



О.Е. Клементьева¹
А.В. Смирнова^{1,2}
Н.Ю. Кульбачевская¹
Е.Ю. Григорьева¹
Ю.С. Лагодзинская¹
Т.Г. Геворкян¹

Доклинические исследования радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ зарубежной и отечественной практики нормативного регулирования (обзор)

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Каширское ш., д. 24, стр. 23, Москва, 115478, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский
клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова
Департамента здравоохранения г. Москвы»
Новогиреевская ул., д. 1, корп. 1, Москва, 111123, Российская Федерация

✉ Смирнова Анна Вячеславна; a.smirnova@ronc.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Доклинические исследования (ДКИ) радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) в России и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) в настоящее время проводятся в соответствии с общими рекомендациями, применимыми для других групп лекарственных препаратов, но не учитывающими особенности РФЛП.

ЦЕЛЬ. Обоснование необходимости разработки методических рекомендаций по проведению ДКИ РФЛП с учетом мировой регуляторной практики.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен анализ руководств по ДКИ в Российской Федерации и ЕАЭС, зарубежной литературы, а также руководств Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) и Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) в части проведения ДКИ РФЛП. Показано, что необходима унификация используемой терминологии. Рассмотрены свойства РФЛП, которые не позволяют при проведении ДКИ использовать рекомендации, применимые для других групп препаратов. Отмечено, что исследования субхронической токсичности терапевтических РФЛП на нерадиоактивном препарате не позволяют оценить вклад излучения радионуклида в биологические эффекты препарата. Предложено проводить изучение системной токсичности готовой лекарственной формы РФЛП по протоколу хронической токсичности с однократным введением.

ВЫВОДЫ. Разработка современных методических руководств по проведению ДКИ РФЛП и их внедрение в практику необходимы для снижения возможных рисков медицинского применения данной группы лекарственных средств. Необходимо учесть различия требований к РФЛП диагностического и терапевтического назначения с учетом правил обеспечения радиационной безопасности. При разработке руководств по ДКИ РФЛП следует ориентироваться на руководства FDA, EMA и МАГАТЭ. Необходимо рассмотреть вопросы о перечне обязательных и об исключении неинформативных исследований из требований к данной группе препаратов.

Ключевые слова: радиофармацевтический препарат; доклинические исследования; методические рекомендации; руководство по доклиническим исследованиям

Для цитирования: Клементьева О.Е., Смирнова А.В., Кульбачевская Н.Ю., Григорьева Е.Ю., Лагодзинская Ю.С., Геворкян Т.Г. Доклинические исследования радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ зарубежной и отечественной практики нормативного регулирования (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):251–264. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-251-264>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga E. Klementyeva¹ 
Anna V. Smirnova^{1,2} 
Natalia Yu. Kulbachevskaya¹ 
Elena Yu. Grigorieva¹ 
Yulia S. Lagodzinskaya¹ 
Tigran G. Gevorkyan¹

Non-clinical Studies of Radiopharmaceuticals: Analysis of National and International Regulatory Practice (Review)

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
24/23 Kashirskoe Hwy, Moscow 115478, Russian Federation

² Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A. S. Loginov,
1/1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russian Federation

✉ Anna V. Smirnova; a.smirnova@ronc.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU), the conduct of non-clinical studies of radiopharmaceuticals is regulated by general guidelines on non-clinical studies, which are applicable to multiple groups of medicinal products but do not accommodate the characteristics of radiopharmaceuticals.

AIM. The study aimed to substantiate the need for methodological guidelines regulating non-clinical studies of radiopharmaceuticals, taking into account global regulatory practice.

DISCUSSION. The authors analysed the Russian and EAEU guidelines regulating non-clinical studies in general as well as international publications on non-clinical studies of radiopharmaceuticals, including guidelines by the US Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency (EMA), and the International Atomic Energy Agency (IAEA). The analysis revealed the need for terminology harmonisation. This article describes the aspects specific to radiopharmaceuticals that limit the applicability of general guidelines to non-clinical studies of radiopharmaceuticals. Subchronic toxicity studies based on inactive formulations do not account for the contribution of radionuclide emission to the biological effects of therapeutic radiopharmaceuticals. The authors suggest that systemic toxicity studies of finished dosage forms should use single-dose chronic toxicity protocols.

CONCLUSIONS. It is necessary to develop and implement up-to-date methodological guidelines for conducting non-clinical studies of radiopharmaceuticals to reduce potential risks in the application of these medicinal products. This requires factoring in different requirements for diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals, with due consideration of radiation safety requirements. When drafting guidelines for non-clinical studies of radiopharmaceuticals, regulators should keep in mind the applicable guidelines by the FDA, EMA, and IAEA. A list of mandatory studies should be compiled, and uninformative studies should be excluded from the requirements for radiopharmaceuticals.

Keywords: radiopharmaceuticals; non-clinical studies; methodological guidelines; non-clinical guidelines

For citation: Klementyeva O.E., Smirnova A.V., Kulbachevskaya N.Yu., Grigorieva E.Yu., Lagodzinskaya Yu.S., Gevorkyan T.G. Non-clinical studies of radiopharmaceuticals: analysis of national and international regulatory practice (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):251–264. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-251-264>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Преимущества методов ядерной медицины и их незаменимость для лечения ряда заболеваний обусловили устойчивое развитие данной отрасли на протяжении нескольких последних десятилетий как неотъемлемой части мировой клинической практики. Из года в год увеличивается количество научных исследований по разработке новых радиофармацевтических препаратов (РФЛП), включая и их доклинические исследования (ДКИ).

В сложившихся реалиях разработка и применение в клинической практике отечественных РФЛП является приоритетной задачей, над решением которой работают научные коллективы ведущих научных центров Российской Федерации. При этом без решения ряда вопросов, связанных с нормативным регулированием ДКИ РФЛП, невозможно получение разрешения на проведение клинических исследований нового препарата.

К сожалению, ДКИ РФЛП фактически выпадают из рамок нормативно-правового поля в России и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС). В настоящее время в государствах — членах ЕАЭС ДКИ РФЛП выполняются в соответствии с общими рекомендациями и методическими указаниями, применимыми для всех лекарственных препаратов (ЛП). Поэтому методология и дизайн исследований, а следовательно, и объем информации, полученной в различных исследовательских центрах, значительно отличаются.

Также не выделены различия в проведении ДКИ двух отдельных групп РФЛП: диагностических и терапевтических. Все это значимо влияет на возможность внедрения РФЛП в клиническую практику и вызывает дискуссии о том, какими нормами и правилами необходимо руководствоваться при проведении ДКИ РФЛП.

Цель работы — обоснование необходимости разработки методических рекомендаций по проведению доклинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов с учетом мировой регуляторной практики.

В работе был использован информационно-аналитический метод исследования. Проанализированы нормативно-правовые акты и методические рекомендации по проведению ДКИ лекарственных средств в Российской Федерации и за рубежом:

- [Федеральный закон Российской Федерации № 61-ФЗ от 12.04.2010](#) «Об обращении лекарственных средств» (закон № 61-ФЗ);

- [Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 78 от 03.11.2016](#) «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»;
- [Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 81 от 03.11.2016](#) «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения лекарственных средств»;
- [Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 202 от 26.11.2019](#) «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов»;
- [Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии № 10 от 21.05.2020](#) «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения»;
- [ГОСТ 33044-2014](#) «Принципы надлежащей лабораторной практики»;
- Хабриев Р.У., ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: 2005;
- Миронов А.Н., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012;
- [Nonclinical evaluation of late radiation toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals](#). Guidance for industry. Food and Drug Administration; 2011;
- [Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: Nonclinical studies and labeling recommendations](#). Guidance for industry. Food and Drug Administration; 2018;
- [Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: Nonclinical study recommendations](#). Guidance for industry. Food and Drug Administration; 2018;
- [Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals](#). European Medicines Agency; 2018. EMA/CHMP/SWP/686140/2018.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Ключевые определения и термины

Единообразие, точность и однозначная трактовка используемых терминов необходимы для продуктивного взаимодействия спонсора ДКИ, исследовательской лаборатории (центра) и регуляторных органов, уполномоченных принимать решения о проведении клинических исследований и регистрации препарата.

Согласно определению, данному в Государственной фармакопее Российской Федерации¹, РФЛП — это ЛП, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества. Применение к РФЛП исторически устоявшейся формулировки, определяющей их как лекарственные, зачастую приводит к возникновению замечаний экспертов, оценивающих полноту необходимого объема выполненных ДКИ при рассмотрении запроса о разрешении на проведение клинических исследований и экспертизе регистрационного досье. Согласно определению², РФЛП диагностического назначения содержат гамма- или позитрон-излучающий радионуклид, являющийся информационным носителем, излучение которого, проникающее за пределы организма, регистрируется внешними детекторами.

Использование для радионуклидов термина «информационный носитель» является еще одним примером неточности и неоднозначности терминологии. Эта формулировка встречается во всех изданиях Государственной фармакопее Российской Федерации начиная с XII изд. (2008 г.). В других документах, содержащих официальное определение РФЛП (Фармакопея США, Европейская фармакопея, документы Международного агентства по атомной энергии (МАГАТЭ) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)), такой термин не употребляется.

В большинстве случаев химические соединения, входящие в состав диагностических РФЛП, используются в количествах, не оказывающих фармакологического действия. В РФЛП терапевтического назначения радионуклид (бета-, альфа-излучатель, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов) является основным источником терапевтического воздействия, позволяющим локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени

и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей.

В действующем издании Фармакопеи ЕАЭС³ определение РФЛП не приводится. В проекте фармакопейной статьи «Радиофармацевтические лекарственные препараты», одобренной для включения в ч. 3 т. 1 Фармакопеи ЕАЭС, определение РФЛП полностью соответствует тексту закона № 61-ФЗ, и понятие «информационный носитель» относительно радионуклидов не используется.

Под понятиями «план» и «протокол ДКИ» понимается документ, в котором описываются объем, объект и субъекты исследования, методы исследования и обработки полученных результатов и т.д. В информационный справочник понятий, применяемый в ЕАЭС⁴, не включены определения надлежащей лабораторной практики (Good laboratory practice, GLP), плана доклинических исследований и (или) протокола доклинических исследований.

В положениях п. 4 ст. 11 закона № 61-ФЗ указано, что «доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения проводится по утвержденному разработчиком лекарственного средства плану с ведением протокола этого исследования и составлением отчета, в котором содержатся результаты этого исследования и заключение о возможности проведения клинического исследования ЛП для медицинского применения».

В ГОСТ Р 56701-2015⁵ такие определения, как «план доклинических исследований» и (или) «протокол доклинических исследований», не включены. Однако в ГОСТ 33044-2014⁶ в разделе 3.8.1 «План исследования» дается подробное описание процедуры разработки и утверждения плана ДКИ, который должен быть разработан и утвержден до начала исследования. Понятие «протокол доклинического исследования» в данном ГОСТе отсутствует.

Согласно определениям Правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС⁷ «план (протокол,

¹ ОФС.1.11.0001 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

² Там же.

³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 № 100 «О Фармакопее Евразийского экономического союза».

⁴ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

⁵ ГОСТ Р 56701-2015 Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств.

⁶ ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики.

⁷ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

программа) исследования (study plan) (далее – план) – документ, содержащий основные задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты, организацию и планирование ресурсов доклинического (неклинического) исследования (включая его этапы и части), а также меры по обеспечению безопасности участвующих в нем систем». Далее по тексту ни протокол, ни программа не упоминаются, однако подробно описана процедура разработки плана ДКИ и его содержание.

Различия в используемой терминологии служат поводом для замечаний в процессе экспертизы документов для получения разрешения на проведение клинических исследований и запросам дополнительной информации. Так, например, заявителем предоставлен план ДКИ, а приложениями к итоговому отчету являются протоколы исследования. Проверяющее лицо делает замечание и в качестве дополнительной информации запрашивает «программу/протокол ДКИ», имея в виду документ, являющийся по своему назначению и содержанию именно планом ДКИ.

Руководство ЕАЭС по доклиническим исследованиям⁸ гармонизировано с руководством М3R2 Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)⁹. Использование переводной терминологии может приводить к неоднозначной трактовке одних и тех же понятий при проведении ДКИ в различных исследовательских центрах (лабораториях).

Таким образом, при разработке и гармонизации нормативных документов, регламентирующих ДКИ РФЛП в России, необходимо провести унификацию терминологии, придерживаясь формулировок, принятых в законе № 61-ФЗ.

Нормы и правила, регламентирующие доклинические исследования РФЛП в Российской Федерации

Согласно требованиям закона № 61-ФЗ испытательные центры должны проводить ДКИ лекарственных средств для медицинского применения в соответствии с правилами GLP. Отмечено, что ДКИ проводятся путем

применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства. При этом в законе № 61-ФЗ не указаны виды ДКИ и не определены подходы к выбору объема этих исследований.

Проведение ДКИ РФЛП подразумевает одновременную работу с лабораторными животными и открытыми источниками ионизирующего излучения и регулируется правилами радиационной безопасности и обращения с радиоактивными веществами [1]. Исследователям необходимо решить: соблюдение требований каких санитарных правил обязательно при проведении ДКИ РФЛП? Какие нормативные документы являются приоритетными: правила GLP или санитарные правила обеспечения радиационной безопасности?

В случае формального подхода к исполнению требований закона № 61-ФЗ исследования РФЛП, проведенные с соблюдением норм радиационной безопасности и биоэтики, но не в соответствии с правилами GLP, могут быть не признаны уполномоченными органами как ДКИ, выполненные надлежащим образом.

В ходе ДКИ РФЛП должны быть изучены:

- токсикологическая безопасность применения препарата;
- функциональная пригодность (возможность использования РФЛП с конкретной радиодиагностической или терапевтической целью);
- уникальная для РФЛП характеристика – радиационная безопасность применения.

Исследование радиационной безопасности РФЛП необходимо для минимизации рисков возникновения нежелательных реакций, связанных с воздействием ионизирующего излучения. Это исследование включает в себя оценку риска возникновения отсроченного действия ионизирующего излучения на наиболее чувствительные органы и системы организма, а также прогностический расчет поглощенных доз, создаваемых в основных жизненно важных органах, тканях и организме в целом. Недостатки методических указаний по доклиническому изучению общетоксического действия терапевтических РФЛП, проанализированные в публикации [2], касаются также препаратов диагностического назначения.

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 ICH M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMEA/CPMP/ICH/286/1995. EMA; 2009.

В отечественном Руководстве по проведению ДКИ лекарственных средств¹⁰ ни разу по тексту не встречается словосочетание «радиофармацевтический препарат», соответственно, нет описания методических подходов к проведению ДКИ РФЛП.

Научная обоснованность дизайна исследования, единообразие методик сбора и интерпретации данных, достоверность и воспроизводимость полученных результатов имеют определяющее значение при принятии решения о выдаче разрешения на проведение клинических исследований и регистрации ЛП. В своем докладе¹¹ А.И. Селезнева отметила: «...к одному из неприемлемых рисков ДКИ относится недостаточный или избыточный объем исследований. Использование общепризнанного руководства по ДКИ существенно снижает вероятность возникновения такого риска. Это также необходимо для проведения экспертизы результатов ДКИ...»

Отсутствие специализированных рекомендаций по ДКИ РФЛП вынуждает исследователей искать пути адаптации имеющегося руководства¹², особенно при изучении безопасности применения РФЛП.

Методическое регулирование исследований при изучении общетоксического действия РФЛП

Исследования общетоксического действия обязательны для любого ЛП. При этом вопрос обоснованности исследования специфических видов токсичности РФЛП во многом является дискуссионным и не может быть рассмотрен в рамках данной работы.

Основными результатами доклинических токсикологических исследований нового потенциального ЛП являются прогноз его безопасности для человека [3] и получение экспертного заключения о возможности предполагаемых клинических исследований [4]. Ошибки при выборе дизайна для проведения токсикологических исследований РФЛП приводят к выполнению экспериментов, результаты которых не обеспечивают достижения цели. Так, например, исследования субхронической токсичности

терапевтических РФЛП на нерадиоактивном препарате не позволяют оценить вклад излучения радионуклида в биологические эффекты препарата. Исследования кумуляции РФЛП часто носят избыточный характер, являются низкоинформативными и нарушают принципы 3R.

Особенности РФЛП, которые не позволяют при проведении ДКИ использовать рекомендации, применимые для других групп препаратов, представлены в *таблице 1*.

При изучении общетоксического действия РФЛП в соответствии с Руководством¹³ определяют острую и хроническую токсичность препарата.

Целью изучения **острой токсичности** является определение переносимых, токсических и летальных доз фармакологически активного вещества и причин наступления гибели животных при однократном введении препарата или при его введении через короткие (не более 6 ч) интервалы времени в течение суток с анализом клинической картины интоксикации¹⁴.

При исследованиях РФЛП ни для одного из применяемых в медицинской практике радионуклидов в условиях безопасной работы невозможно достичь не только дозировок, обеспечивающих возможность вычисления ЛД₅₀, но и достоверно регистрируемых токсических эффектов.

Для РФЛП группы 1 (*табл. 1*) возможно изучение острой токсичности нерадиоактивного раствора реагентов для приготовления РФЛП в увеличивающихся концентрациях. В этом случае изучаемые дозировки определяют по химическому предшественнику. Полученные данные о безопасности набора для приготовления РФЛП ценны, так как эти наборы подлежат обязательной регистрации.

Для РФЛП группы 2 наиболее правильным будет изучение острой токсичности продукта так называемого «холодного синтеза», когда в меченой молекуле радиоактивный изотоп заменен на стабильный. Однако процесс «холодного синтеза» далеко не всегда осуществим. Другим вариантом является изучение готовой лекарственной формы РФЛП после выдержки «на распад»,

¹⁰ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹¹ Селезнева А.И. Эффективная система контроля качества доклинических исследований как один из ключевых рычагов управления рисками. XXI Всероссийская конференция «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение 2019». М.; 2019. <https://roszdravnadzor.gov.ru/pages/about/conference/pharmmedcirculation2019>

¹² Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹³ Методические рекомендации по изучению общетоксического действия лекарственных средств. В кн.: Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012. С. 13–24.

¹⁴ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

Таблица 1. Классификация радиофармацевтических препаратов (РФЛП) по способу изготовления

Table 1. Radiopharmaceuticals (RPs) by production method

Группа РФЛП <i>RP group</i>	Способ изготовления <i>Production method</i>	Краткая характеристика <i>Brief description</i>
1	Изготавливают из набора для приготовления РФЛП и раствора радионуклида <i>Production using an RP preparation kit and radionuclide solution</i>	Молекулы химического предшественника РФЛП практически не изменяют своих биологических свойств в процессе мечения радионуклидом. В водных растворах такие молекулы химически стабильны <i>Radiolabelling makes practically no changes to the original biological properties of chemical precursor molecules. Such molecules feature chemical stability in aqueous solutions</i>
2	Изготавливают из химических предшественников, которые в ходе синтеза РФЛП претерпевают химическую модификацию <i>Production from chemical precursors, which undergo chemical modification during the RP synthesis</i>	Биологические свойства исходного вещества и меченой молекулы, получаемой в процессе синтеза и обеспечивающей доставку радионуклида к целевым клеткам-мишеням, существенно отличаются. В водных растворах молекулы химического предшественника, как правило, химически не стабильны <i>The starting material and the labelled molecule, which is obtained by synthesis and transports the radionuclide to the cell target, have markedly different biological properties. Usually, chemical precursor molecules are not chemically stable in aqueous solutions</i>
3	Производят в промышленных условиях. РФЛП представляет собой физиологически приемлемый раствор радионуклида с допустимым содержанием изотопного носителя (стабильного изотопа данного элемента или его соединения, химические свойства которых тождественны свойствам радиоактивного) <i>Industrial production resulting in RPs comprising a physiologically acceptable radionuclide solution with a permissible amount of an isotopic carrier (a stable isotope of the element in question or its compound with the same properties as its labelled counterpart)</i>	Как правило, являются препаратами терапевтического назначения, для которых действие испускаемого излучения является определяющим <i>These are usually therapeutic RPs with the emitted radiation effect being their fundamental feature</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

в ходе которого теоретически во всех меченых молекулах радионуклид претерпевает распад до стабильного изотопа в цепочке распада. Это решение также содержит ряд спорных вопросов, самый значимый из которых — образование продуктов радиолитического распада в неконтролируемых количествах. В данном случае говорить об изученной и подтвержденной безопасности РФЛП можно весьма условно.

Исследования **хронической (субхронической) токсичности** в соответствии с общими требованиями были введены в практику ДКИ РФЛП еще в СССР, когда в разработке преобладали диагностические препараты на основе технеция-99м. Исследования выполняли на модельных растворах лиофилизатов для приготовления РФЛП. При этом подразумевалось, что диагностические дозировки препаратов на основе технеция-99м безопасны для человека. Исследования хронической токсичности наборов для РФЛП с учетом их обязательной регистрации не утратили свою актуальность и в наши дни. Однако в период разработки первых рекомендаций по ДКИ

РФЛП перспектива внедрения метода позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в широкую клиническую практику не рассматривалась. Препараты для радионуклидной терапии поставлялись в лечебные учреждения в готовой лекарственной форме и представляли собой растворы либо радионуклидов, либо малых комплексов (например, бисфосфонатов). Разработка РФЛП для таргетной радиоиммунотерапии на основе бета- и альфа-излучающих радионуклидов, расширение перечня бета-излучающих радионуклидов оставались перспективными ориентирами даже в начале XXI века [5].

Для получения информации о возможном возникновении и обратимости отсроченных нежелательных реакций, вызываемых, как правило, действием излучения радионуклида, входящего в состав РФЛП, необходимы длительные наблюдения за лабораторными животными. Данное требование не касается диагностических РФЛП на основе ультракороткоживущих радионуклидов.

Методические подходы к изучению радиационной безопасности применения РФЛП во многом схожи с методологией изучения хронической токсичности ЛП других групп. В то же время выполнение исследований РФЛП в полном соответствии с программой изучения хронической токсичности не всегда оправдано и технически выполнимо. Эта программа разработана для оценки токсического действия ЛП, которые применяют многократно в течение определенного времени (курсовое лечение). В отличие от них для диагностических РФЛП, не назначаемых для курсового применения, материальная кумуляция не характерна.

Повторное применение диагностических РФЛП допускается с перерывом как минимум 1 месяц между исследованиями. Для терапевтических РФЛП повторное применение с целью функциональной кумуляции эффекта все активнее внедряется в клиническую практику. Однако с точки зрения клинической фармакологии РФЛП используют не для повторного (многократного) введения, а с повторным назначением.

При проведении ДКИ с ежедневным введением радиоактивных препаратов лабораторным животным, согласно требованиям руководства¹⁵, искусственно создается материальная кумуляция РФЛП. Поглощенные дозы излучения могут быть причиной развития нежелательных реакций со стороны ряда жизненно важных систем (критических органов). Полученные в результате таких экспериментов данные не будут адекватно отражать возможные риски при дозировании препарата в рекомендованном для клинического применения режиме.

Наиболее подходящим вариантом, с точки зрения авторов, является изучение системной токсичности готовой лекарственной формы РФЛП по протоколу хронической токсичности с однократным введением. Это подразумевает исследование, выполняемое при однократном введении нескольких дозировок РФЛП с последующим динамическим наблюдением за состоянием лабораторных животных по программе исследования хронической токсичности. При этом необходимо использовать два вида лабораторных животных, а путь введения и одна из исследуемых дозировок препарата должны соответствовать планируемому для применения в клинической практике. Целью такого

исследования является определение отсроченных эффектов токсического действия ионизирующего излучения, возникающего при радиоактивном распаде радионуклида, входящего в состав исследуемого РФЛП.

В 2013 г. руководителем Федерального медико-биологического агентства были утверждены методические указания МУ 2.6.1.046-2013 «Доклинические исследования радиофармацевтических препаратов для позитронно-эмиссионной томографии». Однако разработка новых РФЛП на основе ранее не применявшихся в ПЭТ-диагностике радионуклидов с периодом полураспада, превышающим 1 ч, генераторных позитрон-излучающих радионуклидов и лиофилизированных реагентов требует изменения подходов к исследованию их токсичности по сравнению с требованиями МУ 2.6.1.046-2013.

Аллогенные клетки, меченые радионуклидами с периодом полураспада, превышающим 1 ч, для ПЭТ-исследований также следует рассматривать как готовую лекарственную форму РФЛП [6]. Официальные рекомендации по проведению ДКИ подобных РФЛП отсутствуют.

Таким образом, расширение линейки разрабатываемых РФЛП для ПЭТ, совершенствование методов ДКИ и развитие подходов к разработке их дизайна требуют подготовки новых рекомендаций, которые заменят обсуждаемые методические указания.

Формальное применение подхода ЕАЭС¹⁶, согласно которому под фармакокинетическими исследованиями подразумевается исследование только метаболического профиля и степени связывания ЛП белками крови, может привести к упразднению важного для РФЛП понятия «функциональная пригодность». Возможности использования подхода ЕАЭС при планировании и проведении фармакокинетических ДКИ РФЛП терапевтического назначения рассмотрены в публикации [2].

В руководстве ЕАЭС¹⁷ в разделе «Требования к проведению доклинических исследований, необходимых для обоснования объема проведения поисковых клинических исследований» указано, что «...необходимо представить соответствующие фармакокинетические данные и дозиметрические показатели высоко-радиоактивных веществ (например, веществ

¹⁵ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹⁶ 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».

¹⁷ Там же.

для ПЭТ-визуализации)». Однако отнести РФЛП для ПЭТ (так же, как и не упомянутые РФЛП для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) к высокорadioактивным веществам можно весьма условно. А вот РФЛП терапевтического назначения, которые, без сомнения, можно отнести к данной категории, не упомянуты вовсе.

Принцип выбора максимальных доз в исследованиях общей токсичности не применим к РФЛП. Согласно п. 36 руководства ЕАЭС¹⁸ при исследовании микродоз предусмотрено исключение из общего подхода к выбору максимальной дозы. В этом случае «...результаты, полученные после однократного введения ЛП, могут быть главным обоснованием проведения исследований с участием человека». Однако в руководстве описано исследование микродоз применительно только к препаратам для ПЭТ, несмотря на то что указанная как микродоза суммарная дозировка ≤ 100 мкг характерна для всех РФЛП.

Важно отметить, что решение вопроса интеграции метода микродоз в ДКИ РФЛП лимитировано требованием выполнять эти исследования в соответствии с правилами GLP, которые имеют критически значимые противоречия с нормами радиационной безопасности. Именно поэтому для РФЛП необходимы отдельные руководства.

Проведение гистологических исследований в соответствии с руководством¹⁹ для РФЛП не обосновано. В списке указано более 30 органов, которые необходимо взять для исследования, в том числе варолиева железа, тимус, скелетная мышца, глаз, кожа и т.д. Логичнее проводить гистологическое исследование критических органов и органов, обладающих физиологической гиперфиксацией РФЛП, в противном случае для значительного количества отобранных и исследованных органов будет получен заведомо ожидаемый отрицательный результат.

Мировая практика регулирования доклинических исследований РФЛП

В США вопросы проведения ДКИ и клинических исследований РФЛП регулирует Комитет по исследованию радиофармацевтических лекарственных средств (Radioactive Drug Research Committee, RDRC) Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA). Одобрение Комитета считается достаточным для проведения тех или иных исследований.

Исторически регуляторная политика FDA в отношении РФЛП, которые не выделялись в отдельный класс ЛП, основывалась на строгом следовании Закону о лицензировании РФЛП и подвергалась довольно жесткой критике [7]. В результате были разработаны рекомендации, регламентирующие ДКИ РФЛП²⁰. В марте 2004 г. FDA опубликовало отчет «Проблемы и возможности на критическом пути к новым медицинским продуктам»²¹, в котором медицинская визуализация и биомаркеры визуализации определены как потенциальные инструменты клинической разработки новых лекарственных средств и сокращения сроков разработки. В отчете было отмечено, что наступило подходящее время для пересмотра требований FDA к ДКИ РФЛП, были отмечены уникальные проблемы, касающиеся РФЛП для ПЭТ с короткоживущими радионуклидами, которые потребовали пересмотра и уточнения существующих правил.

Анализ методических подходов FDA к ДКИ безопасности применения терапевтических РФЛП, изложенных в руководстве FDA²², приведен в публикации [2]. Целью таких исследований является выявление органов, потенциально уязвимых при проведении диагностических или лечебных процедур с использованием РФЛП для последующего сравнения полученных доз с нормами, установленными Международной комиссией по радиологической защите²³ [8].

¹⁸ 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».

¹⁹ Руководство по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 № 10.

²⁰ Guidance for industry. Developing medical imaging drug and biological products. Part 1: Conducting safety assessments. FDA; 2004.

²¹ Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. FDA; 2004.

²² Guidance for industry. Nonclinical evaluation of late radiation toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals. FDA; 2011.

²³ Diagnostic reference levels in medical imaging. ICRP Publication 135. *Ann ICRP*. 2017;46(1).

Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals — Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. *Ann ICRP*. 2008;38(1–2).

Guidance for industry. Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations. FDA; 2018.

Guidance for industry. Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: nonclinical study recommendations. FDA; 2018.

Недавние изменения регуляторной политики ДКИ РФЛП в США произошли благодаря обращению FDA к программе консультаций по предварительному применению новых лекарственных средств (Pre-IND). В результате проведение токсикологических исследований разрешено не только в лабораториях, аккредитованных по GLP (Good Laboratory Practice), но и в «не GLP» лабораториях, например университетских кафедрах анатомии или отделениях ветеринарной медицины. Принятое решение позволяет проводить подобные исследования с меньшими финансовыми и материальными затратами [8].

В августе 2019 г. FDA опубликовало финальную редакцию руководства «Терапевтические радиофармпрепараты в онкологии: доклинические исследования и рекомендации по мечению»²⁴. В руководстве обсуждается оценка токсичности при системном введении РФЛП, оценка радиационной токсичности и маркировка препарата. Настоящее руководство дополняет действующее руководство 2011 г.²⁵ и содержит рекомендации по проведению ДКИ при разработке препарата, позволяет обеспечить более последовательный подход к этим исследованиям и маркировке препарата, а также сократить количество ДКИ, не являющихся информативными для РФЛП. Ожидается, что руководство FDA поможет спонсорам в разработке программы соответствующих ДКИ до начала первых клинических испытаний (first-in-human, FIH).

В 2018 г. FDA опубликовало руководство по ДКИ диагностических РФЛП, основанное на концепции микродозы²⁶. Рекомендуется до начала первой фазы клинических исследований изучить фармакологические характеристики (*in vivo* и *in vitro*; профилирование рецепторов, мишеней, нормальных тканей; возможности визуализации; дозиметрию излучения). Эти исследования должны предоставить доказательства того, что радиоактивное мечение не приводит к существенному изменению фармакологических характеристик исходного вещества. Необходимо провести пролонгированное (расширенное) изучение токсичности при введении одной дозы препарата на одном

виде животных (обычно грызунам). FDA допускает использование расширенных исследований токсичности в разовых дозах на животных для обоснования клинических исследований при введении одной дозы препарата. Если рекомендовано провести исследование токсичности, спонсор может использовать один вид млекопитающих (обоих полов). Путь введения препарата животным должен соответствовать предполагаемому клиническому пути введения. Не требуется изучение генотоксичности, фармакологической безопасности и токсичности при повторном введении РФЛП²⁷.

Для установления пределов безопасности РФЛП в ДКИ необходимо использовать препарат, максимально схожий с препаратом, предназначенным для проведения клинических исследований. До начала фазы III клинических исследований должны быть получены результаты ДКИ фармакокинетики РФЛП. Проводить исследования репродуктивной токсичности нет необходимости, поскольку предупреждение о радиационном риске для плода будет отражено в маркировке. Также не требуется изучение местной переносимости²⁸.

ЕМА рекомендует²⁹ для проведения ДКИ безопасности РФЛП использовать общее руководство ICH M3(R2)³⁰. Соответственно этой рекомендации исследование токсичности РФЛП должно проводиться на веществах со стабильным изотопом-аналогом и с обязательным проведением исследований генотоксичности. Это требование вызывает обоснованную критику как со стороны специалистов в области ДКИ РФЛП, так и самого ЕМА, поскольку так называемые «холодные» РФЛП иногда имеют отличающиеся профили «польза – риск»; например для терапевтических РФЛП замена радиоактивного нуклида на стабильный не позволяет оценить вклад радионуклида в потенциальные риски радиационного повреждения системы гемопоеза, органов введения. Потенциальные эффекты генотоксичности РФЛП связаны непосредственно с воздействием ионизирующего излучения, что не может быть определено при изучении «холодных» аналогов.

²⁴ Guidance for Industry. Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations. FDA; 2018.

²⁵ Guidance for industry. Nonclinical evaluation of late radiation toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals. FDA; 2011.

²⁶ Guidance for industry. Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: nonclinical study recommendations. FDA; 2018.

²⁷ Там же.

²⁸ Там же.

²⁹ Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. EMEA/CPMP/SWP/2599/02/Rev1. EMA; 2004.

³⁰ ICH guideline M3(R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995. EMA; 2009.

Устранить этот пробел должно было решение ЕМА о разработке руководства, специально созданного для проведения ДКИ РФЛП³¹. В документе подчеркивается, что необходимость в руководстве по ДКИ РФЛП возникла в связи с отсутствием подробных инструкций. Решение ЕМА определяет риск-ориентированный, целевой подход к программе ДКИ РФЛП и планированию будущих клинических испытаний. В проекте были приняты во внимание различные сценарии разработки, охватывающие высокую вариабельность используемых сегодня РФЛП, включая минимальное изменение в структуре известных РФЛП, и порядок обращения с высокомолекулярными препаратами, масса которых более 100 мкг. В разделе 5.4.2 рекомендаций по терапевтическим РФЛП³² предложена та же стратегия испытаний, которая описана и для диагностических РФЛП, включающая исследования фармакологии вещества, фармакокинетики (биораспределение, дозиметрия), токсикологии и генотоксичности. Дополнительно указано, что дозиметрическое исследование может быть выполнено на модельной патологии с использованием животных, если это необходимо, чтобы обеспечить адекватное достижение накопления РФЛП в целевом очаге.

Разработка ДКИ на основе руководства ЕМА³³ должна позволить упростить исследования и снизить затраты на внедрение РФЛП в клинику. Согласно законодательству Европейского союза (ЕС) фармакологические исследования, включая исследования визуализации и биораспределения, могут проводиться за пределами лабораторий, аккредитованных по GLP, но для исследований токсичности это невозможно без научного обоснования, при составлении которого необходимо «...рассмотреть потенциальное воздействие несоблюдения (GLP) на надежность полученных данных о безопасности применения тех или иных препаратов». Открытое обсуждение документа было завершено в июне 2019 г., однако документ так и не приобрел статус утвержденного.

В отличие от аналогичных руководств FDA³⁴, в руководстве ЕМА не рассматривается радиа-

ционно-индуцированная токсичность, поскольку она охватывается директивами Евратома (Directive 2013/59/Euratom – Protection against ionising radiation)³⁵.

Концепция по пересмотру руководства по РФЛП, основанная на необходимости использовать накопленный опыт, опубликована в июне 2023 г. на официальном сайте ЕМА³⁶. Ожидается, что предлагаемое руководство заменит действующий документ EMEA/CHMP/QWP/306970/2007. Было отмечено, что несогласованные интерпретации, недостаточно подробное рассмотрение ряда вопросов требуют пересмотра документа. Кроме того, тексты Европейской фармакопеи, касающиеся РФЛП, претерпели существенные изменения с момента принятия действующего руководства.

В 2014 г. в рамках 17-го Европейского симпозиума по радиофармации и РФЛП (European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, ESRR'14) Швейцарский центр прикладных исследований человека представил презентацию «Доклиническое тестирование безопасности диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов – нормативные требования», в которой были проанализированы требования к доклиническим исследованиям РФЛП в США и ЕС, а также требования Швейцарского агентства по лекарственным средствам (Swissmedic). Swissmedic выпустило методический документ (не имеющий обязательной юридической силы) по ДКИ диагностических и терапевтических радиофармпрепаратов³⁷. В настоящее время это один из немногих доступных методических документов о ДКИ безопасности РФЛП.

Согласно документу³⁸ диагностические РФЛП делятся на три класса.

- Класс 1: химические вещества – носители радиоактивной метки, вводимые на уровнях количества, сами по себе не вызывающие фармакологического действия. Для таких РФЛП достаточно проведение исследований по расчету прогнозных значений доз облучения человека на основе математических

³¹ Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. EMA/CHMP/SWP/686140/2018. EMA; 2018.

³² Там же.

³³ Там же.

³⁴ Guidance for Industry. Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations. FDA; 2018. Guidance for industry. Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: nonclinical study recommendations. FDA; 2018.

³⁵ Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation, and repealing Directives 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom and 2003/122/Euratom. *Official Journal of the European Union*. 2014;(L13):1–73.

³⁶ Concept paper on the revision of the guideline on radiopharmaceuticals. EMA/CHMP/QWP/298182/2023. EMA; 2023.

³⁷ HD-Guidance document. Authorization radiopharmaceutical. Swissmedic; 2015.

³⁸ Там же.

и (или) физических моделей (т.е. с использованием фантомов).

- Класс 2: химические вещества — носители радиоактивной метки, способные вызывать (вводимым количеством) аллергические типы реакции (к примеру, белки). Для этих РФЛП рекомендуется проведение оценки риска сенсибилизации к агенту.
- Класс 3: химические вещества — носители радиоактивной метки, потенциально способные оказывать собственное фармакологическое действие. Для этих РФЛП необходимо устанавливать минимальную фармакологически активную дозу и минимальную дозу радиации, необходимую для удовлетворительной визуализации, и проводить исследования острой токсичности.

В документе указано, что исследования хронической и репродуктивной токсичности, а также канцерогенности, для диагностических РФЛП обычно не требуются. В свою очередь, для терапевтических РФЛП должны быть разработаны методологии оценки устойчивости комплекса с радионуклидом *in vivo*, биораспределения РФЛП в организме лабораторных животных, потенциальной химической токсичности (в особых случаях исследования мутагенности, канцерогенности и исследования влияния на репродуктивную функцию), радиационного облучения тканей.

Важными преимуществами данного руководства³⁹ являются внимание к особенностям терапевтических РФЛП (их локальное введение без перераспределения в организме) и к особенностям лекарственных форм некоторых РФЛП, представляющих собой суспензии микро- и макрочастиц, нагруженных радионуклидом.

Необходимость прогностической оценки формируемых поглощенных доз в патологических очагах и здоровых тканях на этапе ДКИ не подвергается сомнению ни одним из авторитетных регуляторных органов [10, 11]. Однако решение о том, к какой из характеристик РФЛП (безопасности или функциональной пригодности) отнести полученную информацию, не является очевидным. И если для РФЛП диагностического назначения величины дозовых нагрузок однозначно характеризуют их безопасность, то для РФЛП терапевтического назначения эти данные являются как характеристиками безопасности, так и позволяют оценить возможность формирования в очаге патологии терапевтических уровней поглощенных доз.

В работе [12] было отмечено, что различия нормативных требований руководств FDA, EMA и Swissmedic по ДКИ РФЛП зачастую основаны не на научных данных, а на политике юрисдикций и могут препятствовать глобальному сотрудничеству, увеличивать расходы и замедлять прогресс. Стремясь преодолеть эти различия, регуляторные органы и международные организации уже начали работу по анализу нормативной базы с целью гармонизации их требований.

Предстоящая работа будет далеко не легкой даже только в рамках стран ЕС, отдельные государства-члены которого сохраняют значительное влияние на законодательство, что приводит к неоднородности нормативно-правовой базы в области радиофармации. Например, многие законодательные акты ЕС, касающиеся производства лекарственных средств, представляют собой директивы, которые должны быть интегрированы в национальное законодательство каждой страны — участницы ЕС. Этот процесс допускает возможность интерпретации нормативной документации, регламентирующей ДКИ РФЛП, для ее интеграции в уже имеющиеся локальные руководства, что может привести к различиям требований в разных странах. Хочется надеяться, что благодаря постоянному сотрудничеству реформа и гармонизация нормативной базы станут реальностью и ускорят доступ к самым современным научно обоснованным методам лечения пациентов.

В настоящее время продолжается обсуждение направлений совершенствования существующих в мировой практике регуляторных правил ДКИ РФЛП [13]. Так, в разделе «Дебаты» журнала *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry* в 2019 г. опубликован анализ текущего состояния в области регулирования ДКИ и клинических исследований РФЛП [9]. Авторы констатируют, что регуляторные органы как в США, так и в Европе признали необходимость более конкретного подхода к РФЛП на этапе перехода от доклинической разработки к клиническому применению. Недавно был выпущен или находится в стадии разработки ряд документов, принятие которых приведет к более гармонизированному подходу к упрощению требований к доклиническим данным по безопасности новых РФЛП.

Одной из целей МАГАТЭ как наиболее авторитетной организации в области мирного использования ядерных технологий в глобальном масштабе является разработка руководств и рекомендаций, касающихся различных

³⁹ HD-Guidance document. Authorization radiopharmaceutical. Swissmedic; 2015.

аспектов жизненного цикла новых РФЛП⁴⁰. В 2023 г. МАГАТЭ в качестве экспертного мнения было опубликовано руководство по ДКИ РФЛП⁴¹ как общий обзор требований к проведению таких исследований. Дано описание основных принципов и базовых протоколов ДКИ для оценки безопасности, эффективности и качества исследований новых РФЛП. Рекомендовано определять объем и методы исследований в соответствии с требованиями регуляторных органов каждой конкретной страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и внедрение современных методических руководств в практику проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов, несомненно, будут способствовать снижению возможных рисков их медицинского применения, поскольку эта

группа лекарственных средств фактически выпадает из рамок нормативно-правового поля в России и ЕАЭС.

Для этого требуется гармонизация нормативных документов и терминологии в рамках ЕАЭС, разработка соответствующих требований для радиофармацевтических препаратов как диагностического, так и терапевтического назначения с учетом правил обеспечения радиационной безопасности.

При разработке руководств по доклиническим исследованиям радиофармацевтических препаратов, несомненно, будет полезно использовать в качестве ориентиров руководства FDA, ЕМА и МАГАТЭ. Необходимо рассмотреть вопросы о перечне обязательных и об исключении неинформативных исследований из требований к данной группе препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кодина ГЕ, Малышева АО. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):216–30. Kodina GE, Malysheva AO. The main issues of quality assurance of radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):216–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>
2. Клементьева ОЕ, Лунёв АС, Лунёва КА. Методические подходы к доклиническому изучению общетоксического действия терапевтических радиофармпрепаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(4):255–62. Klementyeva OE, Lunev AS, Lunyova KA. Methodological approaches to preclinical evaluation of general toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(4):255–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-4-255-262>
3. Гуськова ТА. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований. *Токсикологический вестник*. 2010;(5):2–5. Guskova TA. Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of their safe clinical investigations. *Toxicological Review*. 2010;(5):2–5 (In Russ.). EDN: [TQUMYX](#)
4. Верстакова ОЛ. Проблемы проведения доклинической экспертизы безопасности лекарственных средств. *Токсикологический вестник*. 2010;(5):6–11. Verstakova OL. Issues emerging from conducting preclinical expertise of medical products safety. *Toxicological Review*. 2010;(5):6–11 (In Russ.). EDN: [TQUMZH](#)
5. Цыб А, Гарбузов П, Давыдов Г, Скворцов В. Современное состояние и перспективы применения радионуклидов в медицине. *Бюллетень по атомной энергии*. 2003;(8):39–42. Tsyb A, Garbuzov P, Davydov G, Skvortsov V. Current state and prospects for the use of radionuclides in medicine. *Atomic Energy Bulletin*. 2003;(8):39–42 (In Russ.).
6. Sato N, Wu H, Asiedu KO, Szajek LP, Griffiths GL, Choyke PL. ⁸⁹Zr-oxine complex PET cell imaging in monitoring cell-based therapies. *Radiology*. 2015;275(2):490–500. <https://doi.org/10.1148/radiol.15142849>
7. Harapanhalli RS. Food and Drug Administration requirements for testing and approval of new radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med*. 2010;40(5):364–84. <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2010.05.002>
8. Yonekura Y, Mattsson S, Flux G, Bolch WE, Dauer LT, Fisher DR, et al. ICRP publication 140: radiological protection in therapy with radiopharmaceuticals. *Ann ICRP*. 2019;48(1):5–95. <https://doi.org/10.1177/0146645319838665>
9. Schwarz SW, Decristoforo C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4(1):10. <https://doi.org/10.1186/s41181-019-0059-2>
10. Guerra Liberal FD, Tavares AA, Tavares JM. Comparative analysis of 11 different radioisotopes for palliative treatment of bone metastases by computational methods. *Med Phys*. 2014;41(11):114101. <https://doi.org/10.1118/1.4897240>
11. Semenenko VA, Stewart RD. A fast Monte Carlo algorithm to simulate the spectrum of DNA damages formed by ionizing radiation. *Radiat Res*. 2004;161(4):451–7. <https://doi.org/10.1667/rr3140>
12. Schwarz SW, Decristoforo C, Goodbody AE, Singhal N, Saliba S, Ruddock P, et al. Harmonization of United States, European Union and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals — is this possible? *J Nucl Med*. 2018;jnumed.118.209460. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.209460>
13. Sandeep S, Ashish B, Rakesh KS. Radiopharmaceuticals regulations on bioavailability and bioequivalence: present status and future requirements. *Mod Appl Bioequiv Availab*. 2017;1(4):555567. <https://doi.org/10.19080/MABB.2017.01.555567>

⁴⁰ Good practice for introducing radiopharmaceuticals for clinical use. International Atomic Energy Agency IAEA-TECDOC. No. 1782. Vienna: IAEA; 2016.

⁴¹ Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 8 IAEA 22-01558.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *О.Е. Клементьева* — анализ и систематизация данных литературы, написание текста рукописи; *А.В. Смирнова* — систематизация данных литературы, переработка и редактирование текста рукописи; *Н.Ю. Кульбачевская* и *Е.Ю. Григорьева* — критический пересмотр содержания рукописи; *Ю.С. Лагодзинская* — оформление и редактирование итогового варианта рукописи; *Т.Г. Геворкян* — утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga E. Klementyeva* analysed and systematised literature data and drafted the manuscript. *Anna V. Smirnova* systematised literature data, revised and edited the manuscript. *Natalia Yu. Kulbachevskaya* and *Elena Yu. Grigorieva* critically reviewed the manuscript. *Yulia S. Lagodzinskaya* formatted and edited the final version of the manuscript. *Tigran G. Gevorkyan* approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Клементьева Ольга Евгеньевна, канд. биол. наук / **Olga E. Klementyeva**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6604-0860>

Смирнова Анна Вячеславна, канд. биол. наук / **Anna V. Smirnova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0386-9732>

Кульбачевская Наталия Юрьевна, канд. мед. наук / **Natalia Yu. Kulbachevskaya**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4214-3475>

Григорьева Елена Юрьевна, д-р биол. наук / **Elena Yu. Grigorieva**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7726-7991>

Лагодзинская Юлия Сергеевна / **Yulia S. Lagodzinskaya**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6260-0763>

Геворкян Тигран Гагикович, д-р мед. наук / **Tigran G. Gevorkyan**, Dr. Sci. (Med.)

Поступила 05.12.2023

После доработки 07.02.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Received 5 December 2023

Revised 7 February 2024

Accepted 12 February 2024