









А.С. Лунёв ✉ 
К.А. Петросова 
К.Э. Терновская 
А.Д. Складенко 
А.Е. Сурнина 
А.И. Нигматулина 

Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства,
Живописная ул., д. 46, Москва, 123098, Российская Федерация

✉ Лунёв Александр Сергеевич; alunev@fmbcfmba.ru

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Особенности разработки и применения радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) обуславливают необходимость использования отдельных норм и правил проведения доклинических исследований (ДКИ) этих препаратов. Однако действующие в настоящий момент нормативные документы по организации и проведению ДКИ РФЛП содержат ряд противоречий и требуют доработки.

ЦЕЛЬ. Анализ норм и правил, регламентирующих проведение доклинических исследований радиофармацевтических препаратов в Российской Федерации и за рубежом.

ОБСУЖДЕНИЕ. Выявлен ряд проблем и несоответствий в нормативных требованиях, которым должны соответствовать доклинические исследования РФЛП, проводимые в специализированных учреждениях в России и за рубежом. Отмечено, что нормативная документация, связанная с радиационной безопасностью, должна быть приоритетом для лабораторий, работающих с животными и открытыми источниками ионизирующего излучения. Требования радиационной безопасности должны соответствовать санитарным нормам и правилам, а также практическим рекомендациям в рамках проведения ДКИ. Рассмотрены особенности проведения ДКИ для терапевтических и диагностических РФЛП. Показано, что зарубежные руководства по ДКИ РФЛП ориентированы на систематизацию требований и последовательный подход к организации исследований, по возможности позволяющий сократить число экспериментов на животных при проведении ДКИ.







ВЫВОДЫ. Санитарно-гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности должны быть гармонизированы с международными рекомендациями. Для решения регуляторных вопросов планирования и проведения ДКИ РФЛП необходимо разработать и утвердить соответствующие методические рекомендации и локальные нормативные документы. Ряд медицинских, социальных, технических и организационных проблем необходимо решать на межведомственном и (или) национальном уровне.

Ключевые слова: радиофармацевтический препарат; радионуклидная терапия; радионуклидная диагностика; доклинические исследования; радиационная безопасность

Для цитирования: Лунёв А.С., Петросова К.А., Терновская К.Э., Складенко А.Д., Сурнина А.Е., Нигматулина А.И. Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2024;14(1):81–90. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-81-90>

Финансирование. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания Федерального медико-биологического агентства (номер государственной регистрации 122031700395-3).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Aleksandr S. Lunev ✉ 
Kristina A. Petrosova 
Kristina E. Ternovskaya 
Alexandra D. Sklyarenko 
Alina E. Surnina 
Aleksandra I. Nigmatulina 

Analysis of Current Rules and Regulations for Preclinical Studies of Radiopharmaceuticals

Burnasyyan Federal Medical Biophysical Center,
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098, Russian Federation

✉ Aleksandr S. Lunev; alunev@fmbcfmba.ru

ABSTRACT

SCIENTIFIC RELEVANCE. Owing to specific aspects of their development and use, radiopharmaceuticals require separate rules and regulations for preclinical studies. However, current legislation and regulations on the organisation and conduct of preclinical studies of radiopharmaceuticals contain a number of contradictions and need improvement.

AIM. This review aimed to analyse the rules and regulations governing preclinical studies of radiopharmaceuticals in the Russian Federation and abroad.

DISCUSSION. The regulatory requirements for preclinical studies of radiopharmaceuticals that are conducted by specialised institutions in Russia and abroad have several shortcomings and inconsistencies. Laboratories working with animals and open sources of ionising radiation should prioritise regulations related to radiation safety. Radiation safety requirements should be in line with the sanitary standards and practical guidelines used in preclinical studies. This review covers the specific aspects of conducting preclinical studies of therapeutic and diagnostic radiopharmaceuticals. According to the review results, international guidelines for preclinical studies of radiopharmaceuticals focus on systematising the applicable requirements and aim at providing a consistent approach to preclinical studies to reduce the conduct of studies that are not informative for a specific radiopharmaceutical product.

CONCLUSIONS. Radiation safety requirements should be harmonised with international guidelines. Methodological recommendations and local regulations should be developed and approved to facilitate the resolution of regulatory issues related to the organisation and conduct of preclinical studies of radiopharmaceuticals. Many medical, social, technical, and administrative issues need addressing at the inter-institutional and/or national level.

Keywords: radiopharmaceuticals; radionuclide therapy; radionuclide diagnostics; preclinical studies; radiation safety

For citation: Lunev A.S., Petrosova K.A., Ternovskaya K.E., Sklyarenko A.D., Surnina A.E., Nigmatulina A.I. Analysis of current rules and regulations for preclinical studies of radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):81–90. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-81-90>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project of the Federal Medical Biological Agency (R&D reporting No. 122031700395-3).

Disclosure. The authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

Согласно ОФС.1.11.0001 «Радиофармацевтические лекарственные препараты» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. действующим веществом радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) терапевтического назначения является радионуклид в готовом для применения состоянии (бета-, альфа-излучатель, радионуклид, распад которого сопровождается электронным захватом или внутренней конверсией электронов), позволяющий локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в клетки-мишени

и, соответственно, обеспечить минимальное облучение здоровых органов и тканей. В отличие от РФЛП диагностического назначения терапевтические РФЛП обладают фармакодинамическим действием, которое обусловлено действием излучения, входящего в состав препарата радионуклида.

Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины обусловили на протяжении последних нескольких десятилетий ее устойчивое развитие и становление в неотъемлемую часть клинической практики

в развитых странах. Основной тенденцией современной ядерной медицины является растущий интерес использования РФЛП, в первую очередь в онкологии.

К примеру, обзоры особенностей клинического применения существующих и анализ потребности в разработке новых ^{188}Re -меченых РФЛП, которые более специфичны для пораженных-мишеней, таких как специфичные для рака моноклональные антитела и пептиды, даны в публикациях [1, 2]. Также интенсивные поисковые исследования ведутся в области получения и использования таргетных РФЛП на основе альфа-излучающих радионуклидов и эмиттеров электронов Оже [3–5].

В течение всей истории радионуклидной терапии ^{131}I был и остается наиболее значимым среди других радионуклидов по количеству ежегодно производимой и используемой активности. Радиойодтерапия не имеет альтернативы при тяжелых формах рака щитовидной железы, тиреотоксикоза и гипертиреозидизма у больных с большим риском оперативного лечения и непереносимостью медикаментов [6]. Успешным оказалось лечение ряда нейроэндокринных опухолей препаратами метайодбензилгуанидина (^{131}I -МИБГ), мечеными пептидами и моноклональными антителами [7, 8].

В последнее десятилетие большое количество публикаций по радионуклидной терапии посвящено использованию ^{90}Y . В открытой печати имеются сведения о синтезе и оценке функциональной пригодности для терапии новых РФЛП с ^{90}Y , представляющих собой меченые пептиды и моноклональные антитела [9, 10].

Следующим по перспективности использования для таргетной терапии сравнительно небольших по размеру опухолей в виде меченых биологически активных фрагментов считают ^{177}Lu [11, 12]. Несмотря на достигнутые успехи в этом направлении, продолжается поиск методов синтеза новых РФЛП на основе ^{177}Lu [13, 14].

Важнейшим этапом научно-исследовательской деятельности по разработке новых РФЛП являются доклинические исследования (ДКИ). В связи с этим возникает ряд вопросов, связанных с нормативным регулированием ДКИ, от успешного решения которых зависит дальнейшее получение разрешения на проведение клинических исследований РФЛП.

Цель работы — анализ норм и правил, регламентирующих проведение доклинических

исследований радиофармацевтических препаратов в Российской Федерации и за рубежом.

Действующие нормы и правила проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов в Российской Федерации

Согласно Федеральному закону Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» «доклиническое исследование лекарственного средства — биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства». На сегодня в России количество государственных научных и коммерческих организаций, занимающихся проведением ДКИ именно РФЛП, в разы меньше, чем организаций, занимающихся ДКИ препаратов без радиоактивной метки. Это объяснимо как сложностью получения разрешения на работу с открытыми источниками ионизирующего излучения (ИИИ), соблюдения норм и правил работы с открытыми ИИИ, их утилизации, так и одновременной необходимостью соблюдать нормы и правила работы с лабораторными животными. Более того, существуют определенные различия между проведением ДКИ и методологическими подходами к исследованиям РФЛП и лекарственных препаратов без радиоактивной метки. К примеру, содержание вещества-носителя радиометки в составе РФЛП ничтожно мало, что позволяет избежать блокирования рецепторов в таргетных клетках-мишенях и обеспечить возможность накопления радиомеченых молекул в количестве, достаточном для ожидаемой эффективности препарата. Следовательно, зачастую невозможно достижение полуметальных и летальных доз в эксперименте острой токсичности, а также нецелесообразно проводить исследование кумуляции, что необходимо при проведении ДКИ лекарственных препаратов без радиоактивной метки.

Основным отличительным принципом изучения безопасности применения РФЛП является оценка действия поглощенной энергии, испускаемой радионуклидом, на орган-мишень и критические органы и ткани. Следовательно, для исследования функциональной пригодности радионуклида в качестве методов детекции излучения используют прямую радиометрию и (или) эмиссионную томографию.

Согласно фармакопейным требованиям¹ для некоторых РФЛП при необходимости могут быть предписаны биологические испытания, то есть ДКИ. Распределение активности, наблюдаемое в органах, тканях соответствующих видов животных (обычно крысы или мыши), должно отражать ожидаемое распределение у человека и таким образом подтвердить функциональную пригодность препарата.

В Руководстве по проведению ДКИ лекарственных средств² сказано, что успешное внедрение в клиническую практику новых методов фармакотерапии предполагает наличие доказанной в соответствии с современными требованиями высокой степени эффективности и безопасности применения новых лекарственных средств. Для этого должен выполняться определенный порядок проведения научных исследований на различных уровнях, важнейшим из которых является оценка специфической фармакологической активности и безопасности на этапе доклинических экспериментальных исследований. Однако в тексте данного руководства словосочетание «радиофармацевтический препарат» не встречается ни разу, что вынуждает исследователей обращаться к предыдущему изданию руководства по ДКИ и другим источникам информации [15]. В настоящее время в Российской Федерации при проведении ДКИ лекарственных средств необходимо руководствоваться как минимум следующей нормативной документацией:

- Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (закон № 61-ФЗ);
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023 г.;
- ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики;
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»;
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

Изготовление РФЛП в медицинских организациях осуществляется в соответствии с ГОСТ Р 57298-2016³, в котором в списке ключевых слов имеется словосочетание «доклинические исследования», однако порядок организации и проведения ДКИ не описан.

Важно отметить, что действие закона № 61-ФЗ распространяется на обращение РФЛП с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности. В пп. 5 п. 5 статьи 13 закона № 61-ФЗ имеется указание на отсутствие необходимости регистрации РФЛП, изготовленных непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (порядок не распространяется на препараты, производимые с целью поставки в сторонние организации). Согласно требованиям закона № 61-ФЗ ДКИ лекарственных средств для медицинского применения проводятся в соответствии с правилами лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Для повышения качества ДКИ новых лекарственных средств существует сложившаяся практика мультицентровых исследований [15], когда роль основного испытательного центра для отдельного ДКИ берет на себя организация, располагающая максимальным техническим оснащением и высококвалифицированным персоналом, а отдельные и (или) дополнительные этапы исследования проводятся на других испытательных площадках⁴. Так, например, в Польше существуют два больших испытательных центра и около 10 небольших испытательных площадок, специализирующихся только на проведении отдельных типов ДКИ (иммунотоксичности, мутагенности и др.). Количество ДКИ, проводимых за счет кооперации нескольких (2–3) крупных центров, составляет порядка 400–500 исследований в год [15].

Согласно ГОСТ Р 56701-2015 (табл. 3 «Рекомендуемые доклинические исследования для обоснования возможности проведения поисковых клинических исследований»)⁵ на этапах ДКИ

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

² Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

³ ГОСТ Р 57298-2016 Радиофармацевтические лекарственные препараты. Общие требования к организации изготовления радиофармацевтических препаратов в медицинских организациях.

⁴ The application of the OECD principles of GLP to the organisation and management of multi-site studies. <https://doi.org/10.1787/9789264078772-en>

⁵ 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.

проводить исследования генотоксичности РФЛП не является обязательным, если доза препарата не превышает 100 мкг. Для РФЛП генотоксичность может быть дополнительно обусловлена ионизирующим излучением, поэтому в данном случае дозу следует выражать не только в единицах массы (мкг), но и в единицах радиоактивности (Бк).

При работе с животными лаборатория должна руководствоваться санитарно-эпидемиологическими требованиями⁶ к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) и обеспечивающими условия труда, необходимые для сохранения здоровья работающих. Согласно СП 3.3686-21 (пп. 243–249) помещения подразделяют на «чистые» и «грязные», однако нет никаких указаний о помещениях для работы с источниками ионизирующего излучения (ИИИ). В п. 248 указано, что помещения для содержания животных оборудуются приточно-вытяжной вентиляцией, обеспечивающей необходимую для животных кратность воздухообмена, температуру и влажность воздуха, однако нет уточнений о положительном или отрицательном давлении по сравнению с внешними помещениями.

Лаборатории, занимающиеся ДКИ РФЛП, дополнительно обязаны соблюдать правила радиационной безопасности и обращения с радиоактивными веществами, регламентированные следующими нормативными документами:

- СанПиН 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010);
- СанПиН 2.6.1.2523-09 Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009);
- СанПиН 2.6.6.1168-02 Санитарные правила обращения с радиоактивными отходами (СПО-РО-2002);
- СанПиН 2.6.1.2368-08 Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при проведении лучевой терапии с помощью открытых радионуклидных источников;
- МУ 2.6.1.046-2013 Доклинические исследования радиофармацевтических препаратов для позитронно-эмиссионной томографии (Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), утв. 04.07.2013).

Данные санитарные правила и нормы применяются для обеспечения безопасности человека во всех условиях воздействия на него ионизирующего излучения природного или искусственного происхождения. Для лабораторий, использующих в экспериментальной деятельности открытые ИИИ, необходим особый порядок обращения с радиоактивными отходами. Согласно классификации отходов, представленной в ст. 49 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», наиболее часто в лабораториях, проводящих ДКИ, собирают отходы класса А (приближенные к твердым бытовым) и Б (эпидемиологически опасные отходы). В лабораториях, использующих в работе ИИИ, собирают отходы класса Д (радиоактивные отходы). К ним относятся все виды отходов в любом агрегатном состоянии, в которых содержание радионуклидов превышает допустимые уровни, установленные нормами радиационной безопасности. Порядок сбора, использования, обезвреживания, размещения, хранения, транспортировки, учета и утилизации отходов регламентирован другими подзаконными актами⁷.

Если лаборатории при работе с ИИИ используют только коротко- или ультракороткоживущие радионуклиды, то после полного распада (достаточно нескольких часов) такие отходы переквалифицируют из класса Д в класс Б и затем утилизируют согласно СанПиН 2.1.3684-21 ст. X «Требования к обращению с отходами».

Таким образом, при работе с ИИИ приоритетом является соблюдение правил радиационной безопасности НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010.

Действующие нормы и правила проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов за рубежом

В Европейском союзе (ЕС) применение РФЛП зависит от того, подходит ли этот препарат под определение досье IMP (investigational medicinal product dossier — досье исследуемого лекарственного средства), где отмечено, что лекарственные средства определяются Директивой 2001/83/ЕС как «...подготовленные

⁶ СП 3.3686-21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней.

⁷ СанПиН 2.1.3684-21 Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению населения, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий.

Постановление Правительства Российской Федерации от 04.07.2012 № 681 «Об утверждении критериев разделения медицинских отходов на классы по степени их эпидемиологической, токсикологической, радиационной опасности, а также негативного воздействия на среду обитания».

промышленным путем или изготовленные методом, включающим промышленный процесс» [16]. РФЛП может подходить под определение IMP, если его классифицировать как лекарственное средство, полученное с использованием методов радиомечения. Если на РФЛП есть досье IMP, то это означает, что этап ДКИ завершен и препарат готов к проведению клинических исследований и (или) к применению. Если на РФЛП нет досье IMP, то его доклинические/клинические исследования должны быть одобрены специальным этическим комитетом. Кроме прочих стандартных исследований досье каждого РФЛП должно содержать:

- 1) информацию о фармакокинетике и фармакодинамике свободного радионуклида (предполагается, что распределение препарата в организме может произойти при ненадлежащих значениях радиохимической чистоты препарата или при диссоциации радиокомплекса *in vivo*);
- 2) информацию о профессиональных опасностях, т.е. радиационном воздействии на персонал и окружающую среду;
- 3) информацию о химической токсичности «холодного» (нерадиоактивного) изотопа исследуемого нуклида.

Следует отметить, что согласно требованиям Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)⁸ исследование токсичности РФЛП должно проводиться для вещества со стабильным изотопом-аналогом с обязательным проведением исследований генотоксичности⁹.

Руководство по ДКИ Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)¹⁰ имеет ограничения по применению для РФЛП, которые были рассмотрены в пояснительной записке Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) [17]. Была рассмотрена возможность использования концепции дифференцирования трех токсикологических пределов, которые позволили бы уточнить требования к проведению клинических исследований

новых РФЛП, значительно улучшить планирование трансляционных исследований и тем самым повысить качество исследований при разработке новых РФЛП для молекулярной визуализации и радиотерапии. Указано, что документ отражает точку зрения Комитета по радиофармации EANM и может быть использован в качестве основы для обсуждений с ответственными органами [17].

Опубликован проект руководства ЕМА¹¹ по проведению ДКИ РФЛП, в котором описаны принципы радионуклидной диагностики и терапии, сформулированы требования к исследованиям фармакодинамики и фармакокинетики, доклинической оценке эффективности и безопасности РФЛП, в том числе его «холодной» – нерадиоактивной части. Подчеркнут риск-ориентированный целевой подход к программе ДКИ РФЛП. Требования к исследованиям токсичности указаны в качестве необходимого условия для получения разрешения на клинические исследования перед регистрацией препарата. В данном проекте руководства не рассматриваются требования к оценке радиационно-индуцированной токсичности, которые регулируются Директивой 2013/59 Европейского сообщества по атомной энергии (Евратом)¹².

В проекте руководства ЕМА были приняты во внимание различные сценарии, охватывающие высокую вариабельность используемых сегодня РФЛП, учитывающие минимальные изменения в структуре известных РФЛП или особый порядок обращения с высокомолекулярными препаратами, масса которых более 100 мкг. Для терапевтических РФЛП (раздел 5.4.2)¹³ предусмотрена та же программа ДКИ, что и для диагностических РФЛП, включающая исследования фармакодинамики, фармакокинетики (биораспределение, дозиметрия), токсикологии и генотоксичности. Однако дополнительно указано, что дозиметрическое исследование терапевтических РФЛП может быть выполнено на модельной патологии с использованием животных, если это необходимо, чтобы оценить соответствующее воздействие на целевой очаг.

Тщательная разработка программы ДКИ должна позволить упростить исследования и снизить затраты на внедрение РФЛП в клиническую практику. Предварительные фармакологические

⁸ CPMP/SWP/2599/02/Rev1. Final Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. EMEA; 2005.

⁹ ICH S2B Genotoxicity: a standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals. CPMP/ICH/174/95.

¹⁰ ICH Guideline M3 (R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95.

¹¹ EMA/CHMP/SWP/686140/2018 Draft guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals.

¹² Council Directive 2013/59/Euratom. Basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation.

¹³ EMA/CHMP/SWP/686140/2018 Draft guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals.

исследования РФЛП, включая исследования визуализации и биораспределения, могут проводиться за пределами лабораторий, аккредитованных на соответствие правилам надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP), однако для исследований токсичности, согласно законодательству ЕС, это невозможно без подробного обоснования, при составлении которого следует «...рассмотреть потенциальные риски несоблюдения правил GLP и их воздействие на надежность полученных данных о безопасности применения тех или иных препаратов»¹⁴. Необходимо отметить, что данное руководство все еще находится в стадии разработки и может быть изменено после рассмотрения возможных замечаний.

В 2014 г. в рамках 17-го Европейского симпозиума по радиофармации и РФЛП (European Symposium on Radiopharmacy and Radiopharmaceuticals, ESRR'14) обсуждались нормативные требования к проведению ДКИ безопасности диагностических и терапевтических РФЛП в США и ЕС. В 2015 г. были опубликованы соответствующие рекомендации Швейцарского Агентства по лекарственным средствам (Swiss Agency for Therapeutic Products, Swissmedic), которые были затем обновлены в 2023 г.¹⁵ В настоящее время это один из немногих доступных руководящих документов по ДКИ безопасности РФЛП. Документ обсуждается комитетом ICH. Представители Swissmedic считают, что исследования терапевтических радиофармпрепаратов должны быть направлены на оценку:

- 1) устойчивости комплекса радионуклидов *in vivo*;
- 2) биологического распределения радионуклида в организме животных;
- 3) потенциальной химической токсичности;
- 4) радиационного облучения тканей.

Согласно документу¹⁶ РФЛП делятся на три класса.

Класс 1: Химические вещества — носители радиоактивной метки, вводимые на уровнях нано- и пикоколичеств, сами по себе не вызывающие фармакологического действия. Для таких РФЛП достаточно проведения исследований по расчету прогностических значений доз облучения человека на основе математических и (или) физических моделей (т.е. с использованием фантомов).

Класс 2: Химические вещества — носители радиоактивной метки, способные вызывать в используемых дозах аллергические реакции (например, белки). Для таких РФЛП рекомендуют

проведение оценки риска сенсибилизации к радионуклидному соединению (аллергизирующее действие, иммунотоксичность).

Класс 3: Химические вещества — носители радиоактивной метки, потенциально способные оказывать собственное фармакологическое действие. Для таких РФЛП необходимо установить минимальную фармакологически активную дозу и минимальную дозу радиации, необходимую для удовлетворительной визуализации, и проводить исследования острой токсичности.

Для РФЛП первого класса без формирования компьютерной модели в исследовании не обойтись. Компьютерные модели в фармацевтической промышленности используются для разработки новых лекарственных препаратов, оптимизации химических процессов и разработки дизайна клинических исследований. Вычислительный прогноз ответов на введение лекарственного препарата может способствовать существенному упрощению проведения ДКИ, как в модели скрининга препаратов *in silico*. Эти инструменты могут помочь исследователям в выборе соединений-кандидатов для формирования молекулы РФЛП, а также могут быть использованы для повышения эффективности планирования экспериментов и снижения затрат [18–20]. Поскольку любая опухоль является гетерогенным заболеванием, на этапе ДКИ РФЛП очень важно обладать информацией о прогнозе формируемых поглощенных доз в патологических очагах и здоровых тканях [16, 21].

Исследования канцерогенности, хронической и репродуктивной токсичности обычно не нужны для диагностических РФЛП, если используют низкие дозы радиации, которые, как ожидается, не вызывают никаких радиационных токсических эффектов. В свою очередь, для терапевтических РФЛП должна быть разработана методология для оценки устойчивости радиокомплекса *in vivo*, биораспределения РФЛП в организме лабораторных животных, потенциальной химической и радиотоксичности (в особых случаях исследования мутагенности, канцерогенности и влияния на репродуктивную функцию), радиационного облучения тканей. Необходимо также учитывать ряд особенностей терапевтических РФЛП. Так, некоторые из них не вводятся в системный кровоток, а инъецируются локально, при этом распределения препарата в организме не происходит. Ряд РФЛП для радионуклидной терапии представляют собой не истинные

¹⁴ EMA/CHMP/SWP/686140/2018 Draft guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals.

¹⁵ ZL000_00_034 Guidance document. Authorization radiopharmaceutical. Swissmedic; 2023.

¹⁶ Там же.

растворы, а суспензии микро- и макрочастиц, меченных радионуклидом.

Таким образом, для установления безопасности применения РФЛП, предназначенных для радионуклидной терапии, необходимы следующие виды ДКИ:

- фармакодинамики *in vitro* и *in vivo*;
- фармакокинетики *in vivo*;
- общетоксического действия;
- потенциальной специфической токсичности (вид исследования определяется при необходимости);
- по расчету поглощенных доз и нахождению требуемых количеств вводимой радиоактивности (для оказания необходимого терапевтического эффекта), при которых отсутствует лучевая токсичность.

В США процедуру проведения доклинических 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. Согласно Своду федеральных нормативных актов FDA 21CFR312.23¹⁷ заявка на проведение клинических исследований нового препарата (Investigational New Drug, IND) может быть одобрена только после предоставления соответствующих доказательств безопасности применения РФЛП, полученных в ДКИ. Подходы к проведению ДКИ в США и в ЕС схожи, и можно сделать вывод, что развитие регуляторных норм движется в одном и том же направлении с уточнением требований к данным по доклинической безопасности препаратов как для радионуклидной диагностики, так и для радиотерапии [22].

Недавно в FDA по результатам предварительных встреч с заявителями были приняты изменения, которые позволили проводить токсикологические исследования РФЛП не только в лабораториях, аккредитованных по GLP, но и в других типах лабораторий, например при университетских кафедрах анатомии или отделениях ветеринарной медицины, что позволяет проводить подобные исследования менее затратно с материальной точки зрения [22]. Также FDA был опубликован проект

Руководства «Терапевтические радиофармпрепараты в онкологии: доклинические исследования и рекомендации по мечению»¹⁸. В проекте обсуждается оценка токсичности при системном введении РФЛП, оценка радиационной токсичности и маркировка продукта. Проект должен дополнить существующее руководство, касающееся доклинической оценки поздней радиационной токсичности терапевтических РФЛП¹⁹. Новое руководство поможет в разработке соответствующих ДКИ до начала первых клинических исследований (first-in-human, FIH), а впоследствии и во внедрении препарата в клиническую практику. В нем также содержатся рекомендации по маркировке, включая обсуждение продолжительности хранения препарата и рекомендации для беременных и (или) кормящих женщин для сведения к минимуму потенциального риска для ребенка. Руководство содержит рекомендации для доклинических программ в уникальной и сложной области разработки РФЛП, обеспечивает более последовательный подход к ДКИ и маркировке препарата, а также сокращает проведение ДКИ, которые не являются информативными для конкретного РФЛП [22]. Проведение токсикологических исследований в лабораториях, не аккредитованных по правилам GLP, до сих пор не принято в Европе, и на данный момент нет никаких указаний на то, что это произойдет аналогично опыту США.

Целью исследований поздней радиационной токсичности и отдаленных стохастических последствий действия радиации²⁰ является выявление органов, наиболее подверженных риску, при проведении терапевтической процедуры с тем или иным РФЛП для последующего сравнения полученных доз с фракциями, установленными Международной комиссией по радиологической защите (МКРЗ). Иными словами, эта проблема безопасности применения является результатом риска необратимой поздней радиационной токсичности, когда РФЛП доставляют слишком высокие дозы ионизирующего излучения в нормальные (нетаргетные) органы и ткани. Следовательно, данные рекомендации²¹ не могут быть использованы для проведения ДКИ диагностических РФЛП, низкие дозы которых, как ожидается, не вызывают поздних радиационных токсических эффектов. И также не могут быть использованы для исследования

¹⁷ 21CFR312.23 Code of Federal Regulations. Title 21, vol. 5.

¹⁸ FDA-2018-D-1772 Oncology therapeutic radiopharmaceuticals: nonclinical studies and labeling recommendations. Draft guidance for industry. FDA; 2018.

¹⁹ Guidance for industry. Nonclinical evaluation of late radiation toxicity of therapeutic radiopharmaceuticals. FDA; 2011.

²⁰ Там же.

²¹ Там же.

поздней радиационной токсичности радиобиологических препаратов, например радиомеченых моноклональных антител или продуктов биотехнологического происхождения.

Среди общих требований к проведению ДКИ, необходимых для обоснования объема проведения поисковых клинических исследований, в руководстве Евразийского экономического союза (ЕАЭС)²² указано, что для РФЛП необходимо представить соответствующие фармакокинетические данные и дозиметрические показатели. Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения²³ в ЕАЭС содержат требования к РФЛП, согласованные с требованиями Директивы 2001/83/ЕС.

Заключение

Описанный перечень проблем и противоречий в нормативной документации для учреждений, проводящих ДКИ РФЛП в России, далеко не исчерпывающий. Существует еще большое количество медико-социальных, технологических и организационных проблем, которые не вписываются в рамки одного обзора и которые необходимо решать как на государственном уровне, так и компетентным организациям в отдельности. Решение обозначенных вопросов представляет собой комплексную задачу. Нормативные документы, касающиеся радиационной безопасности, в частности НРБ-99/2009 и ОСПОРБ-99/2010, следует считать приоритетными для лабораторий, работающих

одновременно и с животными, и с открытыми ИИИ. Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности должны быть гармонизированы прежде всего с НРБ-99/2009 и с международными рекомендациями, а также должны отвечать сложившейся многолетней практике в отечественной и зарубежной ядерной медицине. С этой точки зрения необходимо перенимать позитивный опыт зарубежных коллег и применять его в нашей стране.

Для продвижения этих и других вопросов, связанных с обеспечением нормативно-правовой базы для функционирования радиологических учреждений, занимающихся ДКИ РФЛП, целесообразно создать межведомственную координационную группу, в состав которой должны быть включены ведущие специалисты, компетентные в области ДКИ и ядерной медицины.

Также настоятельно необходима разработка методических рекомендаций и руководства по проведению ДКИ РФЛП для радионуклидной диагностики и терапии, которые будут в перспективе приняты государствами – членами ЕАЭС. Крайне важно выполнение комплекса мер по разработке локальных нормативных документов для каждого исследовательского центра, выполняющего ДКИ терапевтических радиофармацевтических препаратов (например, комплекта стандартных операционных процедур), которые будут регламентировать весь комплекс таких исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Qi Q, Wang Q, Li Y, Silva DZ, Lanio Ruiz ME, Ouyang R, et al. Recent development of rhenium-based materials in the application of diagnosis and tumor therapy. *Molecules*. 2023;28(6):2733. <https://doi.org/10.3390/molecules28062733>
2. Mukiza J, Byamukama E, Sezirahiga J, Ngbolua KTN, Ndebanimana V. A review on technetium and rhenium based radiopharmaceuticals for diagnostic imaging and therapeutic nuclear medicine. *Rwanda Med J*. 2018;75(1):14–22.
3. Poty S, Francesconi LC, McDevitt MR, Morris MJ, Lewis JS. α -Emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies-part 2. *J Nucl Med*. 2018;59(7):1020–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.204651>
4. Соболев АС, Розенкранц АА, Слостникова ТА, Кармакова ТА, Воронцова МС, Морозова НБ и др. Модульные нанотранспортеры эмиттеров электронов Оже для терапевтических целей. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(5):266. Sobolev AS, Rosenkranz AA, Slastnikova TA, Karmakova TA, Vorontsova MS, Morozova NB, et al. Modular nanotransporters of Auger electron emitters for therapeutic purposes. *Research in Practical Medicine Journal*. 2018;5(5):266 (In Russ.) EDN: XZCPLYL
5. Idrissou MB, Pichard A, Tee B, Kibedi T, Poty S, Pouget J-P. Targeted radionuclide therapy using Auger electron emitters: the quest for the right vector and the right radionuclide. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):980. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070980>
6. Цыб АФ, Дроздовский БЯ. Радионуклидная терапия. Опыт, проблемы, перспективы. *Атомная стратегия*. 2003;(8):14. Tsyb AF, Drozdovsky BYA. Radionuclide therapy. Experience, problems, prospects. *Atomic Strategy*. 2003;(8):14 (In Russ.)
7. Maric I, Weber M, Prochnow A, Schmitz J, Unger N, Schaarschmidt BM, et al. Efficacy and safety of ^{124}I -MIBG dosimetry-guided high-activity ^{131}I -MIBG therapy of advanced pheochromocytoma or neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2023;64(6):885–91.
8. Reilly RM. *Monoclonal antibody and peptide-targeted radiotherapy of cancer*. Hoboken, N.J.: Wiley; 2010.
9. Kairemo K, Ljunggren K, Strand SE, Hiltunen J, Penttilä P, Nikula T, et al. Radioimmunotherapy with ^{90}Y -labeled monoclonal antibodies in a nude mouse ovarian cancer model. *Acta Oncol*. 1993;32(7–8):801–5. <https://doi.org/10.3109/02841869309096139>
10. Giraudet AL, Cassier PA, Iwao-Fukukawa C, Garin G,

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

- Badel J-N, Kryza D, et al. A first-in-human study investigating biodistribution, safety and recommended dose of a new radiolabeled MAb targeting FZD10 in metastatic synovial sarcoma patients. *BMC Cancer*. 2018;18(1):646. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4544-x>
11. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2536–44. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04485-3>
12. Mittra ES. Neuroendocrine tumor therapy: ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(2):278–85. <https://doi.org/10.2214/ajr.18.19953>
13. Kameswaran M, Pandey U, Gamre N, Sarma HD, Dash A. Preparation of ¹⁷⁷Lu-trastuzumab injection for treatment of breast cancer. *Appl Radiat Isot*. 2019;148:184–90. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.002>
14. D'Huyvetter M, Vincke C, Xavier C, Aerts A, Impens N, Baatout S, et al. Targeted radionuclide therapy with A ¹⁷⁷Lu-labeled anti-HER2 nanobody. *Theranostics*. 2014;4(7):708–20. <https://doi.org/10.7150/thno.8156>
15. Зайцева МА, Бонитенко ЕЮ, Иванов МБ, Скобелев ДО, Че-чеватова ОЮ, Пикалова ЛВ. Система обеспечения качества при проведении мультицентровых доклинических исследований. *Фундаментальные исследования*. 2014;(7):955–9. Zaytseva MA, Bonitenko EYu, Ivanov MB, Skobelev DO, Chechevatova OYu, Pikalova LV. Quality management of multi-site preclinical studies. *Basic Research*. 2014;(7):955–9 (In Russ.). EDN: [TRTZFT](https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.04.002)
16. 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>
17. Kozirowski J, Béhé M, Decristoforo C, Ballinger J, Elsinga P, Verrari V, et al. Position paper on requirements for toxicological studies in the specific case of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2017;(1):1. <https://doi.org/10.1186/s41181-016-0004-6>
18. Boehm JS, Golub TR. An ecosystem of cancer cell line factories to support a cancer dependency map. *Nat Rev Genet*. 2015;16(7):373–4. <https://doi.org/10.1038/nrg3967>
19. Risbridger GP, Toivanen R, Taylor RA. Preclinical models of prostate cancer: patient-derived xenografts, organoids, and other explant models. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2023;8(8):a030536. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030536>
20. Klijn C, Durinck S, Stawiski EW, Haverty PM, Jiang Z, Liu H, et al. A comprehensive transcriptional portrait of human cancer cell lines. *Nat Biotechnol*. 2015;33(3):306–12. <https://doi.org/10.1038/nbt.3080>
21. Wu J, Xie Y, Wang L, Wang Y. Monte Carlo simulations of energy deposition and DNA damage using TOPAS-nBio. *Phys Med Biol*. 2020;65(22):225007. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abbb73>
22. 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>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.С. Лунёв — разработка концепции и методологии работы, анализ нормативных документов, интерпретация результатов, написание текста рукописи; К.А. Петросова — анализ действующей нормативной документации, написание текста рукописи, критический пересмотр содержания статьи; К.Э. Терновская — составление плана статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.Д. Скляренко, А.И. Нigmatulina — перевод и анализ зарубежных источников литературы и нормативной документации, редактирование текста; А.Е. Сурнина — критический пересмотр содержания статьи, перевод зарубежных источников литературы и нормативной документации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Aleksandr S. Lunev conceptualised the study, developed the research methodology, analysed regulations, interpreted the study results, and drafted the manuscript. Kristina A. Petrosova analysed current regulations, drafted the manuscript, and critically revised the content of the article. Kristina E. Ternovskaya prepared the outline and approved the final version of the manuscript for publication. Alexandra D. Sklyarenko, Aleksandra I. Nigmatulina translated literature and regulations for analysis, edited the manuscript. Alina E. Surnina critically revised the content of the article and translated literature and regulations for analysis.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Лунёв Александр Сергеевич, канд. биол. наук
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>
mr.alekslunev@gmail.com

Петросова Кристина Арменовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>
christfmbc@gmail.com

Терновская Кристина Эдуардовна
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-0596>
violet_mak@mail.ru

Скляренко Александра Дмитриевна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8388-4645>
sklyrenko00@list.ru

Сурнина Алина Евгеньевна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1886-2983>
alissa0301@mail.ru

Нigmatulina Александра Ильдаровна
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3285-4535>
alexsvnig99@mail.ru

Aleksandr S. Lunev, Cand. Sci. (Biol.)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8392-8343>
mr.alekslunev@gmail.com

Kristina A. Petrosova
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1256-9873>
christfmbc@gmail.com

Kristina E. Ternovskaya
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9527-0596>
violet_mak@mail.ru

Alexandra D. Sklyarenko
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8388-4645>
sklyrenko00@list.ru

Alina E. Surnina
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1886-2983>
alissa0301@mail.ru

Aleksandra I. Nigmatulina
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3285-4535>
alexsvnig99@mail.ru

Поступила 01.11.2023

После доработки 10.01.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Received 1 November 2023

Revised 10 January 2024

Accepted 12 February 2024