ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 56700— 2015

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Доклинические фармакологические исследования безопасности

(ICH S7A:2001 Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals, IDT)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2016

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств» на основе собственного аутентичного перевода на русский язык документа, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 ноября 2015 г. № 1761-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному документу ICH S7A:2001 «Доклинические фармакологические исследования безопасности лекарственных средств для медицинского применения» (ICH S7A:2001 «Safety Pharmacology studies for human pharmaceuticals»). Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного документа для увязки с наименованиями, принятыми в существующем комплексе стандартов «Лекарственные средства для медицинского применения». При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты Российской Федерации, указанные в приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2016

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Введение

Настоящий стандарт разработан для создания условий для предупреждения нежелательного фармакологического действия лекарственных препаратов в клинических исследованиях и при медицинском применении, а также для рационального использования животных и других ресурсов проводимых исследований.

В части I настоящего стандарта представлены определения, общие принципы и рекомендации по проведению исследований фармакологической безопасности, проводимой как часть доклинического изучения лекарственных препаратов.

Стандарт способствует использованию общепринятых международных определений, целей и рекомендаций по дизайну и проведению исследований фармакологической безопасности.

Примечание 1 — Исследования общей фармакологии считаются важным компонентом при изучении безопасности лекарственных препаратов. К исследованиям общей фармакологии изначально относили исследования, направленные на изучение эффектов исследуемого лекарственного препарата, не являющихся первичными фармакодинамическими. Исследования фармакологической безопасности были нацелены на выявление нежелательных явлений со стороны физиологических функций. Все три региона ICH учитывали результаты указанных исследований общей фармакологии (ЕС и Япония) и исследований фармакологической безопасности (США) при решении вопроса о государственной регистрации. В 1991 г. Министерство здравоохранения и благополучия (МЗБ) Японии издало «Руководство по общей фармакологии». Согласно указанному руководству, исследования общей фармакологии включают исследования, спланированные для выявления неожиданных явлений со стороны органов и расширения сведений о фармакологических свойствах (фармакологическое профилирование). Однако на тот момент не было международно принятого определения терминов «первичная фармакодинамика», «вторичная фармакодинамика» и «фармакологическая безопасность». Стала очевидной необходимость международной гармонизации номенклатуры и разработки международного руководства по фармакологической безопасности.

Термин «исследования фармакологической безопасности» упоминается в ICH M3 «Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств» и ICH S6 «Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов», как исследования, необходимые для обоснования возможности медицинского применения лекарственных препаратов [2, 3].

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Доклинические фармакологические исследования безопасности

Medicines for medical applications.
Safety Pharmacology studies for human pharmaceuticals

Дата введения — 2016—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на новые химические соединения и лекарственные препараты, полученные биотехнологическим путем. Настоящий стандарт при необходимости может применяться в отношении зарегистрированных лекарственных препаратов (например, в связи с выявлением новых нежелательных явлений, изменением популяции пациентов или новым путем введения).

2 Общие принципы

При планировании исследований фармакологической безопасности и их проведении необходимо придерживаться рационального подхода. Вид исследований и их дизайн зависят от индивидуальных свойств и предполагаемого применения лекарственных препаратов. Необходимо использовать научно-обоснованные, предпочтительно, признанные в мире методы изучения лекарственных препаратов. Более того, рекомендуется использовать новые технологии и методологии, отвечающие строгим научным принципам.

Некоторые конечные точки фармакологической безопасности допускается включать в дизайн токсикологических, кинетических, клинических и других исследований, тогда как другие подлежат оценке только в специальных исследованиях фармакологической безопасности. Необходимо учитывать, что хорошо спланированные исследования фармакологической безопасности позволяют обнаружить нежелательные явления, которые могут быть не выявлены в ходе стандартных токсикологических исследований.

2.1 Определение фармакологической безопасности

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

В настоящем стандарте под исследованиями фармакологической безопасности подразумеваются исследования, направленные на изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов активного действующего вещества со стороны физиологических функций в дозах, соответствующих терапевтическому диапазону и выше (примечание 2 для определений исследований первичной и вторичной фармакодинамики).

Примечание 2 — 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.

В некоторых случаях сведения о первичных и вторичных фармакодинамических эффектах действующего вещества могут иметь значение при оценке безопасности потенциальных нежелательных явлений у человека, поэтому их необходимо рассматривать наряду с результатами исследований фармакологической безопасности.

Издание официальное

3 Основные положения

3.1. Цели исследований

Цели исследований фармакологической безопасности:

- выявление нежелательных фармакодинамических свойств действующего вещества, которые могут оказаться значимыми для безопасности человека;
- оценка нежелательных фармакодинамических и (или) патофизиологических эффектов действующего вещества, выявленных в ходе токсикологических и (или) клинических исследований;
- изучение механизма реализации наблюдавшихся и (или) подозреваемых нежелательных фармакодинамических эффектов.

План исследования, включающий вышеуказанные цели, должен быть четко определен и описан.

3.2. Общие принципы планирования исследований фармакологической безопасности

Ввиду того, что фармакологические эффекты зависят от свойств исследуемого действующего вещества, при планировании исследований с целью изучения фармакологической безопасности необходимо учитывать следующие факторы (перечень является исчерпывающим):

1 Эффекты, присущие терапевтическому классу исследуемого вещества, так как механизм действия может обуславливать определенные нежелательные явления (например, аритмогенный эффект является общим свойством антиаритмиков).

2 Нежелательные эффекты, характерные для похожих веществ из тех же химических и фармакологических классов, к которым относится исследуемое вещество, но не зависящие от первичной фармакодинамики (например, способность нейролептиков удлинять интервал QT).

3 Данные о связывании с лигандом или влиянии на ферментные системы, свидетельствующие о возможности наличия нежелательных эффектов.

4 Результаты ранее проведенных исследований фармакологической безопасности, вторичной фармакодинамики, токсикологических исследований или клинического применения, требующие дальнейшего изучения, чтобы определить значимость их для человека.

На ранних этапах разработки могут отсутствовать необходимые данные (например, сравнительный метаболизм) для рационального подбора и планирования исследований в соответствии с вышеуказанными положениями. В этом случае применяются более общие подходы к проведению исследований фармакологической безопасности.

Прежде всего, необходимо оценить влияние препарата на функцию жизненно важных систем. К ним относятся сердечно-сосудистая, дыхательная и центральная нервная. Влияние на системы, функции которых могут временно нарушаться (мочевыделительная, пищеварительная и др.) без причинения необратимого вреда, не требуют немедленного изучения. Оценка фармакологической безопасности на другие системы зависит от планируемого клинического исследования или популяции пациентов (например, пищеварительная система при болезни Крона, функция почек при первичной ренальной артериальной гипертензии, иммунная система у иммунокомпромитированных лиц).

3.3 Тест-системы

3.3.1 Общие положения по выбору тест-систем

Чтобы получить достоверные данные, необходимо обосновать выбор животных или иной тест-системы. При этом учитывают: способность реагировать на фармакодинамические эффекты, фармакокинетический профиль, вид животных, их линию, пол и возраст, восприимчивость, чувствительность и воспроизводимость тест-системы и доступность ранее полученных данных о действующем веществе. При наличии данных, полученных из исследований с участием человека, их необходимо учитывать при выборе тест-системы (например, метаболизм *in vitro*). При проведении исследований (например, схема забора биологического материала) необходимо руководствоваться сведениями о фармакодинамических и фармакокинетических свойствах препарата, представить обоснование выбора конкретной модели животных или тест-системы.

3.3.2 Исследования *in vitro* и *in vivo*

В качестве тест-систем допускается использовать целых животных препараты *ex vivo* и *in vitro*, например, изолированные органы и ткани, культуры клеток, клеточные фрагменты, органеллы, рецепторы, ионные каналы, транспортеры и ферменты. *In vitro* системы допускается использовать во

вспомогательных исследованиях (например, чтобы установить профиль активности действующего вещества или изучить механизм реализации наблюдаемых *in vivo* эффектов).

При проведении исследований *in vivo* предпочтительно использовать животных, не подвергшихся анестезии. С этой целью используются методы телеметрии и другие методы исследования у животных с сохраненным сознанием. Такие данные предпочтительны данным, полученным от обездвиженных или неприспособленных животных.

Одним из главных условий при использовании животных, не подвергшихся анестезии, является избежание дискомфорта и боли.

3.3.3 Экспериментальный дизайн

3.3.3.1 Размер выборки и использование контролей

Размер группы должен быть достаточным для полноценной научной интерпретации полученных данных. При этом необходимо учитывать величину биологического эффекта, имеющего клиническое значение. При проведении исследований необходимо использовать как негативный, так и позитивный контроль. Для хорошо описанных *in vivo* тест-систем позитивные контроли могут не понадобиться (исключение контрольных групп из исследований необходимо обосновать).

3.3.3.2 Путь введения

При проведении исследований целесообразно использовать предполагаемый клинический путь введения. Независимо от пути введения экспозиция исходного вещества или его основных метаболитов должна быть сопоставима или превышать значения, достигаемые у человека (при наличии таких данных). Если исследуемое действующее вещество предназначено для введения несколькими путями (например, внутрь и парентерально) или если отмечаются или ожидаются значительные качественные и количественные различия между системной и местной экспозицией, рекомендуется проводить оценку эффектов для более чем одного пути введения.

3.4 Величина доз или концентраций исследуемого действующего вещества

3.4.1 Исследования *in vivo*

Исследования фармакологической безопасности необходимо спланировать таким образом, чтобы установить зависимость доза-эффект в отношении наблюдаемых нежелательных явлений. По возможности необходимо изучить зависимость нежелательных явлений от времени (например, начало и длительность эффекта). По возможности, необходимо сравнить дозы, вызывающие нежелательные явления, с дозами, оказывающими первичный фармакодинамический эффект у животных или вызывающими предполагаемый терапевтический эффект у человека. Ввиду наличия межвидовых различий по фармакодинамической чувствительности, изученные дозы должны соответствовать и превышать первичный фармакодинамический и терапевтический диапазоны. В отсутствие нежелательных явлений при изучении фармакологической безопасности, в качестве высшей исследуемой дозы необходимо выбрать дозу, которая вызывает нежелательные явления средней тяжести в этом или других исследованиях с аналогичным путем введения и эквивалентными по длительности. Такие нежелательные явления могут включать дозолимитирующие фармакодинамические или токсические эффекты. На практике некоторые эффекты, возникающие в токсическом диапазоне (например, тремор и фасцикуляции во время снятия ЭКГ), могут искажать интерпретацию результатов, а также ограничивать величину дозы. Исследование одной группы при ограничивающей дозе по указанной выше схеме может быть достаточным, если нежелательные явления по конечным точкам фармакологической безопасности у экспериментальных видов животных отсутствуют.

3.4.2 Исследования *in vitro*

Исследования *in vitro* следует спланировать таким образом, чтобы установить взаимосвязь концентрация-эффект. Необходимо выбрать такой диапазон концентраций, чтобы повысить вероятность выявления эффекта на используемой тест-системе. На верхнюю границу указанного диапазона могут повлиять физико-химические свойства исследуемого действующего вещества и другие специфичные для метода факторы. При отсутствии эффекта необходимо обосновать выбранный диапазон концентраций.

3.5 Длительность исследований

Исследования фармакологической безопасности, как правило, проводятся при однократном введении. Если фармакодинамические эффекты проявляются после определенной длительности лечения или если результаты исследований токсичности при многократном введении или результаты применения у человека предполагают наличие проблем фармакологической безопасности, необхо-

димо правильно подобрать длительность исследований фармакологической безопасности, чтобы изучить такие эффекты.

3.6 Изучение метаболитов, изомеров и готовых лекарственных препаратов

Как правило, в исследованиях фармакологической безопасности необходимо изучить любое исходное действующее вещество и его основные метаболиты, которые достигают или могут достичь системной экспозиции у человека. Оценку основных метаболитов зачастую осуществляют в рамках исследований исходного действующего вещества у животных. Если установлено, что основные метаболиты, образующиеся в организме человека, отсутствуют или образуются у животных лишь в относительно низких концентрациях, необходимо изучить влияние таких метаболитов на конечные точки фармакологической безопасности. Если известно, что метаболиты человека вносят значительный вклад в фармакологическое действие действующего вещества, такие активные метаболиты необходимо изучить. Если в исследованиях *in vivo* исходного соединения метаболиты должным образом (как указано выше) не изучались, допускается из соображений целесообразности изучать метаболиты в *in vitro* системах.

Если лекарственный препарат представляет собой смесь изомеров, необходимо изучить каждый отдельный изомер *in vitro* или *in vivo*.

Исследования фармакологической безопасности готового лекарственного препарата необходимо проводить только в случаях, когда входящие в его состав вещества существенно изменяют фармакокинетику и (или) фармакодинамику действующего вещества по сравнению с ранее изученными составами (т.е. за счет активных вспомогательных веществ, как то: усилители проницаемости, липосомы и другие изменения, включая полиморфизм).

3.7 Основные тесты для исследования фармакологической безопасности

Набор основных тестов обеспечивает изучение эффектов исследуемого действующего вещества на жизненно важные функции организма. В этой связи, прежде всего, оценивают его влияние на функцию сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы. В некоторых случаях, руководствуясь научными данными, объем тестов должен быть расширен (см. раздел 3.8), в других — вообще не требуется проведения исследований (см. также раздел 3.9).

Необходимо научно обосновать исключение определенных тестов или исследований определенных органов, систем или функций.

3.7.1 Центральная нервная система

Необходимо изучить влияние исследуемого действующего вещества на центральную нервную систему. Необходимо оценить двигательную активность, изменение поведения, координацию движений, сенсорные/моторные рефлексы и температуру тела. Можно использовать стандартные тесты оценки функционального состояния ЦНС [3], модифицированный тест Ирвина [4] или другие [5].

3.7.2 Сердечно-сосудистая система

Необходимо изучить влияние исследуемого действующего вещества на сердечно-сосудистую систему. Необходимо оценить артериальное давление, частоту сердечных сокращений и электрокардиограмму. Необходимо также изучить данные, полученные *in vivo*, *in vitro* и (или) *ex vivo*, включая методы оценки нарушений реполяризации и проведения (примечание 3).

Примечание 3 — В научном сообществе не достигнут консенсус в отношении предпочтительного подхода при оценке рисков желудочковой аритмии, обусловленной реполяризацей (например, типа Torsade de Pointes). В Руководстве ICH S7B рассматриваются некоторые существующие методы, их преимущества и недостатки. При подготовке регистрационных досье рекомендуется их использование.

3.7.3 Дыхательная система

Необходимо изучить влияние исследуемого действующего вещества на дыхательную систему. Необходимо оценить частоту дыхания и другие параметры (например, дыхательный объем [6] или насыщение гемоглобина кислородом). Для оценки функции дыхания клиническое наблюдение за животными, в целом, считается недостаточным, изучаемые параметры необходимо количественно измерить, используя подходящую методологию.

3.8. Последующие и дополнительные исследования фармакологической безопасности

Возможность развития нежелательных явлений можно прогнозировать, основываясь на фармакологических свойствах и химическом классе исследуемого действующего вещества. Также необходимость проведения дальнейших исследований может возникнуть по результатам проведения основных тестов, клинических исследований, данных фармаконадзора, экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* или по данным литературных источников. Если наличие таких нежелательных эффектов может предполагать риски в отношении безопасности человека, их необходимо должным образом изучить в рамках последующих или дополнительных исследований фармакологической безопасности.

3.8.1 Последующие исследования влияния на жизненно важные системы организма

Последующие исследования направлены на обеспечение более глубокого понимания результатов исследований жизненно важных функций с использованием основных тестов или получения дополнительных данных. В последующих подразделах приводится перечень исследований для дальнейшего изучения указанных систем организма на предмет потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов. Указанный перечень не является полным или обязательным, описанные исследования необходимо подбирать в индивидуальном порядке после учета таких факторов, как ранее полученные доклинические и клинические данные. В некоторых случаях такие эффекты более предпочтительно изучать в рамках других доклинических и (или) клинических исследований.

3.8.1.1 Центральная нервная система

Поведенческая фармакология, обучение и память, лигандспецифическое связывание, нейрохимия, зрительные, слуховые и (или) электрофизиологическне исследования и т.д.

3.8.1.2 Сердечно-сосудистая система

Сердечный выброс, сократимость желудочков, сопротивляемость сосудов, эффекты эндогенных и (или) экзогенных веществ на сердечно-сосудистую систему и т.д.

3.8.1.3 Дыхательная система

Сопротивление дыхательных путей, эластичность легочной ткани (compliance), легочное артериальное давление, газы крови, pH крови и т.д.

3.8.2. Дополнительные исследования фармакологической безопасности

Дополнительные исследования направлены на оценку потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов исследуемого вещества на функции систем органов, которые не изучались при проведении основных исследований безопасности или исследованиях токсичности при многократном введении, если возникают основания для такой оценки.

3.8.2.1 Мочевыделительная система

Необходимо изучить влияние исследуемого действующего вещества на функциональные показатели почек. Например, могут исследоваться объем мочи, удельная плотность, осмоляльность, pH, водно-электролитный баланс, белки, цитология и биохимические показатели крови, как то: азот мочевины крови, креатинин и белки плазмы.

3.8.2.2. Автономная нервная система

Необходимо изучить влияние исследуемого действующего вещества на автономную нервную систему. Например, могут исследоваться связывание с рецепторами автономной нервной системы, функциональная реакция на применение агонистов или антагонистов *in vitro* или *in vivo*, прямая стимуляция автономных нервов и измерение реакции сердечно-сосудистой системы, оценка барорефлексов, вариация ритма сердца.

3.8.2.3. Пищеварительная система

Необходимо изучить влияние исследуемого действующего вещества на пищеварительную систему. Например, могут исследоваться желудочная секреция, потенциал поражения желудочно-кишечного тракта, секреция желчи, длительность транзита *in vivo*, сократимость подвздошной кишки *in vitro*, измерение pH желудка и задержка пищи в желудке.

3.8.2.4 Прочие системы органов

При наличии оснований необходимо оценить влияние исследуемого действующего вещества на системы органов, не изученное ранее. Например, могут исследоваться потенциал развития лекарственной зависимости, мышечная, иммунная и эндокринная функции.

3.9 Условия, при которых исследования не требуются

Если фармакологические свойства исследуемого действующего вещества, применяемого местно (например, для наружного применения или глазного), подробно охарактеризованы, и показано, что

системная экспозиция или распределение по другим органам и тканям низкая, то исследования фармакологической безопасности могут не потребоваться.

Исследования фармакологической безопасности до первого введения у человека цитотоксических лекарственных препаратов, предназначенных для лечения пациентов с терминальными формами рака, могут не потребоваться. Для цитотоксических лекарственных препаратов с новым механизмом действия результаты исследований фармакологической безопасности могут представлять ценность.

Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, с высокой специфичностью в отношении рецептора-мишени, как правило, достаточно оценить конечные точки фармакологической безопасности в рамках токсикологических и (или) фармакодинамических исследований, поэтому исследования фармакологической безопасности для таких лекарственных препаратов могут быть сокращены или не проводиться.

Для лекарственных препаратов, полученных биотехнологическим путем, представляющих собой новый терапевтический класс и (или) лекарственных препаратов, не обладающих высокой специфичностью в отношении рецептора-мишени, необходимо предусмотреть более объемные исследования фармакологической безопасности.

Встречаются и другие исключения, когда проведение исследований фармакологической безопасности не требуется, например, для новой соли, обладающей теми же фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами.

3.10 Сроки проведения исследований фармакологической безопасности по отношению к клинической разработке

При планировании программы изучения фармакологической безопасности, следует повторно обратиться к разделу 3.9, чтобы определить необходимость проведения определенных исследований.

3.10.1 Исследования, необходимые до первого применения лекарственного препарата у человека

До первого применения лекарственного препарата у человека необходимо изучить влияние действующего вещества с использованием вышеуказанных основных тестов для оценки фармакологической безопасности. Также должны быть проведены все дополнительные исследования, в отношении которых выявлена необходимость их проведения. Данные из хорошо спланированных и проведенных токсикологических исследований, в которых изучались конечные точки фармакологической безопасности, могут сократить объем или исключить необходимость проведения исследований фармакологической безопасности.

3.10.2 Исследования в ходе клинической разработки

В ходе клинической разработки могут потребоваться дополнительные исследования для изучения наблюдавшихся или подозреваемых нежелательных эффектов действующего вещества у животных или людей.

3.10.3 Исследования до государственной регистрации

До государственной регистрации необходимо оценить влияние лекарственного средства на системы, перечисленные в разделе 3.8, отсутствие необходимости проведения таких исследований требует должного обоснования. Данные, полученные из хорошо спланированных и проведенных токсикологических исследований, в которых изучались конечные точки фармакологической безопасности, и данные клинических исследований могут способствовать такой оценке и заменить собой исследования фармакологической безопасности.

3.11 Соответствие Надлежащей лабораторной практике (Good Laboratory Practice — GLP)

Необходимо гарантировать качество и достоверность доклинических исследований безопасности. Это, как правило, достигается путем проведения исследований в соответствие с Принципами Надлежащей лабораторной практики (GLP). Ввиду уникального дизайна и практических соображений не всегда приемлемо проводить некоторые исследования в соответствии с правилами GLP. Даже при формальном несоблюдении принципов GLP необходимо обеспечить надлежащие качество и целостность данных при проведении исследований фармакологической безопасности. Если исследования проводятся не в условиях GLP, необходимо обеспечить возможность реконструкции хода исследования путем надлежащего ведения документации исследования и архивирования данных. Любое ис-

следование (или его часть), проведенное не в условиях GLP, необходимо должным образом обосновать и описать потенциальное влияние на оценку конечных точек фармакологической безопасности.

Основные исследования фармакологической безопасности необходимо проводить в условиях GLP. Условия последующих и дополнительных исследований должны максимально возможно соответствовать требованиям GLP. Изучение фармакологической безопасности может являться частью токсикологических исследований, в этом случае последние необходимо проводить в условиях GLP.

Условия проведения исследований первичной фармакодинамики могут не соответствовать GLP. Как правило, и исследования вторичной фармакодинамики могут проводиться не в полном соответствии с требованиями GLP. Результаты исследований вторичной фармакодинамики, проведенные в ходе процесса выбора активного соединения, могут быть использованы для оценки фармакологической безопасности. В случаях отсутствия причин для негативного прогноза (например, нет негативных данных по конечным точкам фармакологической безопасности ни для химического, ни для терапевтического класса исследуемого соединения), повтор исследований в условиях GLP не требуется. В некоторых случаях результаты исследований вторичной фармакодинамики могут вносить основной вклад в оценку безопасности потенциальных нежелательных явлений у людей, такие исследования, как правило, проводят в соответствии с GLP.

Приложение ДА
(справочное)

Сведения о соответствии ссылочных международных документов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица ДА.1

Обозначение ссылочного международного документа	Степень соответствия	Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта
ICH M3(R2) Guideline	IDT	ГОСТ Р 56701—2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств»
ICH S6 Guideline	IDT	ГОСТ Р 56699—2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации»

Примечание — В настоящей таблице использованы следующие условные обозначения степени соответствия стандартов:
- IDT — идентичные стандарты.

Библиография

[1] ICH Harmonized Tripartite Guideline (M3) «Timing of Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals» (1997)

[2] ICH Harmonized Tripartite Guideline (S6) «Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals» (1997)

2. ГОСТ Р 56699—2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов»

[3] Mattsson J. L., Spencer P. J. and Albee, R. R.: A performance standard for clinical and Functional Observational Battery examinations of rats. J. Am. Coll. Toxicol. 15, 239 (1996)

[4] Irwin S.: Comprehensive observational assessment: 1a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse. Psychopharmacologia (Berl.) 13, 222-257(1968)

[5] Haggerty G.C.: Strategies for and experience with neurotoxicity testing of new pharmaceuticals. J. Am. Coll. Toxicol. 10:677-687 (1991)

[6] Murphy D.J.: Safety Pharmacology of the Respiratory System: Techniques and Study Design. Drug Dev. Res. 32: 237-246 (1994)

УДК 615.038:615.012/.014:615.2:006.354 ОКС 11.020
11.120.01

Ключевые слова: лекарственные средства, доклинические исследования, исследования безопасности, фармакологические исследования

Редактор *И.А. Косорукова*
Корректор *И.А. Королева*
Компьютерная верстка *А.С. Самарина*

Подписано в печать 08.02.2016. Формат 60x84 1/8.
Усл. печ. л. 1,40. Тираж 33 экз. Зак. 4085.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»

123995 Москва, Гранатный пер., 4
gost.e-ecolog.ru fo@gostinfo.ru

gost.e-ecolog.ru