

Подготовка доклинического обзора для лекарственного препарата по данным научной литературы

Г. Н. Енгальчева*, Р. Д. Сюбаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Современные требования к регистрационному досье предусматривают предоставление доклинического (неклинического) обзора, включающего данные научной литературы о доклинических исследованиях лекарственного средства и фактические результаты проведенных доклинических исследований заявляемого лекарственного препарата. Для отдельных групп лекарственных препаратов данные научной литературы заменяют собственные доклинические исследования, которые могут оказаться избыточными. Одной из важных функций обзора данных научной литературы является анализ актуализированной информации о доклинических исследованиях лекарственного препарата, результаты которых влияют на оценку эффективности и безопасности препарата и могут изменять соотношение «польза — риск». Цель работы — определить оптимальный формат представления данных научной литературы в доклиническом обзоре, отражающий особенности методологии доклинических фармакологических и токсикологических исследований лекарственных средств. Проанализированы нормативные документы Российской Федерации и Евразийского экономического союза, регламентирующие представление в составе регистрационного досье на лекарственный препарат обзора опубликованных результатов научных работ вместо собственных доклинических исследований. Рассмотрены возможные случаи затруднений в подготовке доклинического обзора по данным научной литературы. В целях систематизации библиографических сведений рекомендован формат представления фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических данных, который соответствует принципам формирования регистрационного досье в формате общего технического документа. Предложенные рекомендации унифицируют подготовку и оформление доклинического обзора, который должен быть информационно-аналитическим источником аргументированной оценки соотношения «польза — риск». Унификация оформления данных, полученных из источников научной литературы, будет облегчать разработчику подготовку надлежащего доклинического обзора и способствовать ускорению процесса получения разрешения на проведение клинического исследования или регистрации лекарственного препарата.

Ключевые слова: лекарственный препарат; доклинический обзор; данные научной литературы; доклинические исследования; общий технический документ; ОТД

Для цитирования: Енгальчева ГН, Сюбаев РД. Подготовка доклинического обзора для лекарственного препарата по данным научной литературы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):263–272. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-263-272>

* **Контактное лицо:** Енгальчева Галина Нинелевна; Engalycheva@expmed.ru

Preparation of a Nonclinical Overview Based on Scientific Literature

G. N. Engalycheva*, R. D. Syubaev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Current requirements for the registration dossier include submission of a preclinical (nonclinical) overview, including scientific literature data on preclinical studies and actual preclinical data on the medicinal product. For some groups of medicines, scientific literature data may be used instead of actual preclinical data, which may be redundant. One of the important functions of the scientific literature review is the analysis of updated preclinical information on the medicinal product, which reflects the product's characteristics, supports conclusions on its efficacy or safety, and may affect the results of the benefit/risk assessment. The aim of the study was to determine the optimal format for presenting scientific literature data in a nonclinical overview that would reflect the methodological aspects of preclinical pharmacology and toxicology studies of medicines. The authors analysed the regulations of the Russian Federation and the Eurasian Economic Union containing requirements for the scientific literature review submitted instead of actual preclinical data as part of the registration dossier for a medicinal product. The authors also considered potential difficulties in preparing a nonclinical overview based on scientific literature. In order to systematise scientific literature data, it is recommended to provide pharmacodynamic, pharmacokinetic, and toxicological data using a format consistent with the common technical document. The proposed recommendations help to harmonise the process of preparation and design of a nonclinical overview which should contain data and facts enabling a reasoned assessment of the benefit/risk ratio. The standardised format of literature data presentation will help the developer prepare an adequate nonclinical overview and will speed up assessment of clinical trial or marketing authorisation applications.

Key words: medicinal product; nonclinical overview; scientific literature data; preclinical studies; common technical document; CTD

For citation: Engalycheva GN, Syubaev RD. Preparation of a nonclinical overview based on scientific literature. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):263–272. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-263-272>

* **Corresponding author:** Galina N. Engalycheva; Engalycheva@expmed.ru

При регистрации лекарственных препаратов (ЛП) в Российской Федерации и в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) допускается включение в регистрационное досье ЛП обзора данных научной литературы по доклиническим исследованиям (ДКИ) без представления результатов собственных ДКИ.

Анализ документов регистрационных досье, которые поступают на экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, показывает, что достаточно часто заявители испытывают определенные трудности с подготовкой обзоров по ДКИ, в том числе отражающих результаты исследования безопасности препарата. Данная ситуация может быть связана как с дефицитом специальных знаний о ДКИ и навыков работы с научной литературой у сотрудников, ответственных за подготовку регистрационных досье, так и с отсутствием конкретных рекомендаций по составлению обзора доклинических данных. Отмечено, что в коллективах по регистрации, как правило, преобладают специалисты с фармацевтическим и медицинским образованием, для которых поиск, сбор и методологическая оценка данных литературы по ДКИ является достаточно сложной задачей [1]. Недостатки обзора по ДКИ, выявляемые при экспертизе регистрационных досье, являются причиной запросов о предоставлении дополнительной информации.

Цель работы — определить оптимальный формат представления данных научной литературы в доклиническом обзоре, отражающий особенности методологии доклинических фармакологических и токсикологических исследований лекарственных средств.

НОРМАТИВНАЯ БАЗА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБЗОРА НАУЧНЫХ РАБОТ В СОСТАВЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

В Российской Федерации в 2014 г. вступили в силу поправки в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»¹, согласно которым разработчики воспроизведенных лекарственных средств получили возможность предоставлять обзоры научных работ вместо результатов собственных токсикологических исследований.

Согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств Евразийской экономической комиссии в соответствии с требованиями по исследованию отдельных групп препаратов

в регистрационном досье может быть представлен обзор данных научной литературы вместо результатов собственных ДКИ². Таблица 1 иллюстрирует требования ЕАЭС к данным научной литературы при регистрации препаратов отдельных групп.

Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения предусматривают предоставление обзора данных научной литературы по ДКИ для воспроизведенных, гибридных, растительных и препаратов с хорошо изученным медицинским применением. Этот документ располагается в регистрационном досье в модуле 2.4 «Обзор доклинических данных». Обзор данных научной литературы по ДКИ суммирует опубликованные результаты фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических исследований, позволяющих оценить потенциальные фармакологические и токсические свойства заявляемого препарата. При этом одной из важных функций обзора является рассмотрение новых сведений о результатах ДКИ, которые влияют на оценку эффективности или безопасности ЛП и могут изменять отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата. Для воспроизведенных ЛП в модуль 2.4 необходимо включать сведения о фармакологических свойствах и токсичности метаболитов и примесей, а также безопасности вспомогательных веществ. Для гибридного ЛП особое значение в обзоре ДКИ приобретают сведения о влиянии на фармакологический и токсикологический профиль ЛП свойств, характеризующих его отличие от воспроизведенного препарата.

Согласно Правилам проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС³ при изучении безопасности биоаналогичных ЛП следует придерживаться гибкого подхода, особенно если единственным релевантным видом животных являются нечеловекообразные приматы. В этом случае, как правило, не рекомендуется проведение стандартных исследований токсичности при многократном введении, также от заявителя не требуются результаты собственных исследований фармакологической безопасности, местной переносимости (при использовании в составе заявляемого препарата известных вспомогательных веществ), репродуктивной токсичности и канцерогенности. Для препаратов, полученных биотехнологическим путем (в том числе и биоаналогов), не требуется проведение исследований

¹ Федеральный закон от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение № 1.

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

Таблица 1. Требования ЕАЭС к данным научной литературы при регистрации отдельных групп препаратов

Table 1. EAEU requirements for scientific literature data on different classes of medicines

Группа препаратов Class of medicine	Требования к данным научной литературы Scientific literature data
Воспроизведенные препараты Generics	<ul style="list-style-type: none"> - Обновление научных публикаций об активном веществе лекарственного препарата; - анализ ранее неизвестных или следующих из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы свойств необходимо подтвердить доказательствами из научной литературы; - если активное вещество препарата представлено другой солью, эфиром или производным активного вещества, необходима дополнительная информация в виде библиографического обзора, доказывающая отсутствие изменений фармакологических и (или) токсикологических параметров - Updated scientific publications on the active pharmaceutical ingredient included in the medicinal product; - analysis of previously unknown product characteristics or characteristics related to the product nature and/or therapeutic class must be supported by evidence from the scientific literature; - if the active pharmaceutical ingredient in the product is represented by another salt, ether, or derivative of the active substance, additional information is needed in the form of a literature review demonstrating the absence of changes in pharmacology and/or toxicology characteristics
Гибридные препараты* Hybrid medicines*	<ul style="list-style-type: none"> - Обновление научных публикаций об активном веществе данного лекарственного препарата; - анализ ранее неизвестных или следующих из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы свойств необходимо подтвердить доказательствами из научной литературы - Updated scientific publications on the active pharmaceutical ingredient included in the medicinal product; - analysis of previously unknown product characteristics or characteristics related to the product nature and/or therapeutic class must be supported by evidence from the scientific literature
Лекарственные препараты с хорошо изученным медицинским применением** Well-established use medicinal products **	<p>В подробном обзоре научной литературы необходимо указывать доклинические и клинические характеристики препаратов. Для подтверждения хорошо изученного медицинского применения необходимо представить данные о частоте научных публикаций и актуальности использования активного вещества в течение 5 лет до подачи заявления на регистрацию</p> <p>A detailed scientific literature review has to describe preclinical and clinical characteristics of the medicinal product. To support the well-established medical use, it is necessary to provide data on the frequency of scientific publications and the use of the active pharmaceutical ingredient over 5 years preceding the marketing authorisation application</p>
Лекарственный растительный препарат (упрощенное регистрационное досье) Herbal medicinal product (simplified registration dossier)	<p>Научные публикации или заключение специалиста, подготовившего разделы 2.4 и 2.5 модуля о том, что рассматриваемый лекарственный растительный препарат или соответствующий препарат использовался не менее 10 лет во всех государствах — членах ЕАЭС с даты первого систематического и документированного применения лекарственного растительного препарата</p> <p>Scientific publications or the conclusion of the specialist who prepared Module sections 2.4 and 2.5 stating that the herbal medicinal product in question or the corresponding product has been used in all the EAEU Member States for at least 10 years from the date of the first systematic and documented use</p>

Примечания. Таблица составлена на основании Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», Приложение № 1.

* В отдельных случаях может потребоваться проведение дополнительных исследований.

** Для подтверждения хорошо изученного медицинского применения необходимы следующие сведения: срок, в течение которого активное вещество используется в медицинской практике, количественные аспекты использования активного вещества; частота научных публикаций и актуальность использования активного вещества в течение 5 лет до даты подачи заявления на регистрацию данного лекарственного препарата (со ссылкой на публикации в научных источниках); согласованность научных оценок.

Notes. The table was compiled on the basis of the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 78 “On the Rules for registration and examination of human medicines”, Appendix No. 1.

* In certain cases, additional studies may be required.

** The following information is needed to support the well-established medical use: the period of use of the active pharmaceutical ingredient (API) in medical practice, quantitative aspects of the API use; the frequency of scientific publications and the API use over 5 years preceding the marketing authorisation application (with references to scientific publications); lack of controversies in API scientific assessment.

генотоксичности. Основная задача на доклиническом этапе — подтверждение сопоставимости биоаналога референтному препарату. Таким образом, при подготовке регистрационного досье для биоаналогичного препарата в ряде случаев представляют данные научной литературы о доклинических исследованиях безопасности референтного препарата.

Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии введено понятие «смешанное регистрационное досье лекарственных препаратов»⁴. Предоставление смешанного регистрационного досье предусмотрено для ЛП, действующее вещество

которых «относится к группе действующих веществ с известным химическим строением», длительное время применяемых в медицинской практике, сведения о ДКИ которых ограничены или отсутствуют. В смешанном регистрационном досье модули 4 и 5 представляют собой комбинацию результатов собственных доклинических и (или) клинических исследований и обзора фармако-токсикологических свойств ЛП на основе опубликованных в научной медицинской литературе сведений. Использование смешанного регистрационного досье дает возможность оценить безопасность ЛП при отсутствии

⁴ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Приложение № 1 «Требования к составлению документов о доклинических исследованиях для смешанных регистрационных досье лекарственных препаратов».

сведений об изучении отдельных видов токсичности на основании имеющихся клинических данных. Для оценки вероятных рисков клинического применения таких препаратов определен минимальный объем ДКИ, который позволяет избежать проведения повторных исследований на животных. Для подготовки смешанного регистрационного досье рекомендовано использовать научные работы, клинические исследования, данные пострегистрационного опыта, полученного по результатам широкого клинического применения ЛП. Для таких препаратов, как правило, не требуется проведение ДКИ при наличии документированного опыта клинического применения, который позволяет установить все аспекты клинической эффективности и безопасности. ДКИ могут быть необходимы при наличии негативных класс-специфических эффектов или информации о небезопасности, полученной при клиническом применении ЛП. Кроме того, отсутствие сведений об отдельных доклинических токсикологических исследованиях является основанием для предположения о возможной небезопасности такого ЛП.

Таким образом, принятые нормативно-правовые акты в Российской Федерации и ЕАЭС являются юридическим основанием возможной замены фактических результатов собственных ДКИ, представляемых в доклиническом обзоре, релевантными данными научной литературы. Эта законодательно закреплённая альтернатива не является требованием, но вместе с тем акцентирует внимание заявителей и экспертов на качестве обзора данных научной литературы, который должен обеспечить адекватность такой замены.

НЕДОЧЕТЫ ПРИ ПОДГОТОВКЕ ОБЗОРА НАУЧНЫХ РАБОТ О ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Результаты экспертиз регистрационных досье, проведенных в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в период от начала имплементации правил ЕАЭС, показывают, что практически каждый второй доклинический обзор данных научной литературы имеет те или иные недочеты.

Характерные недочеты обзоров по ДКИ, которые являются причиной запросов о предоставлении дополнительной информации:

- в обзоре данных научной литературы представлены отрывочные и несистематизированные сведения о ДКИ;
- отсутствует информация об отдельных видах фармакологических и токсикологических исследований;
- некорректно оформлены ссылки на цитируемые источники и список литературы;

– в обзоре научных работ о ДКИ не представлено резюме профиля примесей активного вещества заявляемого препарата;

– представлен технический перевод без научного редактирования.

Наиболее распространенным недостатком обзора данных научной литературы о ДКИ ЛП является представление заявителем отрывочных и несистематизированных сведений. Авторы искусственно увеличивают объем текста за счет включения в него инструкции по медицинскому применению и общих рассуждений о важности тех или иных ДКИ без предоставления фактических данных, не используют при подготовке документа современные базы данных, не обращаются к информации, представленной на сайтах зарубежных регуляторных органов. Также недопустимым является отсутствие информации об изученных путях введения препарата животным и дозах, длительности эксперимента, видах экспериментальных животных, на которых проводили исследования.

Достаточно часто запрос экспертного учреждения о доработке обзора ДКИ связан с отсутствием сведений о примесях/продуктах распада (деградации) активного вещества заявляемого препарата. Необходимость предоставления этих сведений прежде всего связана с форматом общего технического документа (ОТД) по правилам ЕАЭС. Так, согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств⁵, в модуль 2 воспроизведенного препарата необходимо включить резюме профиля примесей активного вещества (и в соответствующих случаях — возможных продуктов разложения, образующихся при хранении ЛП).

Еще одним недочетом обзора литературы является отсутствие сведений об отдельных видах фармакологических и токсикологических исследований. Как правило, это касается препаратов, давно находящихся на рынке, ДКИ которых были проведены до вступления в силу современных международных документов по ДКИ. Также для препаратов, которые длительное время находятся на рынке, возникают сложности с поиском сведений об изучении отдельных видов токсичности. Согласно [2] чем старше источник, тем менее вероятен его перевод в электронный формат, при этом «точкой отсечки» по дате материала можно считать 90-е годы XX века, что предполагает использование бумажных версий документов для более ранних исследований.

Среди недочетов технического характера можно выделить некорректное оформление ссылок на цитируемые источники и списка литературы. Например, в тексте обзора данных научной литературы по ДКИ не указываются ссылки на источники литературы. Согласно Приложению № 13 к Правилам

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения⁶, если заявитель использует данные из научных публикаций либо такие данные применяются в контексте экспертного отчета, необходимо указывать ссылки, позволяющие четко идентифицировать каждую публикацию. Список литературы, с одной стороны, должен включать все использованные в обзоре источники литературы, а с другой — в него не следует включать публикации, которые не были процитированы.

Еще одним недостатком обзора научных работ о ДКИ является некачественный перевод зарубежных источников, без должного научного редактирования. При переводе текстов медико-фармацевтического дискурса больше всего ошибок делается в сфере специальной лексики, в связи с чем предполагается, что специалист по медицинскому переводу должен иметь профильное образование [3, 4].

Среди прочих недочетов можно назвать использование в качестве источников информации научно-популярной литературы, сведений об экспериментальных научных разработках для смежных дисциплин (например, для ветеринарии) без критической оценки представленных материалов.

Таким образом, составленный перечень распространенных недочетов, выявляемых в ходе экспертизы доклинических обзоров для препаратов по данным научной литературы, может помочь

заявителям при подготовке надлежащим образом сформированных регистрационных досье.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ОБЗОРА ДАННЫХ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Обзор научных работ должен представить аргументированную позицию разработчика о балансе отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата и определить необходимость либо отсутствие необходимости проведения дополнительных исследований заявляемого ЛП.

Примерная общая структура обзора данных научной литературы представлена в таблице 2.

В обзоре данных научной литературы в разделе «Введение» рекомендуется указать основание представления обзора: например, обосновать, что заявляемый препарат является воспроизведенным, и привести ссылки на соответствующие нормативные документы. При описании стратегии поиска целесообразно перечислить биомедицинские и библиографические базы данных, указать глубину поиска и ключевые слова, использованные для поиска информации. Последняя рекомендация приобретает особую важность в случае, если проведенный поиск не принес результата и информацию о тех или иных видах ДКИ найти не удалось. Для препаратов, которые выведены на рынок в последние годы, поиск может ограничиться данными с сайтов зарубежных

Таблица 2. Структура обзора научных работ о доклинических исследованиях лекарственного средства

Table 2. Structure of a nonclinical overview based on scientific literature

Раздел Section	Содержание раздела Content
Введение Introduction	<p>Обоснование предоставления литературного обзора.</p> <p>Краткие сведения о лекарственном препарате:</p> <ul style="list-style-type: none"> - структура лекарственного препарата; - фармакологические свойства; - показания, дозы и длительность применения. <p>Стратегия литературного поиска.</p> <p>Обзор стратегии доклинических исследований.</p> <p>Обоснование безопасности вспомогательных веществ.</p> <p>Профиль примесей действующего вещества</p> <p>Rationale for providing the literature review.</p> <p>Brief information about the medicinal product:</p> <ul style="list-style-type: none"> - medicinal product structure; - pharmacological properties; - indications, doses, and duration of use. <p>Literature search strategy.</p> <p>Review of the preclinical research strategy.</p> <p>Justification of the safety of excipients.</p> <p>Impurity profile of the active pharmaceutical ingredient</p>
Фармакологические исследования Pharmacology studies	<p>Фармакодинамика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - первичная фармакодинамика; - вторичная фармакодинамика; - фармакологическая безопасность; - фармакодинамические лекарственные взаимодействия. <p>Фармакокинетика:</p> <ul style="list-style-type: none"> - абсорбция; - распределение; - метаболизм; - выведение; - фармакокинетические лекарственные взаимодействия

⁶ Там же.

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Раздел Section	Содержание раздела Content
Фармакологические исследования Pharmacology studies	<p>Pharmacodynamics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - primary pharmacodynamics; - secondary pharmacodynamics; - safety pharmacology; - pharmacodynamic drug-drug interactions. <p>Pharmacokinetics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - absorption; - distribution; - metabolism; - excretion; - pharmacokinetic drug-drug interactions
Исследования общей токсичности General toxicity studies	<p>Токсичность при однократном введении (острая токсичность):</p> <ul style="list-style-type: none"> - испытуемое вещество; - вид животных; - доза(ы); - путь введения; - токсические эффекты; - ЛД₅₀ (или максимальные дозы, не вызывавшие гибели животных). <p>Токсичность при многократном введении:</p> <ul style="list-style-type: none"> - испытуемое вещество; - тест-система, вид животных; - дозы/концентрация препарата; - путь введения; - длительность эксперимента; - органы-мишени, токсические эффекты; - установленные дозы, соответствующие отсутствию наблюдаемого эффекта или наименьшему наблюдаемому эффекту (NOAEL / NOEL / LOAEL / LOEL)* <p>Single dose toxicity (acute toxicity):</p> <ul style="list-style-type: none"> - test substance; - animal species; - dose(s); - route of administration; - toxic effects; - LD50 (or maximum non-lethal doses for animals). <p>Repeated dose toxicity:</p> <ul style="list-style-type: none"> - test substance; - test system, animal species; - dose/concentration of the product; - route of administration; - the duration of the experiment; - target organs, toxic effects; - established doses corresponding to the no observed adverse effect level or the lowest observed adverse effect level (NOAEL / NOEL / LOAEL / LOEL)*
Генотоксичность** Genotoxicity**	<p>Клетки не млекопитающих <i>in vitro</i>. Клетки млекопитающих <i>in vitro</i>. Млекопитающие <i>in vivo</i>. Прочие тест-системы Non-mammalian cells <i>in vitro</i>. Mammalian cells <i>in vitro</i>. Mammals <i>in vivo</i>. Other test systems</p>
Канцерогенность** Carcinogenicity**	<p>Длительные исследования (по видам животных). Исследования средней или малой продолжительности. Прочие исследования Long-term studies (by animal species). Medium- to short-term studies. Other research</p>
Репродуктивная и онтогенетическая токсичность** Reproductive and developmental toxicity**	<p>Фертильность и эмбриональное развитие. Эмбриофетальное развитие. Пре- и постнатальное развитие, включая материнскую функцию. Исследования, в которых препарат вводили потомству (неполовозрелым животным) и (или) оценивали влияние препарата на рост и развитие животных Fertility and embryonic development. Embryofetal development. Pre- and postnatal development, including maternal function. Studies in which the product was administered to the offspring (immature animals) and/or the effect of the product on the growth and development of animals was evaluated</p>

Раздел Section	Содержание раздела Content
Местная переносимость Local tolerance	При наличии информации кратко описать, упорядочив по видам животных, путям введения и длительности, приводя краткие детали методологии и освещая важные результаты. При отсутствии информации обосновать безопасность препарата If information is available, summarise it with reference to animal species, routes and duration of administration, and briefly describe the study methodology and highlight important results. In no information is available, justify the safety of the medicinal product
Прочие исследования*** Other research***	Иммунотоксичность. Фотобезопасность. Лекарственная зависимость. Другие исследования Immunotoxicity. Photosafety. Drug dependence. Other studies
Заключение Conclusion	Анализ всей представленной информации, например связи: - токсических эффектов с фармакологической активностью препарата; - генотоксичности с химической структурой препарата (в том числе с известными генотоксикантами), механизмом его действия; - канцерогенного потенциала с химической структурой (в том числе с известными канцерогенами); - данных эпидемиологических исследований (при наличии) с результатами изучения генотоксичности, наличием пролиферативных изменений (if any) and the results of genotoxicity studies, the presence of proliferative changes in repeated dose toxicity studies. Обсуждение в случае наличия противоречивых данных. Обоснование безопасности препарата в случае отсутствия информации по отдельным разделам. Выводы Analysis of all the information provided, such as the correlation between: - toxic effects and the pharmacological activity of the product; - genotoxicity and the product's chemical structure (including known genotoxicants), its mechanism of action; - carcinogenic potential and the chemical structure (including known carcinogens); - data from epidemiological studies (if any) and the results of genotoxicity studies, the presence of proliferative changes in repeated dose toxicity studies. Discussion in the case of conflicting data. Justification of the medicinal product safety in the absence of information in individual sections. Conclusions
Список литературы References	Должен включать все использованные в обзоре литературные источники (монографии, журнальные статьи, описания изобретений, справочники и т. п.). В тексте обзора научных работ следует указать ссылки на источники. В список литературы следует включать только те источники, которые имеют прямое отношение к литературному обзору и были в нем использованы The references list has to include all the literature sources used in the review (theses, scientific papers, patent specifications, reference books, etc.). The text of the scientific literature review has to include references to the cited sources. The references list has to include only those sources that are directly related to the scientific literature review and were used in its preparation

* NOAEL — доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (No Observed Adverse Effect Level)⁷; NOEL — доза, не приводящая к развитию наблюдаемых эффектов (No Observed-Effect level)⁸; LOAEL — самый низкий наблюдаемый уровень неблагоприятного воздействия (Lowest Observed Adverse Effect Level)⁹; LOEL — самый низкий уровень наблюдаемого эффекта (Lowest Observed Effect Level)¹⁰.

** При описании результатов изучения токсичности при однократном и многократном введении, генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной токсичности рекомендуется привести результаты токсикокинетических исследований (при наличии литературных данных).

*** Данные исследования не являются строго обязательными, их проводят при наличии определенных условий¹¹, в связи с чем соответствующая информация в обзоре ДКИ может отсутствовать.

* NOAEL—No Observed Adverse Effect Level⁷; NOEL—No Observed Effect level⁸; LOAEL—Lowest Observed Adverse Effect Level⁹; LOEL—Lowest Observed Effect Level¹⁰.

** When describing the results of single dose and repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity studies, it is recommended to provide the results of toxicokinetic studies (if literature data are available).

*** These studies are not mandatory, they are carried out under certain conditions¹¹, therefore, this information may be lacking in the nonclinical overview.

⁷ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 № 1 «Об утверждении Руководства по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях».

⁸ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 23 «О Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутатогенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска».

⁹ МР 1.2.0228-20. 1.2. Гигиена, токсикология, санитария. Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции. Методические рекомендации.

¹⁰ Там же.

¹¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

регуляторных органов, например Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA). Необходимо иметь в виду, что, согласно Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения¹², для воспроизведенного лекарственного средства заявителю необходимо представить обновление литературных научных публикаций об активном веществе, а также анализ ранее неизвестных или следующих из характеристик препарата и (или) его терапевтической группы свойств, которые необходимо подкрепить доказательствами из научной литературы и (или) доказательствами, полученными в результате проведения дополнительных исследований. Для некоторых классов ЛП полезно обсудить стратегию ДКИ, например для обоснования релевантности использованных экспериментальных моделей и тест-систем. Обоснование безопасности вспомогательных веществ, которые входят в состав готовой лекарственной формы, как правило, не вызывает особых затруднений, если используются вещества хорошо известные, которые широко применяются при производстве лекарственных средств. Если же в состав включены новые вспомогательные вещества, требуются экспериментальные данные, подтверждающие их безопасность.

При описании фармакологических и токсикологических исследований рекомендуется придерживаться следующей последовательности изложения материала, описанной в руководстве ICH M4S¹³:

1) исследования *in vitro* (при их наличии) должны предшествовать исследованиям *in vivo*;

2) представлять результаты следует по видам животных:

- мыши;
- крысы;
- хомяки;
- прочие грызуны;
- кролики;
- собаки;
- нечеловекообразные приматы;
- прочие млекопитающие, не относящиеся к грызунам;
- немлекопитающие.

Следует учитывать, что при изучении токсичности при повторном введении достаточно использовать два вида животных: грызунов и негрызунов, а исследования биотехнологических лекарственных препаратов могут быть проведены на одном виде релевантных животных. Указанный список приведен исключительно с целью систематизации доступных данных литературы; не требуется представлять

информацию о ДКИ на всех вышеперечисленных видах животных.

Путь введения препарата целесообразно излагать в следующем порядке:

- рекомендованный путь введения человеку;
- прочие пути введения (при наличии информации): пероральный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный, местный, иной.

Приоритетным является путь введения, который используется в клинической практике для данного ЛП. Прочие пути введения (при наличии доступных сведений) следует приводить с целью систематизации данных научной литературы.

Фармакологические исследования включают изучение первичной и вторичной фармакодинамики, а также проведение исследований фармакологической безопасности¹⁴. Данная регуляторная классификация нашла свое отражение и в структуре ОТД. Как показывает экспертный опыт, определенные трудности в подготовке литературного обзора препаратов, давно представленных на рынке, возникают при составлении разделов «вторичная фармакодинамика» и «фармакологическая безопасность». При подготовке данных разделов необходимо иметь в виду, что основополагающие международные документы по изучению фармакологической безопасности были приняты в 2000 г., и именно с этого момента дано определение всем трем видам фармакологических исследований. Это не означает, что для препаратов, которые были выведены на рынок до 2000 г., фармакологические исследования были проведены в недостаточном объеме. В этом случае исследования вторичной фармакодинамики и фармакологической безопасности могли быть частью изучения общей фармакологии ЛП. При подготовке раздела обзора научных работ, посвященного изучению влияния препарата на функцию жизненно важных систем организма, целесообразно учитывать особенности программ ДКИ. Например, оценка нейротоксичности ЛП может выполняться на разных этапах исследования: при определении острой и хронической токсичности, репродуктивной токсичности, фармакологической безопасности, зачастую не только разными исследователями, но также в разных учреждениях [5]. Необходима критическая оценка полученной информации. Так, при изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему существенное влияние на характер изменений на электрокардиограмме может быть обусловлено использованием анестезии при проведении исследований [6].

При поиске информации о ДКИ ЛП целесообразно учитывать, что в отечественной научной

¹² Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹³ CPMP/ICH/2887/99. ICH Topic M4 S. Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use nonclinical overview and nonclinical summaries of module 2 organisation of module 4.

¹⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 27.10.2020 № 18 «О Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения».

литературе используют понятие «изучение общетоксического действия» ЛП, под которым понимают экспериментальную оценку токсичности при однократном (острой токсичности) и при повторном введении [7]. В процессе исследования токсичности при однократном введении определяют переносимые, токсические и летальные дозы ЛП, устанавливают причину гибели животных с описанием клинической картины интоксикации. При описании результатов изучения токсичности при повторном (многократном) введении приводят значения токсических и нетоксических доз, органов-мишеней, токсических эффектов.

При отсутствии доступных данных научной литературы об исследованиях генотоксичности и канцерогенности препарата может быть полезным обращение к соответствующим реестрам, содержащим сведения о потенциальных генотоксикантах и канцерогенах, использование данных анализа *in silico*. Исследования генотоксичности и канцерогенности не являются обязательными для биологических ЛП¹⁵.

При описании результатов исследований по выявлению репродуктивной токсичности ЛП описывают влияние его действующего вещества на репродуктивную функцию, наличие эмбрио- и фетотоксического действия препарата в антенатальном и постнатальном периоде развития организма. Однако данный вид токсикологических исследований не является обязательным для противоопухолевых препаратов, применение которых ограничивается только онкологической практикой, и для ЛП, применяемых по жизненным показаниям¹⁶.

Доклинические исследования местной переносимости, как правило, не являются предметом самостоятельных экспериментов, их включают в исследования токсичности при повторном введении ЛП, и результаты могут быть не описаны в источнике при отсутствии каких-либо нежелательных реакций в месте введения препарата. Одним из оснований безопасности по данному разделу обзора научных работ о ДКИ может служить соответствие состава вспомогательных веществ заявляемого воспроизведенного препарата ранее зарегистрированному лекарственному средству.

В соответствии с современными требованиями исследования иммунотоксичности, фототоксичности, риска развития лекарственной зависимости определяются индивидуально для каждого ЛП¹⁷. Так, конечные точки иммунотоксичности оценивают в рамках изучения токсичности при многократном введении препарата, и дополнительные

исследования проводят при выявлениистораживающих эффектов.

Риск фототоксичности препарата определяется:

- способностью поглощать естественный свет в диапазоне 290–700 нм;
- генерировать активные формы под воздействием ультрафиолета видимого света;
- распределением в органах и тканях, подверженных воздействию света (кожа, глаза).

Если одно или более из этих условий не свойственно ЛП, считается, что препарат не представляет прямой фототоксической опасности¹⁸.

Сведения об изучении риска развития лекарственной зависимости необходимы для препаратов, действующих на центральную нервную систему, независимо от их показаний¹⁹.

Раздел обзора данных научной литературы «Заключение» должен содержать комплексную характеристику всей представленной информации, обсуждение противоречивых данных различных исследований, обоснование безопасности при отсутствии информации о каких-либо видах исследований и выводы об отношении ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата.

Раздел «Список литературы» в обзоре научных работ формируется строго по приведенным ссылкам в тексте документа и оформляется в соответствии со стандартами представления библиографических данных из периодических изданий научной литературы, книг, монографий, диссертационных работ, электронных ресурсов, отчетов об исследованиях. Список литературы должен содержать активные ссылки на доступные электронные ресурсы. Содержание списка литературы характеризует качество поиска источников, полноту, достоверность и актуальность обзора данных научной литературы.

Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения предусмотрено предоставление копий использованных источников литературы в модуле 4.3.

Таким образом, рекомендуемый формат представления фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических данных научной литературы в доклиническом обзоре согласуется с принципами формирования регистрационного досье в формате ОТД и соответствует структуре экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований, принятых в ЕАЭС (приложений 6, 13 к Правилам экспертизы и регистрации лекарственных средств для медицинского применения).

¹⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁶ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹⁷ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

¹⁸ ЕМА/СНМР/ICH/752211/2012. ICH Guidance S10. Photosafety evaluation of pharmaceuticals.

¹⁹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор научной литературы по доклиническим исследованиям лекарственного препарата является неотъемлемой частью регистрационного досье, характеризующей фармакологические и потенциальные токсические свойства препарата по результатам доклинических исследований с использованием лабораторных животных и тест-систем *in vitro*. Подготовка обзора научных работ требует от составителя соответствующей квалификации, опыта проведения доклинических исследований, владения иностранными языками, научным (академическим) письмом, приемами рационального поиска информации, интерпретации данных и критической оценки качества информации. Предлагаемый формат представления данных позволит заявителю систематизировать информацию о доклинических исследованиях для подготовки качественного обзора научных работ о доклинических исследованиях, что будет способствовать своевременному получению разрешения на проведение клинического исследования или регистрации и ускорению ввода лекарственного препарата в гражданский оборот.

Вклад авторов. *Г. Н. Енгальчева* — написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Р. Д. Сюбаев* — разработка концепции работы, редактирование, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. *Galina N. Engalycheva*—writing and editing of the text, carrying responsibility for all aspects of the study, approval of the final version of the paper for publication; *Rashid D. Syubaev*—elaboration of the study concept, editing and revision of the text, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Конфликт интересов. Р. Д. Сюбаев является членом редколлегии журнала «Вестник НЦЭСМП», Г. Н. Енгальчева заявила об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Rashid D. Syubaev is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, Galina N. Engalycheva declared no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мильчаков КС. Роль обзора научных работ в регистрации воспроизведенного лекарственного средства на территории Российской Федерации и зоне ЕАЭС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;(4):99–105. [Milchakov KS. The role of the scientific overviews in the generic drug registration process in the Russian Federation and Eurasian economic union. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2018;(4):99–105 (In Russ.)]
2. Мильчаков КС. Проведение информационных исследований в медицине: советы по стратегиям и ресурсам обзора литературы. *Наука и здравоохранение*. 2019;21(3):68–76. [Milchakov KS. Doing an information study in medicine: tips about strategies and resources for literature review. *Nauka i zdavookhraneniye = Science and Healthcare*. 2019;21(3):68–76 (In Russ.)]
3. Стадуская НА, Антипова ЛА. Сложности, возникающие при переводе текстов медико-фармацевтического дискурса. В кн: *Развитие и достижения в учебно-методическом обеспечении образовательной деятельности*. 69-я региональная учебно-методическая конференция. Пятигорск; 2015. С. 310–3. [Stadulskaya NA, Antipova LA. Difficulties arising in the translation of texts of medico-pharmaceutical discourse. In: *Development and achievements in educational and methodological support of educational activities*. 69th regional educational and methodological conference. Pyatigorsk; 2015. P. 310–3 (In Russ.)]
4. Паламарчук АВ, Саркисян ЛТ. Проблемы перевода терминов в медицинских текстах. В кн: *Развитие и достижения в учебно-методическом обеспечении образовательной деятельности*. 69-я региональная учебно-методическая конференция. 2015. С. 237–9. [Palamarchuk AV, Sarkisyan LT. Problems of translation of terms in medical texts. In: *Development and achievements in educational and methodological support of educational activities*. 69th regional educational and methodological conference. Pyatigorsk; 2015. P. 237–9 (In Russ.)]
5. Еремина НВ, Колик ЛГ, Островская РУ, Дурнев АД. Доклинические исследования нейротоксических свойств новых лекарственных препаратов *in vivo*. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(3):164–76. [Eremina NV, Koliik LG, Ostrovskaya RU, Durnev AD. Preclinical *in vivo* neurotoxicity studies of drug candidates. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(3):164–76 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-3-164-176>
6. Лычева НА, Макарова МН, Макаров ВГ, Рыбакова АВ. Влияние различных видов анестезии на параметры электрокардиограммы у крыс. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2018;(2):16–23. [Lycheva NA, Makarova MN, Makarov VG, Rybakova AV. Effect of different species of anesthesia on electrocardiogram parameters in rats. *Laboratornyye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*. 2018;(2):16–23 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/2618723X-2018-02-02>
7. Дорожкин ВИ, Бирюкова НП, Бахмутова ТВ. Современные требования к изучению общетоксического действия фармакологических веществ. *Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии*. 2019;(2):205–15. [Dorozhkin VI, Biryukova NP, Bakhmutova TV. Modern requirements to the study of general toxic effect of pharmacological substances. *Problemy veterinarnoy sanitarii, gigieny i ekologiyi = Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*. 2019;(2):205–15 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук. *Galina N. Engalycheva*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>
Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук. *Rashid D. Syubaev*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Статья поступила 19.07.2021
После доработки 09.11.2021
Принята к печати 13.12.2021

Article was received 19 July 2021
Revised 9 November 2021
Accepted for publication 13 December 2021