



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



RegLec

# Экспертная оценка безопасности лекарственных средств для проведения клинических исследований

Енгальчева Галина Нинелевна  
заместитель начальника управления № 4  
Центра экспертизы качества готовых лекарственных  
средств

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



# Доклинические исследования безопасности лекарственных средств

## **Основные цели состоят в выявлении:**

- токсического влияния на органы-мишени
- зависимости доза-эффект
- связи с системной экспозицией
- обратимости эффектов

## **Данные ДКИ необходимы для:**

- определения начальной (стартовой) дозы для клинических исследований
- определения диапазона безопасных доз
- установления параметров клинического мониторинга потенциальных нежелательных явлений



# Современные тенденции проведения доклинических исследований безопасности

Безопасная, этичная разработка и скорейшее внедрение новых высокоэффективных лекарственных препаратов

Оптимизация в соответствии с принципами 3R:

*reduce/refine/replace* - сокращение/улучшение/замена

- Сокращение (рациональное использование) лабораторных животных и других ресурсов
- Замена высокоорганизованных животных низкоорганизованными или использование альтернативных методов исследования *in vitro* (при их надлежащей валидации и принятиями всеми регуляторными ведомствами)



# Экспертиза доклинических исследований безопасности с целью проведения КИ

## Оценка:

- научной обоснованности программы доклинических исследований
- выбора экспериментальной модели и (или) тест-системы
- объема выполненных ДКИ с целью установления фармакодинамических эффектов, механизма действия и потенциальных побочных эффектов лекарственного препарата
- интерпретации разработчиком полученных результатов доклинических исследований лекарственного препарата
- методов статистической обработки результатов ДКИ



# Стандартные доклинические исследования безопасности

- фармакологическая безопасность
- токсикокинетика
- общетоксическое действие
- местная переносимость
- генотоксичность
- репродуктивная токсичность
- канцерогенность
- *иммунотоксичность*
- *фотобезопасность*
- *лекарственная зависимость*
- *прочие исследования токсичности*



# Фармакологические исследования

- первичная фармакодинамика – изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени
- вторичная фармакодинамика – изучение механизма действия и эффектов вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью
- Фармакологическая безопасность – выявление и изучение потенциальных нежелательных фармакодинамических эффектов действующего вещества на физиологические функции организма, начиная с доз терапевтического диапазона и выше



# Фармакологические исследования безопасности

- До первого применения препарата у человека необходимы
  - Исследования «основной батареи тестов»
    - ЦНС
    - Сердечно-сосудистая система
    - Дыхательная систем
  - Дополнительные исследования, если имеются данные о неблагоприятном влиянии на прочие системы и органы
- В процессе клинических исследований
  - Дополнительное изучение фармакологической безопасности проводят для уточнения или объяснения выявленных или подозреваемых неблагоприятных эффектов
- Для разрешения медицинского применения препарата
  - Исследования фармакологической безопасности должны быть проведены в полном объеме
  - Отсутствие каких-либо видов исследований должно быть обосновано



# Токсикокинетические исследования

Получение фармакокинетических данных при проведении токсикологических исследований или в специально планируемых исследованиях с целью оценки системной экспозиции действующего вещества, в том числе в дозах токсического диапазона.

*Токсикокинетические исследования служат «мостиком» между доклиническими и клиническими данными*





# Токсикокинетические исследования

**Основная цель** – это описание

- системной экспозиции вещества, достигаемой у ЖИВОТНЫХ
- СВЯЗИ СИСТЕМНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ С
  - вводимой дозой
  - длительностью токсикологического исследования



# Токсикокинетические исследования

## Вторичные цели

- установление связи системной экспозиции с токсикологическими данными для оценки безопасности при проведении клинического исследования
- обоснование релевантности экспериментальных животных и режимов дозирования при проведении токсикологических исследований
- получение информации для планирования дальнейших токсикологических исследований



# Токсикокинетические и фармакокинетические исследования

## **До начала КИ необходимо оценить:**

- Метаболический профиль и степень связывания с белками плазмы животных и человека *in vitro*
- Системную экспозицию при изучении токсичности при многократном введении

## **К III фазе КИ необходимы сведения о:**

- о фармакокинетике у животных (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение)
- потенциальных лекарственных взаимодействиях
- метаболитах (при необходимости)



# Исследования острой токсичности

- Специальные (самостоятельные) исследования не являются строго необходимыми
- Сведения о дозолIMITИРУЮЩЕЙ токсичности при краткосрочном введении могут быть получены из исследований при повторном введении
- Летальность не является обязательной конечной точкой
- Исследования могут быть ограничены только клиническим способом введения и не соответствовать GLP (если клинический способ введения изучали в исследованиях токсичности при повторном введении по GLP)

**До проведения III фазы КИ** должна быть получена информация о дозолIMITИРУЮЩИХ токсических дозах

**Более ранняя оценка** необходима, если в КИ участвуют пациенты с высоким риском передозировки (депрессия, боль, деменция) или КИ проводят в амбулаторных условиях



# Продолжительность исследования токсичности при повторном введении

Длительность введения препарата в КИ	Длительность исследования токсичности при многократном введении	
	Грызуны	Негрызуны
До 2 недель	2 недели	2 недели
От 2 недель до 6 месяцев	Соответствует длительности КИ	Соответствует длительности КИ
Более 6 месяцев	6 месяцев	9 месяцев



# Местная переносимость

- Изучают в рамках исследования общетоксического действия
- Способ введения должен соответствовать клиническому
- Для ограниченных исследований при альтернативном способе введения (в/в для определения абсолютной биодоступности препарата, принимаемого внутрь) – допустимо однократное введение одному виду животных
- Если будет использоваться новый растворитель, необходимо его изучить
- Для парентеральных лекарственных препаратов может потребоваться изучение местной переносимости в непредусмотренных местах инъекций (интратекально при рекомендуемом эпидуральном введении, паравенозно для в/в)



# Генотоксичность

Длительность введения в КИ	Минимально необходимые исследования
Однократное введение	Генные мутации
Многократное введение	Генные мутации + хромосомные повреждения у млекопитающих

В случае положительных результатов может потребоваться проведение дополнительных исследований для дальнейшей клинической разработки препарата.

Для биотехнологических препаратов проведение исследований не является строго обязательным.



# Репродуктивная токсичность

## Мужчины

- Участвуют в I и II фазах до проведения исследований фертильности у самцов (при условии, что при изучении общетоксического действия при повторном введении оценивали влияние препарата на репродуктивную систему самцов)
- До начала крупномасштабных или длительных КИ (напр. III фазы) необходимо завершить исследования фертильности у самцов





# Репродуктивная токсичность

## Женщины с несохранным детородным потенциалом

- Участвуют в КИ без проведения исследований репродуктивной токсичности (при условии, что при изучении общетоксического действия при повторном введении оценивали влияние препарата на репродуктивную систему самок)



# Репродуктивная токсичность

Оценка влияния препарата на репродуктивные органы самцов и самок при многократном введении является достаточной при условии:

- длительность эксперимента не менее 2 недель
- проведено гистологическое изучение органов репродуктивной системы



# Репродуктивная токсичность

Для участия в КИ женщин с сохраненным детородным потенциалом

- Необходимо описать и минимизировать риск непреднамеренного воздействия на эмбрион или плод
  - Проведение исследований репродуктивной токсичности в полном объеме
  - Принятие мер по недопущению наступления беременности



# Репродуктивная токсичность

Для участия в КИ беременных женщин

Необходимо:

- Провести исследование репродуктивной токсичности в полном объеме
- изучить генотоксичность с использованием стандартного набора тестов
- оценить имеющиеся данные о безопасности применения препарата человека



# Канцерогенность

- Длительная продолжительность КИ не является достаточной причиной для проведения исследований канцерогенности на ранних этапах клинической разработки
- Результаты завершенных исследований предоставляются к моменту регистрации
- При наличии веских оснований, указывающих на канцерогенный риск результаты исследования канцерогенности могут потребоваться до начала КИ
- Для биотехнологических препаратов проведение исследований не является строго обязательным



# Иммунотоксичность

Подлежит оценке для всех новых препаратов. Изучение проводят в стандартных токсикологических исследованиях (выявляют иммуноопосредованные сигналы) и в дополнительных исследованиях иммунотоксичности выявленных сигналов.

Дополнительные исследования необходимо завершить до начала III фазы КИ.



# Исследование фототоксичности

**Фототоксическая** реакция – острый светоиндуцированный ответ ткани на фотореакционноспособные химические вещества

## **ЕСЛИ СОЕДИНЕНИЕ**

- Поглощает свет в диапазоне от 290 до 700 нм
- Генерирует активные формы после поглощения УФ и видимого света
- Установлено распределение в тканях, подверженных световому облучению (кожа, глаза)

**Его нельзя считать фотобезопасным**



# Необходимость исследования фототоксичности

определяется:

- Фотохимическими свойствами
- Информацией о фототоксическом потенциале химически сходных соединений
- Распределением препарата в тканях
- Клиническими или доклиническими проявлениями, указывающими на фототоксичность

На ранних этапах клинической разработки необходимо предусмотреть меры защиты пациента от света.

Экспериментальную оценку фототоксического потенциала завершают к III КИ.





# Оценка риска развития лекарственной зависимости

Обязательна для препаратов, влияющих на ЦНС (независимо от показаний)

- Необходима для:
  - обоснования дизайна КИ
  - Определения категории препарата (психотропный, наркотический)
  - Составления инструкции
- Оценку риска развития лекарственной зависимости необходимо провести до первого применения препарата у человека



# Сроки проведения исследований лекарственной зависимости

- Рецепторное связывание и фармакологическая безопасность (ЦНС) - *до клинических исследований 1 фазы*
- Исследования метаболитов – *после получения ФК-данных у человека*
- Расширенные исследования аддиктивного потенциала при наличии факторов риска – *до клинических исследований 3 фазы*
- Вся информация должна быть представлена к моменту регистрации препарата



# При экспертизе результатов доклинического изучения безопасности учитывают

- Фармакодинамические эффекты, связанные с механизмом действия ЛС
- Нежелательные эффекты, характерные для аналогов по структуре и действию
- Результаты, полученные при
  - изучении вторичных фармакодинамических эффектов
  - изучении фармакологической безопасности
  - токсикологических исследованиях
- Показания к применению препарата
- Целевую популяцию пациентов
- Прочее

*Изменения нормативно-правовой базы отражаются на структуре и значимости экспертных критериев, однако не снижают требований к безопасности лекарственных препаратов*



**Спасибо за внимание!**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения