council, Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. 2001, Official Journal of the European Union: European Union.
6. Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения «Требования к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа)» / Правовой портал Евразийского экономического союза. URL: [https://docs.eaeunion.org/sites/storage1/\\_layouts/15/Portal.EEC.NPB/Pages/Download.s](https://docs.eaeunion.org/sites/storage1/_layouts/15/Portal.EEC.NPB/Pages/Download.s) (дата обращения: 24.08.2015).