ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ГОСТ Р 57147— 2016**

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

## Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств

**(ICH S9:2009 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals, IDT)**

**Издание официальное**

Москва
Стандартинформ
2016

gost.e-ecolog.ru

## Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первым МГМУ имени И.М. Сеченова) на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии стандарта, 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 октября 2016 г. № 1370-ст

4 Настоящий стандарт идентичен международному документу ICH S9:2009 «Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств» (S9:2009 «Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals», IDT).

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного документа для увязки с наименованиями, принятыми в существующем комплексе национальных стандартов Российской Федерации.

При применении настоящего стандарта рекомендуется использовать вместо ссылочных международных стандартов соответствующие им национальные стандарты, сведения о которых приведены в дополнительном приложении ДА

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». 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 национального органа Российской Федерации по стандартизации 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 национального органа Российской Федерации по стандартизации

## Содержание

1 Область применения . . . 1
1.1 Общие принципы . . . 1
2 Доклинические исследования, проводимые для изучения лекарственных препаратов . . . 1
2.1 Фармакологические доклинические исследования . . . 1
2.2 Доклинические фармакологические исследования безопасности . . . 2
2.3 Фармакокинетические исследования . . . 2
2.4 Общетоксикологические исследования . . . 2
2.5 Исследования репродуктивной токсичности . . . 3
2.6 Исследования генотоксичности . . . 3
2.7 Исследования канцерогенности . . . 3
2.8 Исследования иммунотоксичности . . . 3
2.9 Исследование фотобезопасности . . . 4
3 Доклинические данные, необходимые для получения разрешения на клинические исследования и государственной регистрации . . . 4
3.1 Начальная доза для первого введения человеку . . . 4
3.2 Эскалация доз и наибольшая доза в клинических исследованиях . . . 4
3.3 Длительность и график проведения токсикологических исследований, необходимых для начала первых клинических исследований у человека . . . 4
3.4 Продолжительность токсикологических исследований для обоснования продолжающихся клинических исследований и государственной регистрации . . . 5
3.5 Комбинация лекарственных препаратов . . . 5
3.6 Доклинические исследования, необходимые для начала клинических исследований у детей . . . 5
4 Другие вопросы . . . 5
4.1 Конъюгированные препараты . . . 5
4.2 Липосомальные препараты . . . 6
4.3 Оценка метаболитов лекарственного средства . . . 6
4.4 Оценка примесей . . . 6
Приложение ДА (справочное) Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов ссылочным национальным стандартам Российской Федерации . . . 7

## Введение

Настоящий стандарт определяет общие принципы планирования доклинических исследований в ходе разработки противоопухолевых лекарственных средств, что должно способствовать более быстрой разработке новых препаратов и защите пациентов от ненужных побочных эффектов, а также обеспечить рациональное использование лабораторных животных в соответствии с практикой 3Р (сокращение/оптимизация/замена). Стандарт содержит рекомендации по доклинической оценке лекарственных препаратов, необходимой для применения в клинических исследованиях у пациентов с генерализованными стадиями заболевания и ограниченными возможностями терапии.

Настоящий стандарт идентичен Руководству ICH S9 по доклиническим исследованиям противоопухолевых лекарственных средств (IDT ICH S9 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals) Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)[1)].

[1)] С 25 октября 2015 г. переименован в Международный совет по гармонизации (Council for Harmonisation ICH).

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

## Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств

Medicines for medical application.
Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals

Дата введения — 2017—05—01

## 1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на лекарственные средства, предназначенные для терапии онкологических заболеваний у пациентов с тяжелыми и жизнеугрожающими стадиями заболевания.

Стандарт распространяется на вещества, получаемые методом химического синтеза, и биотехнологические лекарственные средства вне зависимости от пути введения.

Стандарт описывает типы и время проведения доклинических исследований с учетом клинической разработки препаратов. Также в нем приведены минимальные условия для начала пилотных клинических исследований у пациентов с поздними стадиями заболевания, с резистентным течением заболевания в отношении имеющейся терапии или ее отсутствии.

Данный стандарт не распространяется на лекарственные средства, предназначенные для профилактики онкологических заболеваний, терапии симптомов или побочных эффектов химиотерапии, исследованиям у здоровых добровольцев, а также на вакцины, препараты клеточной и генной терапии. В настоящем стандарте не рассматриваются радиофармацевтические препараты, однако изложенные в нем положения применимы к этой группе лекарственных средств.

### 1.1 Общие принципы

Разработка любого лекарственного препарата требует проведения исследований, позволяющих оценить его фармакологические и токсикологические свойства применительно к предлагаемому медицинскому применению. Для оценки новых свойств, связанных с самим лекарственным препаратом или особенностям его медицинского применения, как правило, требуется модификация «стандартных» протоколов доклинических исследований.

На ход разработки может влиять и используемый технологический процесс. В целом, фармацевтическая субстанция действующего вещества, используемая при проведении доклинических исследований, должна быть всесторонне охарактеризована и адекватно представлять то действующее вещество, которое будет применяться в клинических исследованиях.

Как правило, доклинические исследования, проводимые в ходе разработке лекарственного препарата, должны проводиться в соответствии с Надлежащей лабораторной практикой (GLP).

## 2 Доклинические исследования, проводимые для изучения лекарственных препаратов

### 2.1 Фармакологические доклинические исследования

До начала I фазы клинических исследований лекарственных препаратов должны быть получены предварительные данные о механизме(ах) действия вещества и имеющихся взаимодействиях, а также подтверждено противоопухолевое действие. Для этих исследований на основании терапевтической мишени и механизма действия исследуемого вещества должны быть выбраны подходящие модели, при этом не должен использоваться такой же тип опухоли, как в клинических исследованиях.

Издание официальное

Эти исследования могут обеспечить:

- получение доклинических данных, подтверждающих наличие фармакологического эффекта;
- получение данных для режимов дозирования и повышения доз;
- получение информации для выбора вида лабораторных животных;
- получение дополнительной информации по определению начальной дозы и выбору лабораторных биомаркеров, если это применимо;
- обоснование составов лекарственных препаратов, если применимо.

Изучение вторичных фармакодинамических характеристик изучаемого действующего вещества может помочь в оценке его безопасности для человека, в связи с чем эти характеристики рекомендуется изучить надлежащим способом.

### 2.2 Доклинические фармакологические исследования безопасности

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

### 2.3 Фармакокинетические исследования

Оценка определенных фармакокинетических параметров (например, максимальной концентрации вещества в плазме/сыворотке крови, площадь под кривой (AUC) и период полувыведения) у животных разных видов, используемых в доклинических исследованиях, могут помочь в выборе доз, режимов дозирования и эскалации доз для клинических исследований фазы I. Дополнительная информация о всасывании, распределении, метаболизме и выведении должна быть получена, как правило, параллельно с проводимыми клиническими исследованиями.

### 2.4 Общетоксикологические исследования

Основная цель клинических исследований I фазы у больных с терминальными стадиями онкологического заболевания — оценка безопасности лекарственных препаратов. Протокол исследований этой фазы может включать введение препарата до максимальной переносимой дозы (MTD) и токсичной дозы (DLT). Токсикологические исследования для определения дозы, не вызывающей побочных эффектов (NOAEL), или отсутствия эффектов (NOEL) не считаются обязательными для получения разрешения на проведение клинических исследований противоопухолевых препаратов. Учитывая значительное влияние режима дозирования на токсичность лекарственных препаратов, приблизительные клинические схемы дозирования должны быть изучены в доклинических исследованиях. Более подробно данный вопрос рассмотрен в подразделах 3.3 и 3.4.

Должна быть проведена оценка вероятности восстановления функций после токсического эффекта для понимания обратимости или необратимости тяжелых побочных эффектов лекарственных средств. В случае наличия серьезного токсикологического эффекта при уровнях доз, соответствующих клиническим, и невозможности предсказать теоретически восстановление функций от этого эффекта, требуется проведение исследования, включающего период наблюдения после окончания введения препарата. Указанная теоретическая научная оценка может включать объем и степень тяжести патологических изменений и регенеративные возможности физиологической системы/органа, подвергшейся токсическому воздействию. Если исследование для оценки обратимости эффекта требуется, оно должно быть завершено до начала клинических исследований. Подтверждение полного восстановления функций не считается обязательным.

Общетоксикологические исследования малых синтетических молекул обычно проводят на грызунах и негрызунах. В отдельных случаях, определяемых индивидуально, могут использовать альтернативные подходы (например, для генотоксических лекарственных средств, мишенью которых являются быстро делящиеся клетки, достаточным может считаться исследование с многократным введением вещества на одном виде грызунов, при условии, что грызуны являются приемлемым видом животных

для токсикологического исследования). Количество видов животных, включаемых в общетоксикологические исследования биотехнологических лекарственных препаратов, описано в руководстве ICH S6.

Токсикокинетические исследования следует проводить, если это приемлемо.

Примечание 1 — Для исследований у негрызунов в группы для каждой дозы обычно включают по трое животных каждого пола и дополнительно по два каждого пола для наблюдения за обратимостью токсических эффектов (см. раздел 2.4). В исследованиях, как правило, должны использоваться животные обоих полов; исключения самцов или самок должны быть научно обоснованы.

### 2.5 Исследования репродуктивной токсичности

Оценку эмбрифетальной токсичности проводят для получения информации о потенциальных рисках для развития эмбриона или плода у больных с беременностью или тех, кто возможно станут беременными. Исследования эмбриофетальной токсичности противоопухолевых препаратов должны быть закончены к моменту подачи документов для государственной регистрации лекарственного препарата, но проведение этих исследований для получения разрешения на клинические исследования у больных с терминальными стадиями заболевания не считаются обязательными. Также эти исследования не считаются обязательными для государственной регистрации генотоксических лекарственных препаратов, мишенью которых являются быстро делящиеся клетки (например, клетки костного мозга, базальные клетки), или лекарственных препаратов, относящихся к терапевтическому классу, наличие онтогенетической токсичности у которого убедительно показано.

Исследования эмбриофетальной токсичности малых синтетических молекул обычно проводят на двух видах животных, как описано в руководстве ICH S5. Если в исследовании эмбриофетальной онтогенетической токсичности выявлена эмбриофетальная летальность или тератогенность, подтверждающие исследования на втором виде животных, как правило, не проводят.

Оценка репродуктивной токсичности биотехнологических препаратов на одном виде фармакологически пригодных лабораторных животных обычно считается достаточной. Эта оценка может быть проведена путем оценки токсичности в период органогенеза или в исследованиях, планы которых приведены в руководстве ICH S6. Альтернативные подходы могут быть использованы, если это научно обоснованно. Альтернативные подходы могут включать оценку литературных данных, оценку плацентарного переноса, прямые или непрямые эффекты биотехнологических лекарственных средств или другие факторы.

Исследование фертильной токсичности и ранней онтогенетической токсичности не требуется для получения разрешения на проведение клинических исследований или государственной регистрации лекарственных препаратов, предназначенных для терапии пациентов с терминальными стадиями заболевания. Для оценки влияния исследуемого вещества на фертильность следует использовать информацию о его действии на органы репродуктивной системы, получаемую в ходе общетоксикологических исследований.

Проведение исследований пре- и постнатальной токсичности обычно не требуется для получения разрешения на проведение клинических исследований или государственной регистрации лекарственных препаратов, предназначенных для терапии пациентов с терминальными стадиями заболевания.

### 2.6 Исследования генотоксичности

Исследования генотоксичности не считаются необходимыми для получения разрешения на проведение клинических исследований лекарственных препаратов, предназначенных для терапии пациентов с терминальными стадиями заболевания, но должны быть завершены к моменту подачи документов на государственную регистрацию (см. руководство ICH S2). Относительно биотехнологических лекарственных средств следует выполнять положения руководства ICH S6. Если результаты исследования генотоксичности *in vitro* положительные, испытания *in vivo* могут не потребоваться.

### 2.7 Исследования канцерогенности

В руководстве ICH S1A описаны подходы к оценке канцерогенности противоопухолевых лекарственных средств. Их проведение не требуется для государственной регистрации лекарственных препаратов, предназначенных для терапии пациентов с терминальными стадиями заболевания.

### 2.8 Исследования иммунотоксичности

Компоненты планов исследования общей токсичности считаются, как правило, достаточными для оценки иммунотоксического потенциала большинства противоопухолевых лекарственных средств и для последующей подачи документов на государственную регистрацию. При изучении иммуномодуляторов возможно потребуется включение в протокол исследования дополнительных конечных точек (например, иммунофенотипирование методом проточной цитометрии).

### 2.9 Исследование фотобезопасности

Предварительная оценка фототоксического потенциала, основанная на фотохимических характеристиках лекарственного средства и данных других веществ этого класса, должна быть проведена до начала клинических исследований I фазы. Если эти данные свидетельствуют о наличии вероятного риска, то при клинических исследованиях должны быть приняты соответствующие защитные меры. Если риск фотобезопасности не может быть адекватно оценен на основании доклинических данных или клинического опыта, то для государственной регистрации должна быть проведена оценка фотобезопасности в соответствии с подходами, изложенными в руководстве ICH M3.

## 3 Доклинические данные, необходимые для получения разрешения на клинические исследования и государственной регистрации

### 3.1 Начальная доза для первого введения человеку

Выбор начальной дозы заключается в определении дозы лекарственного средства, которая будет оказывать фармакологический эффект и является обоснованно безопасной для применения у человека. Величина начальной дозы должна быть научно обоснована с использованием всех имеющихся доклинических данных (то есть фармакокодинамика, фармакокинетика, токсикология); ее выбор сделан с использованием различных подходов (см. примечание 2). Для большинства малых молекул, вводимых системно, для межвидового масштабирования доз у животных различных видов до эквивалентных доз у человека обычно используется нормализация дозы по площади поверхности тела. Также и для малых молекул, и для биотехнологических препаратов может использоваться межвидовое масштабирование на основе массы тела, AUC или других параметров экспозиции.

Для биотехнологических препаратов, обладающих иммунным агонизмом, следует проводить выбор начальной дозы с использованием минимального ожидаемого биологического эффекта (MABEL).

Примечание 2 — Общий поход для большинства малых молекул заключается в установлении начальной дозы на уровне 1/10 тяжелой токсической дозы у 10 % животных (STD10), грызунов. Если фармакологически наиболее приемлемыми являются негрызуны, то адекватной считается начальная доза в 1/16 наивысшей нетяжелой токсической дозы (HNSTD). HNSTD определяют как наивысшая доза, которая не вызывает смертности, тяжелых жизнеугрожающих токсических эффектов и необратимых изменений у животных.

### 3.2 Эскалация доз и наибольшая доза в клинических исследованиях

Как правило, использованная в доклинических исследованиях наибольшая доза или экспозиция не является ограничением для эскалации доз или наибольшей дозы у человека, применяемой в клиническом исследовании у онкологических больных. Если в доклинических токсикологических исследованиях получены ступенчатые (лестничнообразные) кривые доза—ответ или экспозиция—ответ или в случае отсутствия прогностического маркера для тяжелой токсичности следует использовать более малые, чем обычно, пропорции для эскалации дозы (дробное увеличение, а не двойное).

### 3.3 Длительность и график проведения токсикологических исследований, необходимых для начала первых клинических исследований у человека

В клинических исследованиях I фазы лечение может быть продолжено с учетом ответа пациента, и в этом случае не требуется проведение нового токсикологического исследования для обоснования продолжительности терапии, превышающей длительность завершенного токсикологического исследования.

Дизайн доклинических исследований должен быть тщательно подобран, чтобы учесть различные режимы дозирования, которые могут быть использованы в первых клинических исследованиях. Не требуется обеспечить полное совпадение режимов дозирования в клинических и доклинических исследованиях, однако данных токсикологических исследований должно быть достаточно для обоснования клинической дозы и режима дозирования, а также для определения токсического потенциала. Например, один фактор, который можно использовать, это период полувыведения у лабораторных животных, использованных в исследовании, и прогнозируемый (или известный) период полувыведения вещества у человека. Другие данные могут включать оценку экспозиции, профиль токсичности, насыщение рецепторов и др. В таблице 1 приведены примеры режимов дозирования в доклинических исследованиях, наиболее часто используемых при разработке противоопухолевых лекарственных препаратов и которые могут использоваться и для малых молекул, и для биотехнологических лекарственных препаратов. В случае отсутствия данных доклинических исследований, требуемых для обоснования изменения

клинических режимов дозирования, достаточно данных дополнительного токсикологического исследования у одного вида лабораторных животных.

### 3.4 Продолжительность токсикологических исследований для обоснования продолжающихся клинических исследований и государственной регистрации

Данных доклинических исследований, необходимых для получения разрешения на проведение клинических исследований I фазы, и данных клинического исследования I фазы, как правило, достаточно для начала клинических исследований II фазы и терапию онкологических больных 1 или 2 линии. Для обоснования продолжения клинических исследований противоопухолевых лекарственных препаратов у больных с терминальными стадиями заболевания и начала III фазы клинических исследований должны быть представлены результаты исследований с многократным введением препарата продолжительностью 3 мес с предполагаемым в клинических исследованиях режимом дозирования. Для регистрации большинства противоопухолевых лекарственных препаратов для терапии больных с терминальными стадиями заболевания достаточным считаются доклинические исследования продолжительностью 3 мес.

Для обоснования планируемых изменений в режим дозирования препарата необходимо провести оценку имеющихся клинических данных. Если имеющихся клинических данных недостаточно для обоснования изменений режима, необходимо рассмотреть факторы, описанные в подразделе 3.3.

### 3.5 Комбинация лекарственных препаратов

Лекарственные средства, которые планируется применять в комбинации, должны быть тщательно изучены в индивидуальных токсикологических исследованиях. Данные, необходимые для обоснования использования комбинации препаратов, должны быть представлены до начала клинического исследования. В большинстве случаев токсикологические исследования по оценке безопасности применения комбинации лекарственных препаратов, предназначенных для терапии больных с поздними стадиями онкологического заболевания, не требуется. Если профиль токсичности для человека исследуемых препаратов был определен, доклинические исследования по оценке их комбинации, как правило, не требуются. В случае исследования комбинации, один из компонентов которой находится на ранней стадии разработки (т. е. профиль токсичности для человека не был определен), должно быть проведено фармакологическое исследование для обоснования применения комбинации препаратов. Данные такого исследования должны показать увеличение фармакологической активности при отсутствии значительного увеличения токсичности; в исследовании используют ограниченное количество конечных точек, таких как смертность, клинические проявления и масса тела животных. На основе имеющейся информации должно быть принято решение о необходимости специального токсикологического исследования комбинации лекарственных средств или ее отсутствии.

### 3.6 Доклинические исследования, необходимые для начала клинических исследований у детей

Основной принцип изучения большинства противоопухолевых лекарственных препаратов в клинических исследованиях у детей заключается в определении относительно безопасной дозы препарата для взрослых людей и, затем, в оценке определенной части этой дозы в первых клинических исследованиях у детей. Описываемые в настоящем стандарте подходы по доклиническим исследованиям лекарственных средств пригодны и для педиатрических исследований. Как правило, для включения детей в число пациентов, для которых предназначается противоопухолевый препарат, не требуется проведение исследований у неполовозрелых животных. Необходимость проведения таких исследований следует рассматривать только в тех случаях, когда данные о безопасности препарата для человека и предшествующие доклинические исследования у животных считаются недостаточными для оценки безопасности в предполагаемой педиатрической возрастной группе.

## 4 Другие вопросы

### 4.1 Конъюгированные препараты

Конъюгированные препараты представляют собой лекарственные средства, соединенные ковалентными связями с молекулами носителя, такими как белки, липиды или сахара. Оценка безопасности конъюгатов является основной задачей исследований. Оценка безопасности неконъюгированных веществ, включая используемые агенты конъюгирования, может быть ограниченной. Должны быть получены данные о стабильности конъюгатов в плазме лабораторных животных и человека. При токсикокинетическом исследовании следует оценивать кинетику конъюгированного и неконъюгированного компонентов после введения конъюгата.

### 4.2 Липосомальные препараты

Если безопасность вещества, помещаемого в липосому, была полностью охарактеризована, полное изучение липосомального препарата проводить не требуется. При необходимости оценка безопасности должна включать токсикологическую оценку липосомального препарата и ограниченную оценку действующего вещества и носителя (т.е. отдельные подгруппы в рамках токсикологического исследования). Описанный подход может также применяться к другим похожим носителям. При необходимости также следует провести токсикокинетическую оценку липосомального препарата. В таком исследовании, если возможно, оценивается кинетика свободного компонента и липосомального препарата после его введения.

### 4.3 Оценка метаболитов лекарственного средства

В некоторых случаях метаболиты лекарственного средства, выявленные при исследовании у человека, не были оценены в доклинических исследованиях. Как правило, для клинических исследований у пациентов с поздними стадиями заболевания не требуется проведения отдельного исследования этих метаболитов.

### 4.4 Оценка примесей

Требования к предельному содержанию примесей в лекарственном средстве основаны на допустимом риске, как установлено руководствами ICH Q3A и Q3B. Превышение установленных этими руководствами пределов содержания примесей допустимо в случае противоопухолевых лекарственных средств, соответствующее обоснование представляется в регистрационном досье. Обоснование может содержать описание заболевания, для лечения которого предназначен препарат, группы пациентов, характеристики действующего вещества (фармакологические эффекты, генотоксичность, канцерогенность и т. д.), длительность терапии, влияние снижения содержания примеси на технологический процесс. Оценка примеси может включать также рассмотрение доз или концентраций, изученных при доклинических исследованиях, относительно клинических доз.

Для установления предельного содержания генотоксичных примесей были применены различные подходы на основе повышения риска канцерогенеза в течение жизни. Данные требования не применимы для лекарственных препаратов, предназначенных для терапии пациентов с поздними стадиями онкологического заболевания, и приведенные выше подходы могут быть использованы для установления более высоких пределов содержания примесей. Примеси, которые представляют собой метаболиты, присутствующие у животных и/или человека, как правило, считаются нормированными.

Таблица 1 — Примеры режимов дозирования противоопухолевых лекарственных средств в доклинических исследованиях, проводимых для первых клинических исследований

| Режим дозирования в клинике | Примеры режимов дозирования в доклинических исследованиях[1),2),3),4)] |
|---|---|
| Один раз каждые 3—4 нед. | Однократное введение |
| Ежедневно в течение пяти дней каждые 3 нед. | Ежедневно в течение пяти дней |
| Ежедневно в течение пяти-семи дней, перемежающие нед. | Ежедневно в течение пяти—семи дней, перемежающие недели (2-дозовый цикл) |
| Один раз в неделю в течение 3 нед., недельный перерыв | Один раз в неделю в течение трех нед. |
| Два-три раза в неделю | Два-три раза в неделю в течение четырех нед. |
| Ежедневно | Ежедневно в течение четырех нед. |
| Еженедельно | Один раз в неделю для четырех-пяти доз |

[1)] В таблице представлена фаза дозирования. Длительность токсикологической оценки при доклинических исследованиях должна быть научно обоснована с учетом ожидаемого профиля токсичности и клинического режима дозирования. Например, следует предусмотреть патологическое исследование животных через короткий промежуток времени после фазы введения препарата для оценки ранних токсических проявлений и через более длительный промежуток — для оценки поздней токсичности.

[2)] Более подробно гибкость взаимосвязи клинического режима дозирования и доклинических исследований рассмотрена в подразделе 3.3.

[3)] Представленные в таблице режимы дозирования не содержат период восстановления (см. раздел 2.4 и примечание 1 в отношении этого периода).

[4)] Режимы дозирования, описанные в таблице, могут быть изменены, если необходимо, для веществ с удлиненными фармакодинамическими эффектами, длинным периодом полувыведения, риском анафилактических реакций. Также следует учитывать возможные иммуногенные эффекты (см. ICH S6 или ГОСТ Р 56699.

**Приложение ДА**
**(справочное)**

## Сведения о соответствии ссылочных международных стандартов национальным стандартам Российской Федерации

Таблица ДА.1

| Обозначение ссылочного международного стандарта | Степень соответствия | Обозначение и наименование соответствующего национального стандарта |
|---|---|---|
| ICH S7A | IDT | ГОСТ Р 56700—2015 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические фармакологические исследования безопасности» |
| ICH S7B | — | * |
| ICH S6 | IDT | ГОСТ Р ИСО 56699—2016 «Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации» |
| ICH S5 | — | * |
| ICH S1A | — | * |
| ICH M3 | 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 Q3A | — | * |
| ICH Q3B | — | * |

* Соответствующий национальный стандарт отсутствует. До его принятия рекомендуется использовать перевод на русский язык данного международного документа.

Примечание — В настоящей таблице использовано следующее условное обозначение степени соответствия стандартов:

- IDT — идентичные стандарты.

УДК:006.354

ОКС 11.120.01
11.020

Ключевые слова: лекарственные средства для медицинского применения, доклинические исследования, противоопухолевые лекарственные препараты

Редактор *Р.В. Старшинов*
Технический редактор *В.Ю. Фотиева*
Корректор *М.И. Першина*
Компьютерная верстка *И.А. Налейкиной*

Сдано в набор 17.10.2016. Подписано в печать 27.10.2016. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,12. Тираж 26 экз. Зак. 2671.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.

gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru