



Г.Н. Енгальчева ✉ 
Р.Д. Сюбаев 

Разработка педиатрических препаратов: ключевые факторы риска и программа доклинических исследований

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

✉ Енгальчева Галина Нинелевна; Engalychева@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Отсутствие в достаточном количестве зарегистрированных лекарственных средств для педиатрической популяции является общемировой проблемой. Поскольку дети являются пациентами, входящими в группы повышенного риска, при разработке лекарственных препаратов для педиатрии необходимо заранее оценить и максимально минимизировать неоправданные риски.

Цель работы — анализ действующей нормативно-правовой и методической базы доклинических исследований и выделение ключевых факторов риска для обоснования безопасности педиатрических пациентов при разработке препаратов, предназначенных для детей.

Одна из основных задач доклинической оценки безопасности препаратов, предназначенных для применения в педиатрии, состоит в выявлении нежелательного воздействия на процессы роста и развития организма. Согласно методическим руководствам национального и международного статуса, данные по безопасности, полученные в ходе клинических исследований с участием взрослых, представляют наиболее ценную информацию для решения вопроса о безопасности включения педиатрических пациентов в клинические испытания. Вопрос о проведении доклинических исследований с использованием неполовозрелых (ювенильных) животных рассматривается в тех случаях, когда имеющиеся данные по безопасности, полученные из экспериментов на половозрелых животных и у взрослых пациентов в клинических исследованиях, признаются недостаточными для оценки безопасности клинических испытаний с участием детей. Программа доклинических исследований педиатрических препаратов разрабатывается на основании комплексной оценки ключевых факторов риска в каждом конкретном случае с использованием анализа весомости доказательств (WoE). Вывод о безопасности применения лекарственного препарата у детей должен базироваться на оценке риска в релевантных клинических и доклинических исследованиях.

Ключевые слова: лекарственные средства; доклинические исследования; педиатрия; ключевые факторы риска; WoE-анализ; ювенильные животные; оценка риска

Для цитирования: Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д. Разработка педиатрических препаратов: ключевые факторы риска и программа доклинических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(1):14–26. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-500>

G.N. Engalycheva ✉ 
R.D. Syubaev 

Development of Paediatric Medicines: Key Risk Factors and Non-clinical Research Programmes

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

✉ Galina N. Engalycheva; Engalycheva@expmed.ru

ABSTRACT

The lack of approved paediatric medicines is a global problem. Since paediatric patients are a high-risk group, a developer of paediatric medicines needs to evaluate and minimise unjustified risks early in the development process.

The aim of the study was to analyse the current regulatory and methodological framework for non-clinical research and identify key risk factors that need addressing in paediatric drug development in order to substantiate the safety of children. One of the main objectives of non-clinical safety assessment of a medicinal product intended for children is to identify undesirable effects on child growth and development. According to national and international methodological guidelines, the developer may obtain the most valuable information to decide whether it is safe to enrol children into a clinical trial from the safety data collected in clinical studies in adult subjects. If the safety data available from studies in mature animals and adult subjects are insufficient to evaluate the safety of the clinical trial for paediatric patients, the developer may consider conducting non-clinical studies in immature (juvenile) animals. A paediatric non-clinical testing programme should be in line with a comprehensive significance assessment of key risk factors carried out on a case-by-case basis using weight-of-evidence (WoE) analysis. The conclusion on the safety of a medicinal product for children should be based on risk assessment in relevant clinical and non-clinical studies.

Key words: medicines; non-clinical studies; paediatrics; key risk factors; WoE analysis; juvenile animals; risk assessment

For citation: Engalycheva G.N., Syubaev R.D. Development of paediatric medicines: key risk factors and non-clinical research programmes. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(1):14–26. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-500>

Введение

Отсутствие в достаточном количестве зарегистрированных лекарственных средств для педиатрической популяции является общемировой проблемой, поскольку разработка таких препаратов зачастую экономически невыгодна для фармацевтических предприятий и держателей регистрационных удостоверений. Это связано с высокими затратами при неясных перспективах возврата средств в педиатрическом сегменте фармынка, доля которого оценивается примерно в 3% [1]. Для исправления создавшейся ситуации при разработке лекарственных препаратов в странах Европейского союза (ЕС) и США принимаются законодательные акты, правила, требования, которые, с одной стороны, поощряют, с другой — обязывают фармацевтические компании к проведению педиатрических исследований [2]. В Российской Федерации

жесткие регуляторные требования к разработке педиатрических препаратов отсутствуют, несмотря на то, что и в нашей стране существует дефицит лекарственных препаратов для детей. Так, в 2019 г. в Государственном реестре лекарственных средств России было зарегистрировано всего 72 лекарственных средства (из 53,5 тыс.) с указанием «для детей» под 54 торговыми наименованиями, из них только 2 препарата официально разрешены для применения у детей в возрасте до 1 месяца [3].

Поскольку дети являются пациентами, входящими в группы повышенного риска¹, при разработке лекарственных препаратов для педиатрической популяции необходимо максимально минимизировать неоправданные риски. Одна из возможностей решения этой задачи заключается

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

в проведении доклинических исследований безопасности. Однако, как показывает экспертный опыт, отечественные разработчики зачастую формально подходят к доклиническим исследованиям безопасности лекарственных средств для детей, полагая, что сам факт изучения общетоксического действия препарата на неполовозрелых животных является достаточным основанием для включения соответствующей популяции пациентов в инструкцию по медицинскому применению препарата. Иными словами, в досье отсутствуют анализ ключевых факторов риска применения препарата в педиатрической популяции, обоснование целесообразности и дизайна программы доклинических исследований, не представлена научная интерпретация полученных результатов. Вышеизложенное зачастую нивелирует ценность проведенного исследования и означает, что были впустую потрачены материальные средства и экспериментальные животные, т.е. не выполнены принципы 3R (reduce, replace, refine — уменьшить, заменить, улучшить).

Цель работы — анализ действующей нормативно-правовой и методической базы доклинических исследований и выделение ключевых факторов риска для обоснования безопасности педиатрических пациентов при разработке препаратов, предназначенных для детей.

В статье не рассматриваются рекомендации по проведению доклинических исследований на неполовозрелых животных для препаратов генной и клеточной терапии, вакцин, тканевых инженерных продуктов.

Нормативно-правовая и научно-методическая база, регламентирующая доклинические исследования безопасности педиатрических препаратов

Российская Федерация. Согласно действующему законодательству² клиническому исследованию лекарственного препарата с участием детей должны предшествовать клинические исследования на совершеннолетних гражданах, за исключением случаев, когда

исследуемый препарат предназначен исключительно для использования несовершеннолетними гражданами.

Подходы к планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств, в том числе педиатрических, установлены согласно ГОСТ³. Общие принципы планирования доклинических исследований в ходе разработки противоопухолевых лекарственных средств, включая препараты для детей, определяет еще один ГОСТ⁴. Основные научно-методические принципы доклинических исследований при разработке лекарственных средств для детей изложены в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств⁵.

Евразийский экономический союз. В отношении лекарственных препаратов, предназначенных исключительно для применения несовершеннолетними, проводится ускоренная экспертиза лекарственных препаратов⁶. Данное положение призвано ускорить вывод на рынок лекарственных средств для применения в педиатрической практике, но в то же время накладывает особое бремя ответственности за безопасность педиатрических пациентов как на разработчика препарата, так и на экспертную организацию.

В экспертном отчете по оценке результатов доклинических исследований указано на необходимость согласования плана исследования препарата у детей с уполномоченными органами и организациями, осуществляющими экспертизу лекарственных препаратов⁷. Необходимо отметить, что к моменту написания статьи данное положение носило декларативный характер, поскольку отсутствовали регламентирующие документы Евразийского экономического союза (ЕАЭС) по составлению плана исследования препарата у детей и процедуре согласования этого плана с уполномоченными органами.

Единый порядок проведения доклинических исследований безопасности лекарственных препаратов для их последующей регистрации в рамках

² Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

³ 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.

⁴ ГОСТ Р 57147-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования противоопухолевых лекарственных средств.

⁵ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁷ Там же, Приложение № 13 «Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований».

ЕАЭС установлен согласно Руководству⁸. В документе отражена взаимосвязь между необходимостью проведения доклинических исследований и проведением клинических исследований, в том числе с участием детей.

Рекомендации по фармацевтической разработке лекарственных препаратов для детей в возрасте от рождения до 18 лет содержатся в соответствующем документе⁹.

Также принята рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), которая обобщает имеющуюся информацию о лекарственных формах лекарственных препаратов для детей и содержит примеры использования разрешенных лекарственных форм лекарственных препаратов для детей с учетом разъяснения порядка их изучения лицам, участвующим в разработке и изготовлении лекарственных препаратов, в улучшении доступности подходящих лекарственных форм лекарственных препаратов для детей¹⁰.

Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH). В ЕС с целью стимулирования разработки лекарственных средств для детей в возрасте от 0 до 17 лет и содействия их скорейшему внедрению в медицинскую практику с 26 января 2007 г. вступили в силу два документа:

- постановление № 1901/2006 Европейского парламента и Совета ЕС от 12 декабря 2006 г. о лекарственных средствах для использования в педиатрии¹¹;
- поправка № 1902/2006 к постановлению № 1901/2006, в которую внесены изменения, касающиеся процедур принятия решений для Европейской комиссии¹².

Эти акты кардинально изменили нормативное регулирование при разработке педиатрических

лекарственных средств в Европе. Был сформирован Педиатрический комитет (Paediatric Committee, PDCO)¹³, который заменил ранее существовавшую рабочую группу по педиатрии (Paediatric Working Group, PWG). Основная задача PDCO заключается в определении исследований, которые фармацевтические компании обязаны проводить при разработке препаратов для детей в соответствии с планами педиатрических исследований (paediatric investigation plan, PIP).

В октябре 2017 г. Европейская комиссия опубликовала десятилетний отчет о выполнении постановлений № 1901/2006 и 1902/2006. В докладе показано увеличение количества лекарств для детей во многих терапевтических областях за последние десять лет, особенно в области ревматологии и инфекционных заболеваний. Однако отмечено, что прогресс в разработке препаратов для терапии именно детских заболеваний или патологий, для которых характерны биологические различия между взрослыми и детьми, особенно для редких заболеваний, является недостаточным¹⁴.

В настоящее время в ЕС и США действуют руководства, направленные на:

- поддержание и упрощение своевременной разработки педиатрических лекарственных препаратов;
- обеспечение проведения надлежащих исследований лекарственных препаратов и их разработки с соблюдением этических норм;
- обеспечение надлежащей регистрации лекарственных препаратов для использования в педиатрии;
- улучшение доступной информации об использовании лекарственных препаратов для лечения детей;
- уменьшение числа случаев использования препаратов вне утвержденных показаний согласно инструкции по медицинскому применению¹⁵.

⁸ 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».

⁹ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.12.2021 № 30 «О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике».

¹⁰ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.09.2021 № 23 «О Руководстве по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению».

¹¹ Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004.

¹² Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use.

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>

¹⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>

¹⁵ <https://toolbox.eupati.eu/resources/developing-medicines-for-children-overview/>

В марте 2020 г. было принято руководство ICH S11 по разработке и проведению доклинических исследований безопасности педиатрических лекарственных средств¹⁶. Документ утвержден Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и вступил в силу 26 сентября 2020 г. Целью данного руководства является разработка международных стандартов для гармонизации доклинических исследований безопасности при разработке лекарственных средств для применения в педиатрии. Это должно способствовать своевременному проведению клинических исследований в педиатрической популяции и сокращению использования животных в соответствии с принципами 3R. Рассматриваемые в руководстве ICH S11 лекарственные средства включают как продукты, которые ранее использовались у взрослых пациентов, так и препараты, которые предназначены исключительно для детей.

Основные принципы проведения доклинических исследований при разработке педиатрических препаратов

Согласно Руководству ЕАЭС по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов¹⁷ (разработано в соответствии с документом ICH M3(R2)¹⁸) для включения в клинические исследования детей требуется обоснование. Наиболее значимыми являются сведения о безопасности лекарственного препарата из ранее проведенных клинических исследований с участием взрослых пациентов. Эта информация должна быть получена до начала исследований в педиатрической популяции, хотя допускается ситуация, когда подобные сведения недоступны, поскольку препарат разрабатывается исключительно для терапии детских заболеваний. В руководстве особо отмечается, что решения о достаточности сведений по безопасности лекарственного препарата, полученных у взрослых пациентов, для начала клинических исследований у детей определяются в индивидуальном порядке. Таким образом, основное внимание должно уделяться клинической оценке пользы и риска. До начала

клинических исследований с участием детей должны быть доступны результаты следующих доклинических исследований на взрослых животных (табл. 1).

Доклинические исследования безопасности на животных служат прежде всего для получения информации о возможных токсических свойствах лекарственного препарата, которые недопустимо изучать при его клиническом применении [4]. В исследованиях репродуктивной токсичности лекарственных средств было показано, что организм является наиболее уязвимым в период органогенеза — процесса формирования и развития органов. В детском возрасте продолжается развитие центральной нервной, легочной и иммунной систем, почек, скелета, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы, поэтому у детей возможны токсические реакции, которые не проявляются при исследованиях во взрослой популяции, когда данные органы и системы организма уже сформированы [5].

Одним из возможных способов минимизировать риск развития токсических реакций при применении лекарственного препарата у детей является проведение доклинических исследований безопасности на неполовозрелых животных. Для решения вопроса о необходимости данного вида исследований необходимо проанализировать результаты, полученные в экспериментах на половозрелых животных, имеющиеся клинические данные, класс-специфические эффекты препарата. Если будет признано, что имеющиеся сведения недостаточны для обоснования безопасности клинического исследования в педиатрической популяции, следует рассмотреть вопрос о необходимости проведения дополнительных доклинических исследований на неполовозрелых животных. Определяющим фактором для инициации таких исследований является возраст участников клинического исследования по отношению к продолжительности исследования. Если установлено возможное влияние препарата на рост и развитие растущего организма, а дети являются основной терапевтической популяцией, могут потребоваться длительные исследования на неполовозрелых животных.

Необходимо отметить, что, в отличие от токсикологических исследований на взрослых животных, которые являются достаточно

¹⁶ ICH S11 Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/616110/2018.

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 ICH M3(R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995.

Таблица 1. Виды доклинического изучения безопасности *in vivo* (на взрослых животных) и *in vitro*, результаты которых необходимы для начала педиатрических клинических исследований лекарственного препарата

Table 1. Types of non-clinical safety studies *in vivo* (in adult animals) and *in vitro* required for initiating paediatric clinical trials

Вид исследования <i>Study type</i>	Краткое описание <i>Short description</i>		
Токсичность при многократном введении <i>Repeated dose toxicity</i>	Максимальная длительность клинического исследования <i>Maximum duration of a clinical trial</i>	Рекомендуемая длительность введения препарата животным* <i>Recommended duration of medicinal product administration to animals*</i>	
		Грызуны <i>Rodents</i>	Негрызуны <i>Non-rodents</i>
	До 2 недель <i>Up to 2 weeks</i>	2 недели <i>2 weeks</i>	2 недели <i>2 weeks</i>
	Более 2 недель и до 6 месяцев <i>More than 2 weeks and up to 6 months</i>	Соответствует длительности клинического исследования <i>Corresponds to the duration of the clinical trial</i>	
	Более 6 месяцев <i>More than 6 months</i>	6 месяцев <i>6 months</i>	9 месяцев <i>9 months</i>
Фармакологическая безопасность <i>Safety pharmacology</i>	Основной набор (батарея) тестов: оценка воздействия на сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы <i>Core test suite (battery): assessment of effects on the cardiovascular, central nervous, and respiratory systems</i>		
Генотоксичность <i>Genotoxicity</i>	Стандартный набор исследований (вариант 1: генные мутации бактерий, <i>in vitro</i> цитогенетический тест хромосомных повреждений либо анализ генных мутаций в мышиной лимфоме, оценка генотоксичности <i>in vivo</i> ; вариант 2: генные мутации бактерий, оценка генотоксичности <i>in vivo</i> с использованием двух разных тканей**) <i>Standard set of studies (option 1: bacterial gene mutations, in vitro cytogenetic test for chromosomal damage or gene mutation analysis in mouse lymphoma, in vivo genotoxicity assessment; option 2: bacterial gene mutations, in vivo genotoxicity assessment in two different tissues**)</i>		
Репродуктивная токсичность <i>Reproductive toxicity</i>	Влияние препарата на фертильность, пре- и постнатальное развитие. Исследования эмбрионального и фетального развития не являются критичными для обоснования возможности проведения клинических исследований у пациентов мужского пола или препубертатных пациентов женского пола <i>Effects of the medicinal product on fertility, pre- and postnatal development. Embryonic and fetal development studies are not critical to justify clinical trials in male or prepubescent female patients</i>		
Канцерогенность <i>Carcinogenicity</i>	Определить необходимость изучения канцерогенности необходимо до начала длительных педиатрических исследований. Если отсутствуют существенные основания (положительные результаты при изучении генотоксичности, наличие проканцерогенного риска, обусловленного механизмом действия или эффектами, выявленными при изучении общетоксического действия), изучение канцерогенности для проведения клинических исследований у детей не требуется <i>The need for a carcinogenicity study should be determined prior to initiating long-term paediatric studies. If a carcinogenicity study is not sufficiently justified (by positive genotoxicity study results, pro-carcinogenic risks based on mechanistic considerations or findings from general toxicity studies), it is not required for initiating clinical trials in children.</i>		

* Более подробная информация указана в Руководстве¹⁹.

** Стандартные тесты указаны согласно ГОСТ Р 57130-2016²⁰.

* For additional information, see the EAEU Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals.¹⁹

** The standard studies are listed as per the Russian standard for genotoxicity testing of medicines (GOST R 57130-2016).²⁰

регламентированными, доклинические исследования на неполовозрелых (ювенильных) животных зачастую требуют индивидуального подхода. Формальное изучение общетоксического действия на неполовозрелых животных является неприемлемым. Разработчикам необходимо провести серьезную аналитическую работу для обоснования целесообразности

или нецелесообразности данного вида исследований. В случае выявления необходимости в их проведении требуется разработка плана и подробного протокола доклинического исследования на неполовозрелых животных с обозначением актуальных реперных точек безопасности конкретного лекарственного препарата.

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».

²⁰ ГОСТ Р 57130-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Исследование генотоксичности и интерпретация полученных данных.

WoE-анализ и ключевые факторы риска при разработке педиатрических лекарственных препаратов

Weight of Evidence (WoE), «весомость доказательства» — аналитический подход, используемый в контексте оценки рисков (risk assessment). Однако широкое толкование понятия «весомости доказательств» и неопределенность трактовки могут привести к противоречивым оценкам риска одного и того же случая и обесценить применение самого подхода для оценки риска. Разнородность качественных и количественных характеристик факторов риска требует определенного консенсуса в отношении выделения среди них ограниченной группы ключевых факторов для успешного применения WoE-анализа [6]. В 2017 г. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority, EFSA) опубликовало руководящий документ по использованию подхода WoE [7] во всех областях, входящих в компетенцию данной организации. Оценка весомости доказательств определяется в настоящем руководстве как процесс, в ходе которого доказательства объединяются для определения относительной поддержки возможных ответов на вопрос. В данном документе достоверность (надежность), актуальность и согласованность указаны в качестве трех основных критериев для оценки весомости доказательств с точки зрения их значимости:

- надежность — это степень, в которой информация, содержащая часть или ряд доказательств, является правильной;
- актуальность — это вклад, который отдельные доказательства или цепочки доказательств внесли бы в ответ на определенный вопрос, если бы информация, содержащая линию доказательств, была полностью надежной;
- согласованность — это степень, в которой вклад различных частей или линий доказательств в ответ на указанный вопрос является совместимым.

Необходимо отметить, что в настоящее время специальные руководства по применению WoE-анализа при разработке лекарственных, в том числе педиатрических, препаратов отсутствуют. При отсутствии руководящих документов значимость ключевых факторов можно рассматривать как «вопрос суждения: достаточно ли собрано свидетельств, чтобы исключить альтернативные объяснения» [8].

Согласно руководству ICH S11 рекомендовано использовать WoE-подход при разработке общего плана доклинических исследований для определения оправданности проведения дополнительных доклинических исследований педиатрического препарата. Особо подчеркивается, что по мере развития клинической разработки могут быть внесены коррективы в оценку WoE на основе совокупности доступных данных. Результаты WoE могут отличаться для одного и того же лекарственного средства в зависимости от изменения возраста детей, показаний и продолжительности терапии. Программа доклинических исследований педиатрического лекарственного препарата зависит от комплексной оценки, основанной на совокупности доказательств, включая клинический контекст вместе с данными фармакодинамики, фармакокинетики (absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME) и доклинических исследований *in vitro* и *in vivo*, а также от имеющихся клинических данных о безопасности препарата для взрослых и (или) детей, т.е. при разработке программы необходимо использовать подход WoE. Этот подход предполагает оценку влияния совместно нескольких факторов, ни один фактор не следует рассматривать изолированно. Важность каждого фактора следует оценивать таким образом, чтобы в окончательном решении был сделан вывод о том, в полной ли мере имеющиеся данные учитывают проблемы безопасности в предлагаемой педиатрической популяции, или же необходимы дополнительные доклинические исследования. Кроме того, следует учитывать возможность экстраполяции данных, полученных в исследованиях на неполовозрелых животных, на человека (ребенка) и биологическую значимость этих данных. Оценка WoE должна проводиться с самого начала разработки педиатрического препарата и пересматриваться при появлении новых сигналов, связанных с безопасностью, полученных в доклинических или клинических исследованиях, при изменении возрастных диапазонов целевой популяции, пути введения препарата, продолжительности лечения, лекарственной формы и (или) показаний к применению. Исход WoE может быть разным для каждого клинического исследования в зависимости от конкретной педиатрической популяции и заболевания, для терапии которого создается препарат. На рисунке 1 показаны ключевые факторы, которые следует учитывать при оценке WoE²¹. Наиболее важными факторами, которые должны быть

²¹ ICH S11 Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/616110/2018.

тщательно взвешены, являются минимальный возраст пациента и наличие предполагаемого неблагоприятного воздействия препарата на развивающиеся органы и системы организма. Необходимо отметить, что прочие факторы приведены без учета порядка их значимости (рис. 1). Список ключевых факторов не является исчерпывающим, для каждой конкретной ситуации возможно появление дополнительных критериев, которые следует учитывать (например, снижение риска).

Виды экспериментальных животных

В странах ЕАЭС для проведения исследований на неполовозрелых животных, как правило, достаточно использовать один вид животных²². Согласно руководству ICH S11²³ при выборе релевантного вида животных следует учитывать следующие факторы.

1. Онтогенез фармакологической или токсикологической мишени (например, рецептора) у животных по сравнению с предполагаемой детской популяцией.
2. Вид и сток, для которого имеются данные, полученные при изучении токсичности при повторном введении на взрослых особях, является предпочтительным, поскольку это позволяет сравнивать профили токсичности и системного воздействия препарата у ювенильных и взрослых животных.
3. Токсикологические органы-мишени:
 - относительная стадия развития органов/систем у молодых животных по сравнению с предполагаемой детской популяцией,
 - способность тест-системы (экспериментальных животных) выявлять конечные точки токсичности, вызывающие озабоченность.

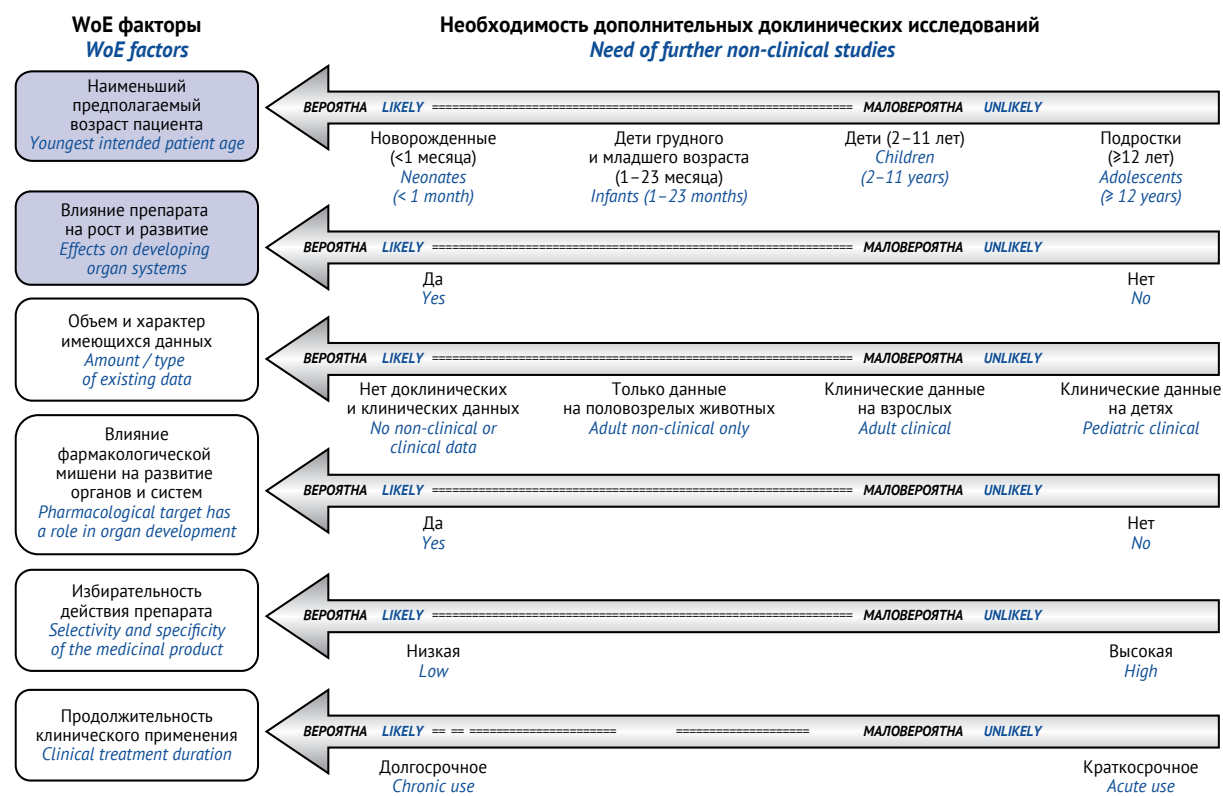


Рис. 1. Ключевые факторы WoE, которые следует учитывать при оценке необходимости проведения доклинических исследований. Наиболее важные факторы выделены заливкой голубого цвета, остальные факторы перечислены без учета порядка их значимости (цитируется по источнику ICH S11²⁴, с изменениями).

Fig. 1. Key WoE factors to be considered when determining if non-clinical studies are warranted. The most important factors are filled with blue; the other factors are listed without regard to their importance (adapted from ICH S11²⁴).

²² 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».

²³ ICH S11 Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/616110/2018.

²⁴ Там же.

4. Сходство фармакокинетических параметров (ADME) животных и человека.

5. Техническая/практическая возможность проведения исследования на выбранных видах животных.

Важным фактором, который необходимо учитывать при разработке программы исследований на неполовозрелых животных, является возраст детей, участвующих в клиническом исследовании. Одним из основных критериев выбора подходящего вида и возраста животных является сопоставимость постнатального развития органов и систем у животных и целевой педиатрической популяции [9, 10]. Справочная информация о сравнительном онтогенетическом развитии органов и систем животных и человека приведена в приложении к руководству ICH S11.

Также необходимо учитывать результаты, полученные в экспериментах на взрослых (половозрелых) животных, а именно:

- фармакодинамические и фармакокинетические свойства препарата,
- вид животных, который был использован при изучении токсичности при повторном введении,
- установленные органы-мишени, токсические эффекты, токсические и нетоксические дозы препарата.

Рисунок 2 иллюстрирует, какие виды неполовозрелых животных наиболее часто используют в доклинических исследованиях безопасности. Были проанализированы 164 PIP за период с 2007 до 2013 г. [10]. Наиболее распространенным видом животных были крысы (67%), собак использовали 9% разработчиков, мышей — 5%, обезьян — 4%, карликовых свиней — 2%. В 20 PIP вид животных не был указан (что составило 11%) [10].

При подготовке документов для получения разрешения на проведение педиатрического клинического исследования, а затем и модулей регистрационного досье на лекарственный препарат разработчику необходимо представить обоснование релевантности экспериментальных животных, которые были использованы в доклинических исследованиях безопасности. Необходимо учитывать прежде всего следующее:

- возраст педиатрических пациентов и возможность изучить на животных влияние препарата на развивающиеся органы и системы (сравнительное развитие постнатальных органов в детской популяции и животных),
- фармакодинамические (первичная и вторичная фармакодинамика) и фармакокинетические (ADME, образование активных метаболитов) характеристики препарата,
- вид взрослых животных, который был использован при проведении доклинических исследований безопасности лекарственного средства.

Наиболее часто при проведении доклинических исследований безопасности на неполовозрелых животных используют грызунов, чаще всего крыс. Это связано с наличием обширного опыта работы с этим видом животных, исторических данных экспериментальных лабораторий, возможности обеспечить достаточное количество особей для получения статистически достоверных результатов (в том числе для самого раннего возраста). Для крыс разработан широкий спектр нейроповеденческих тестов, использование этого вида животных позволяет оценить влияние препарата на полный период постнатального развития. Однако существуют и ограничения, которые затрудняют разработку препарата и проведение успешных исследований.



Рис. 2. Виды, наиболее часто используемые при проведении исследований на неполовозрелых животных (по N.N. Kim и соавт. [10], с изменениями).

Fig. 2. Species most commonly used in juvenile toxicology studies (adapted from N.N. Kim et al. [10]).

Например, грызуны могут быть фармакологически нерелевантным видом, небольшой размер животного ограничивает количество путей введения препарата и лимитирует объем и количество проб при отборе биологических образцов.

Процесс введения препарата животному является достаточно ответственной процедурой, особенно если в эксперименте необходимо задействовать новорожденных особей. Таблица 2 иллюстрирует доступные пути введения в зависимости от времени после рождения для разных видов лабораторных животных.

Данная таблица иллюстрирует прежде всего техническую возможность выполнения манипуляции с новорожденными особями. Решение о сроках начала эксперимента принимается на основании сравнительного онтогенеза животных и детей, для которых разрабатывается препарат. Так, согласно [11] самый младший возраст для начала введения препарата при проведении исследований на ювенильных животных находится между 7 сут после рождения (для печени, иммунной системы, костей, легких,

репродуктивных органов, кожи, почек у мышей) и 14 сут после рождения (для глаз, почек у крыс). При этом авторы приводят данные, которые ставят под сомнение целесообразность использования крысят раньше чем на 10 сут после рождения в связи с несоответствием их онтогенеза доношенному ребенку.

При проведении исследований на неполовозрелых животных важным является выбор объемов для соответствующего пути введения изучаемого препарата с учетом решения экспериментальной задачи и обеспечения благополучия животных. Необходимо отметить, что вопрос о рекомендуемых объемах введения препаратов различным видам экспериментальных животных от рождения до достижения половой зрелости еще не получил должного освещения в рекомендациях по проведению доклинических исследований. При отсутствии обоснованных рекомендаций следует ориентироваться на установленные объемы введения для соответствующих видов половозрелых животных с поправкой на анатомо-физиологические

Таблица 2. Возраст животного при первом возможном введении препарата (цитируется по N.N. Kim и соавт. [10])

Table 2. Minimum age of animals for dosing initiation (from N.N. Kim et al. [10])

Путь введения <i>Route of administration</i>	Возраст животного, сут <i>Animal age, days</i>				
	Мыши <i>Mice</i>	Крысы <i>Rats</i>	Кролики <i>Rabbits</i>	Собаки <i>Dogs</i>	Карликовые свиньи <i>Mini pigs</i>
Перорально <i>Oral gavage</i>	4	1	14	1	1
Подкожно <i>Subcutaneous</i>	1	1	6	1	1
Внутримышечно <i>Intramuscular</i>	1	1	6	1	1
Внутривенно болюсно (повторно) <i>Intravenous bolus (repeated)</i>	7	4	6	1	7*
Внутривенно инфузионно <i>Intravenous infusion</i>	21	21	28	56	7*
Ингаляционно (все тело) <i>Inhalation (whole body)</i>	4	4	6	10	2–7
Ингаляционно (в носовую полость) <i>Inhalation (nose only)</i>	21	21	28	4**	4**
Накожно*** <i>Dermal ***</i>	21	21	28	42	28

* Трудновыполнимо, так как нет легкодоступных вен (катетер возможно установить на 7 сут после рождения).

** Применение ингаляционных масок возможно для животных в возрасте 4 сут после рождения, однако могут возникнуть проблемы с фиксацией животных.

*** Не рекомендуется для животных, находящихся на грудном вскармливании.

* Administration via this route is difficult, as there are no easily accessible veins (a vascular implant port can be installed after postnatal day 7).

** Masks can be fitted to animals as young as postnatal day 4, but restraint issues may arise.

*** Not recommended in pre-weaning animals.

характеристики неполовозрелых особей (например: масса тела, объем циркулирующей крови, объем желудка и др.).

Крыса от первых суток и примерно до 14 сут после рождения является единственной моделью, позволяющей оценить безопасность применения препарата для организма в фазах развития от недоношенного до новорожденного ребенка [5]. Авторы отмечают, что для детей такого возраста наиболее часто используют внутривенный путь введения. Однако поскольку масса тела крысят при рождении составляет всего 6–7 г, возникают существенные и зачастую непреодолимые технические проблемы при внутривенном введении исследуемого препарата [5].

Если в экспериментах на ювенильных животных не может быть достигнута системная экспозиция, соответствующая ожидаемой у пациентов детского возраста, то даже при использовании альтернативного пути введения или увеличенной частоте введения препарата исследования не являются информативными и оправданными.

Еще одной серьезной проблемой при проведении исследований на неполовозрелых животных является интерпретация результатов гистопатологических исследований [10]. Это связано с тем, что существует определенный дефицит знаний о норме и патологии при развитии тканей ювенильных животных, так как большая часть гистопатологических данных относится к описанию тканей взрослых животных. Одним из решений данной проблемы является создание в экспериментальных лабораториях, проводящих патогистологические исследования, справочных и графических гистопатологических библиотек.

В целом следует заключить, что получить ценную информацию для идентификации и характеристики риска применения препарата у детей из доклинических исследований безопасности на неполовозрелых животных можно только в том случае, если они тщательно спланированы и научно обоснованы для решения конкретных проблем, связанных с введением препарата в течение соответствующего периода онтогенетического развития.

Заключение

Расширение номенклатуры лекарственных средств, предназначенных для применения в педиатрии (имеющих соответствующие лекарственные формы, дозировки, утвержденные показания к применению и режим дозирования), необходимо как в России, так и за рубежом.

Доклинические и клинические исследования лекарственных препаратов для педиатрии имеют ряд особенностей, обусловленных специфическим риском токсического действия на рост и развитие детей, возрастными различиями физиологии организма детей и взрослых и необходимостью научного обоснования переноса клинических и доклинических данных о безопасности препарата, применяемого у взрослых, на его применение в педиатрии.

Особенностью программы доклинических исследований препаратов для педиатрии является возможное включение исследований на ювенильных (неполовозрелых) животных. Такие исследования проводятся только при недостаточности клинических и доклинических данных для оценки безопасности применения препарата у детей и, как правило, нуждаются в научном обосновании целесообразности с точки зрения информативной ценности и соблюдения этических принципов при работе с лабораторными животными.

Поскольку дети являются пациентами, входящими в группы повышенного риска, при разработке лекарственных препаратов для педиатрии необходимо минимизировать неоправданные риски. Доклинические исследования безопасности лекарственных средств для педиатрии должны проводиться с использованием современных научно-методических подходов на основе релевантной оценки и экстраполяции результатов исследований и ключевых факторов риска для конкретной возрастной популяции педиатрических пациентов.

В случае выявления недостаточности имеющихся данных по безопасности и при обосновании целесообразности исследований на неполовозрелых животных требуется разработка подробного протокола исследования на релевантных животных, которые должны соответствовать по возрасту и стадии развития критических органов и систем возрастной группе педиатрических пациентов с обозначением актуальных реперных точек безопасности для конкретного лекарственного препарата.

Дизайн исследования должен обеспечить максимальный охват фаз роста и развития органов и систем, подверженных риску в педиатрической популяции. Необходимо учитывать техническую осуществимость исследования и достижения конечных точек. Если в экспериментах на ювенильных животных не может быть достигнута системная экспозиция, соответствующая

ожидаемой у пациентов детского возраста, исследования не являются информативными и оправданными.

Кроме того, следует также иметь в виду, что разработка программы исследования потребует участия квалифицированных специалистов в обработке и анализе большого объема научных данных. Исследователи, в том числе патоморфологи и гистологи, должны обладать специальными знаниями о нормальном развитии органов и тканей экспериментальных

животных на протяжении постнатального периода.

Программа доклинических исследований педиатрических препаратов должна соответствовать комплексной оценке значимости ключевых факторов риска в каждом конкретном случае на основе анализа весомости доказательств (WoE). Вывод о безопасности применения лекарственного препарата у детей должен базироваться на оценке риска в релевантных клинических и доклинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вольская ЕА. Пять лет спустя: регулирование педиатрических клинических исследований в действии. *Ремедиум*. 2013;(3):8–17.
Volskaya EA. Five years later: regulation of pediatric clinical trials in action. *Remedium*. 2013;(3):8–17 (In Russ.).
2. Смоленов ИВ. Педиатрические клинические исследования: от поощрений — к регуляторным требованиям. *Педиатрическая фармакология*. 2010;7(4):7–11.
Smolenov IV. Pediatric clinical trials: from encouragement to regulatory requirements. *Pediatric Pharmacology*. 2010;7(4):7–11 (In Russ.).
3. Романов БК, Зырянов СК. Фармакология особых популяций: крайний возраст. *Качественная клиническая практика*. 2019;(2):70–4.
Romanov BK, Zyryanov SK. Pharmacology in special populations: extreme age. *Good Clinical Practice*. 2019;(2):70–4 (In Russ.).
<https://doi.org/10.24411/2588-0519-2019-10074>
4. Таубэ АА. Регуляторные аспекты доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов. *Фармация*. 2020;69(6):38–45.
Taube AA. Regulatory aspects of preclinical and clinical trials of drugs. *Pharmacy*. 2020;69(6):38–45 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-07>
5. Downes N. Juvenile toxicity: are we asking the right questions? *Toxicol Pathol*. 2012;40(5):830–7.
<https://doi.org/10.1177/0192623312439124>
6. Weed DL. Weight of evidence: a review of concept and methods. *Risk Anal*. 2005;25(6):1545–57.
<https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x>
7. EFSA Scientific Committee, Hardy A, Benford D, Hall-dorsson T, Jeger MJ, Knutsen HK. Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA J*. 2017;15(8):e04971.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4971>
8. Котеров АН, Ушенкова ЛН, Бирюков АП. Критерий Хилла «биологическое правдоподобие». Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020;60(5):453–80.
Koterov AN, Ushenkova LN, Biryukov AP. Hill's "biological plausibility" criterion. Integration of data from various disciplines in epidemiology and radiation epidemiology. *Radiation Biology. Radioecology*. 2020;60(5):453–80 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>
9. Cappon GD, Bailey GP, Buschmann J, Feuston MH, Fisher JE, Kok Wah Hew, et al. Juvenile animal toxicity study designs to support pediatric drug development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(6):463–9.
<https://doi.org/10.1002/bdrb.20220>
10. Kim NN, Parker RM, Weinbauer GF, Remick AK, Steinbach T. Points to consider in designing and conducting juvenile toxicology studies. *Int J Toxicol*. 2017;36(4):325–39.
<https://doi.org/10.1177/1091581817699975>
11. Schmitt G, Barrow P. Considerations for and against dosing rodent pups before 7 days of age in juvenile toxicology studies. *Reprod Toxicol*. 2022;112:77–87.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.06.010>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Г.Н. Енгальцева — написание текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи; Р.Д. Сюбаев — редактирование текста рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Galina N. Engalycheva drafted the manuscript and agreed to be accountable for the integrity of all parts of the work. Rashid D. Syubaev edited the manuscript and approved the final version for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Р.Д. Сюбаев является членом редколлегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств»; Г.Н. Енгальчева заявила об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project № 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Rashid D. Syubaev is a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*; Galina N. Engalycheva declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Engalycheva@expmed.ru

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Subaev@expmed.ru

Galina N. Engalycheva, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Engalycheva@expmed.ru

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Subaev@expmed.ru

Поступила 30.09.2022

После доработки 20.10.2022

Принята к публикации 21.11.2022

Online first 17.02.2023

Received 30 September 2022

Revised 20 October 2022

Accepted 21 November 2022

Online first 17 February 2023