



# ЕВРАЗИЙСКАЯ ЭКОНОМИЧЕСКАЯ КОМИССИЯ КОЛЛЕГИЯ

---

## РЕКОМЕНДАЦИЯ

«21» мая 2020 г.

№ 10

г. Москва

### **О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения**

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3 и статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях гармонизации законодательства государств – членов Евразийского экономического союза для устранения различий в требованиях, предъявляемых к проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения,

**рекомендует** государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при проведении доклинических исследований

токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения использовать Руководство согласно приложению.

Председатель Коллегии  
Евразийской экономической комиссии



М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ  
к Рекомендации Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 21 мая 2020 г. № 10

**РУКОВОДСТВО**  
**по проведению доклинических исследований токсичности**  
**при повторном (многократном) введении действующих веществ**  
**лекарственных препаратов для медицинского применения**

I. Общие положения

1. Основная цель исследований токсичности при повторном (многократном) введении вещества (лекарственного средства) состоит в описании токсикологического профиля исследуемого вещества (лекарственного средства) после его повторного (многократного) введения. Это предусматривает определение потенциальных органов-мишеней, подверженных влиянию токсичности и зависимости «экспозиция – ответ», а также изучение потенциальной обратимости токсических эффектов. Полученные сведения являются частью результатов оценки безопасности лекарственного препарата, обосновывающей проведение его клинических исследований с участием человека и включаются в регистрационное досье лекарственного препарата в целях его регистрации и выпуска в обращение в рамках Евразийского экономического союза.

2. Настоящее Руководство связано с приложением № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского

применения, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, и иными актами, входящими в право Евразийского экономического союза, по вопросам доклинического (неклинического) исследования лекарственных препаратов. Настоящее Руководство применяется также при подготовке заявления о получении разрешения на проведение клинических исследований. Настоящее Руководство не содержит специальных указаний о содержании лабораторных животных при проведении доклинического (неклинического) исследования. При организации содержания лабораторных животных следует учитывать положения законодательства государств – членов Евразийского экономического союза о защите животных.

3. Исследования токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства) следует проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81.

4. Дизайн исследования (включая выбор исследуемых видов животных, дозы, путь и частоту введения исследуемого вещества (лекарственного средства)), должен основываться на доступных фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических сведениях о лекарственном препарате, а также о его предполагаемом (планируемом) клиническом применении. Исследователю следует обосновать выбранный дизайн исследования.

5. Настоящее Руководство содержит описание проведения исследований токсичности при повторном введении исследуемого вещества (лекарственного средства) для медицинского применения.

В отношении таких видов исследуемых веществ (лекарственных средств), как биотехнологические лекарственные средства, следует руководствоваться положениями глав 5.3 и 5.4 раздела III Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89. Вакцины и соединения с противоопухолевой активностью требуют других подходов к оценке. Положения настоящего Руководства также учитываются в рамках исследования токсичности при повторном (многократном) введении веществ растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов.

II. Общие рекомендации по изучению качества  
исследуемого вещества (лекарственного средства)  
и вспомогательных веществ

6. Следует идентифицировать каждую серию исследуемого вещества (лекарственного средства), использованную в исследованиях токсичности при повторном (многократном) введении этого вещества. Следует представить физико-химические характеристики и сертифицировать каждую серию исследуемого вещества (лекарственного средства), а также указать стабильность материала. Должна быть известна стабильность исследуемого вещества (лекарственного средства) для каждой индивидуальной дозировки лекарственной формы каждой производственной рецептуры (производственного состава).

7. Исследуемое вещество (лекарственное средство), используемое в исследованиях токсичности при его повторном введении, должно иметь по меньшей мере, профиль или содержание примесей, схожие с

лекарственным препаратом, предназначенным для медицинского применения (или лекарственным препаратом для клинических исследований). Если примеси лекарственного препарата в промышленных сериях существенно отличаются от примесей уже исследованных серий по качественным или количественным показателям, может потребоваться дальнейшая их квалификация (в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Евразийской экономической комиссией).

8. Следует изучить токсичность и фармакокинетику вспомогательного вещества, впервые используемого в фармацевтических целях в составе изучаемой производственной рецептуры (производственного состава). Для этого следует провести такие же опорные исследования, что и в отношении нового действующего вещества (активной фармацевтической субстанции).

9. В случае если сведения подтверждающие отсутствие нежелательного взаимодействия вспомогательного вещества (вспомогательных веществ) и действующего вещества отсутствуют, может потребоваться проведение исследований действующего вещества вместе со вспомогательным веществом (вспомогательными веществами), используемым в готовом лекарственном препарате.

### III. Общие рекомендации по отбору для исследования и содержанию лабораторных животных

#### 1. Вид животных

10. Среди стандартных видов лабораторных животных, используемых в токсикологических исследованиях, выбор вида

животных должен основываться на схожести его фармакокинетического профиля с фармакокинетическим профилем человека, включая фазу биотрансформации.

11. Следует обеспечить выбор вида животных, у которых экспозиция основного метаболита (метаболитов) соответствует (аналогична) экспозиции у человека. Если это недостижимо в исследованиях токсичности с исходным веществом (лекарственным средством), необходимо предусмотреть специальные исследования с метаболитом (метаболитами). Если вводимый лекарственный препарат является пролекарством, следует подтвердить его преобразование в активное действующее вещество у исследуемого вида животных. Во всех случаях выбранный вид животных должен быть чувствительным к первичному фармакодинамическому действию вещества (лекарственного средства).

12. В определенных случаях (например, в случае, если фармакодинамическое действие само по себе приводит к развитию токсических эффектов) может потребоваться проведение исследования на моделях заболевания.

## 2. Пол животных

13. При проведении исследований токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства), следует использовать одинаковое количество самцов и самок. Исключениями могут являться ситуации, связанные с изучением токсичности исследуемых веществ (лекарственных средств), предназначенных исключительно для использования в отношении

объектов одного пола, при этом такой подход к исследованию следует обосновывать отдельно.

### 3. Размер сравниваемых групп

14. Размер экспериментальной группы должен быть достаточным, для того, чтобы провести полноценную научную интерпретацию полученных данных. Вместе с тем важны этические и практические аспекты.

15. При определении размера группы животных учитываются:

а) имеющиеся данные о диапазонах значений изучаемых показателей у используемых видов и линий животных;

б) достаточность размера экспериментальных групп для проведения заключительного статистического анализа результатов исследования в случае необходимости эвтаназии животных на промежуточных этапах исследования;

в) достаточность размера экспериментальных групп для оценки обратимости токсических эффектов после завершения периода введения исследуемого вещества (лекарственного средства) при наличии восстановительного периода.

### 4. Количество видов животных

16. Как правило, исследования токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства) проводятся на 2 видах млекопитающих, один из которых должен быть негрызуном. Использование 1 вида животных следует обосновать.

## 5. Содержание животных

17. Содержание животных должно соответствовать Правилам надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, а также ветеринарно-санитарным требованиям законодательства государств – членов Евразийского экономического союза. Следует контролировать условия окружающей среды. Качество и состав корма и воды должны быть известны на протяжении всего исследования. Записи об условиях содержания животных следует хранить вместе с первичными данными.

### IV. Общие рекомендации по дозированию и введению исследуемого вещества (лекарственного средства)

18. В целях достижения достаточной экспозиции исследуемого вещества (лекарственного средства) и его метаболитов у животных при выборе режима дозирования и пути введения исследуемого вещества (лекарственного средства) следует основываться на предполагаемом (планируемом) клиническом применении этого исследуемого вещества (лекарственного средства). При планировании исследования следует учитывать все доступные сведения о фармакодинамике, фармакокинетике и токсичности исследуемого лекарственного препарата.

#### 1. Продолжительность исследований при введении исследуемого вещества (лекарственного средства)

19. Продолжительность исследований токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства) зависит от продолжительности предполагаемого

(планируемого) клинического применения и должна определяться с учетом Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденного Решением Коллегии Евразийской экономической комиссией от 26 ноября 2019 г. № 202 и руководства по изучению токсикокинетики и оценке системной экспозиции в токсикологических исследованиях, определяемого Евразийской экономической комиссией.

## 2. Пути введения

20. Как правило, исследование токсичности вещества (лекарственного средства) проводится с использованием того же пути введения, что и путь введения, который предполагается для клинического применения лекарственного препарата, содержащего исследуемое вещество (лекарственное средство). При наличии фармакологических, фармакокинетических (токсикокинетических) и (или) токсикологических данных допускается использовать иные пути введения исследуемого вещества (лекарственного средства).

21. Помимо системной токсичности, следует оценить эффекты возникающие в месте введения лекарственного препарата. Если фактическое место введения лекарственного препарата у животного отличается от места его фактического введения у человека, то следует также оценить эффекты, возникающие в предлагаемом при клиническом применении месте введения.

### 3. Частота введения исследуемого вещества (лекарственного средства)

22. Частоту введения исследуемого вещества (лекарственного средства) следует определять в индивидуальном порядке, принимая во внимание предполагаемый (предлагаемый) и токсикологический (фармакокинетический, фармакодинамический) профили исследуемого вещества (лекарственного средства). В некоторых случаях целесообразно более частое введение исследуемого вещества (лекарственного средства) животным, чем предполагается при клиническом применении.

### 4. Дозирование

23. Как правило, исследование токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства) предусматривает:

формирование соответствующей контрольной группы (групп). В некоторых случаях может потребоваться группа положительного контроля (например, в токсикологических исследованиях со специфическими биологическими конечными точками (например, генотоксичность) в соответствии с Руководством по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 г. № 23));

введение низкой дозы, достаточной для проявления фармакодинамического или необходимого терапевтического эффекта

или приводящей к системной экспозиции, сопоставимой с ожидаемой при предлагаемом (планируемом) клиническом применении;

введение высокой дозы, выбранной таким образом, чтобы выявить токсичность для органов-мишеней или иную неспецифическую токсичность, либо введение высокой дозы, ограниченной максимально возможным для данного пути введения объемом исследуемого вещества (лекарственного средства). Во всех случаях (за исключением случаев, указанных в Руководстве по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов) предельные дозы для исследований острой, субхронической и хронической токсичности, равные 1 000 мг/кг/сут. для грызунов и негрызунов, считаются приемлемыми;

введение промежуточной дозы (например, геометрической средней дозы между высокой и низкой дозами).

Рекомендуется, чтобы системная экспозиция исследуемого вещества (лекарственного средства) и (или) его основных метаболитов при высокой дозе многократно превышала ожидаемую клиническую системную экспозицию.

24. При введении исследуемого вещества (лекарственного средства) путем добавления его в корм или питьевую воду требуется регулярная коррекция его количества в корме и питьевой воде для компенсации колебаний, обусловленных ростом животных и изменением объема потребления корма и воды.

25. В случае возникновения в ходе исследования непредвиденных токсических эффектов или отсутствия токсических эффектов может потребоваться коррекция доз.

26. При ингаляционном введении исследуемого вещества (лекарственного средства) следует определить вдыхаемую дозу.

27. В целях недопущения контаминации контрольной группы исследуемым веществом (лекарственным средством) необходимо соблюдать меры предосторожности и осуществлять оценку контаминации в соответствии с указаниями согласно приложению № 1.

## V. Наблюдения

### 1. Исходные и контрольные значения

28. В отношении грызунов и негрызунов необходимо располагать ретроспективными данными для изучаемых морфологических, биохимических и физиологических показателей. В отношении негрызунов исходные значения следует получать от животных, используемых в исследовании.

### 2. Мониторинг в ходе проведения исследования

29. В ходе проведения исследования необходимо контролировать потребление корма, общее поведение животных, массу тела, гематологические и биохимические показатели, данные анализа мочи и проводить офтальмологический осмотр.

30. Следует проводить электрокардиографическое исследование у негрызунов. Для любой группы животных, у которых контролируются показатели, предусмотренные пунктом 29 настоящего Руководства, следует выбрать релевантные параметры, позволяющие установить профиль токсичности исследуемого вещества (лекарственного средства). Определение параметров необходимо проводить в соответствующих временных точках с учетом фармакодинамических

(фармакокинетических) профилей. Помимо заключительных наблюдений, указанные параметры следует отслеживать с частотой, позволяющей оценить изменения в динамике. Выбор методик исследований должен учитывать современное состояние экспериментальных методик, применяемых в медико-биологических науках. В случае использования видов животных с небольшим числом особей в группе (как правило, негрызуны) контроль параметров следует проводить у всех животных во всем диапазоне исследуемых доз. В исследовании на грызунах проведение специализированных оценок параметров допускается проводить на подгруппе животных каждой опытной группы, получающей дозу исследуемого вещества (лекарственного средства).

31. Оценку параметров, выполняемую в ходе исследования, также следует проводить в контрольных группах. Изучение (взятие) образцов следует проводить таким образом, чтобы не оказать влияния на исход и достоверность исследования.

32. В ходе исследования необходимо принять меры с целью предотвращения или облегчения боли у экспериментальных животных. Следует учитывать критерии, позволяющие принять решение об эвтаназии животных, испытывающих сильную боль или страдание, а также рекомендации по распознаванию угрозы смерти, установленные в Руководстве по распознаванию, оценке и применению клинических симптомов, угрожающих жизни человека, в отношении лабораторных животных, используемых в исследованиях безопасности, принятом Организацией экономического сотрудничества и развития (ENV/JM/MONO(2000)7).

33. Павшие или подвергнутые эвтаназии в ходе исследования животные подвергаются аутопсии и (если выполнимо) проводится

микроскопическая оценка полученного от них гистологического материала.

### 3. Токсикокинетика

34. Сведения о системной экспозиции у животных полученные в ходе исследований токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства), необходимы для интерпретации результатов исследований, планирования последующих исследований и оценки безопасности лекарственного препарата с участием человека. Подробные рекомендации приведены в руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системной экспозиции в токсикологических исследованиях. Следует предусмотреть проведение анализа образцов крови лабораторных животных контрольных групп, чтобы удостовериться в отсутствии экспозиции исследуемого вещества (лекарственного средства) вследствие контаминации им, оценка которой предусмотрена приложением № 1.

### 4. Посмертное исследование животных

35. Посмертное исследование животных должно быть как можно более полным. Всех животных следует подвергнуть некропсии (аутопсии). При проведении исследования с участием небольшого числа особей животных в группе (негрызуны) необходимо провести гистопатологическое изучение органов и тканей, по перечню, формируемому в соответствии с указаниями согласно приложению № 2, у всех животных, которым вводится вещество (лекарственное средство), во всем диапазоне исследуемых доз. В случае проведения исследования

с участием грызунов гистопатологическому изучению следует подвергнуть все органы и ткани, указанные в приложении № 2 к настоящему Руководству, из контрольной группы и группы животных, которым вводится исследуемое вещество (лекарственное средство) в высокой дозе.

36. В отношении групп животных, получавших меньшие дозы, допускается проводить исследование органов и тканей, в которых обнаружены макроскопические изменения при некропсии (аутопсии). Если гистопатологические изменения обнаружены у группы животных, получавших высокую дозу исследуемого вещества (лекарственного средства), в целях установления зависимости «экспозиция – ответ» такие органы и (или) ткани необходимо исследовать также и у групп животных, которым вводились меньшие дозы.

37. Необходимо проведение гистопатологического исследования репродуктивных органов животных. В целях обнаружения влияния на сперматогенез следует проводить гистологическую оценку семенников и придатков семенников (эпидидимусов).

38. В зависимости от исследуемого вещества (лекарственного средства) может потребоваться более глубокое гистопатологическое исследование биологического материала, полученного от животных. Следует приготовить мазок костного мозга, полученного от всех животных, однако его исследование осуществляется только при подозрении на изменения в тканях (органах) или периферической крови, обусловленные введением вещества (лекарственного средства). Полученные мазки подвергаются микроскопии, оцениваются их клеточный состав, распределение и морфология клеток, а также миелоидно-эритроидное соотношение.

39. В отношении исследуемых веществ (лекарственных средств), влияющих на центральную нервную систему, систематизированное плановое гистопатологическое исследование (в дополнение к органам и (или) тканям, перечисленным в приложении № 2 к настоящему Руководству) необходимо проводить в отношении клеток-мишеней или участков центральной нервной системы, напрямую затрагиваемых в ходе исследования, если это можно предположить исходя из изучения профиля связывания исследуемого вещества (лекарственного средства) с рецепторами или других фармакодинамических эффектов обусловленных влиянием исследуемого вещества (лекарственного средства). Если получены данные, предполагающие специфическую нейротоксичность, следует провести дальнейшее изучение, в целях определения вреда и оценку вреда и его функциональных последствий.

40. В исследованиях, проводимых с использованием ингаляционного пути введения, у всех животных необходимо определить массу легких и провести гистопатологическое изучение тканей респираторного тракта, а также ассоциированной лимфоидной ткани, которые подверглись экспозиции дозы всех уровней.

41. Следует изучить иммунотоксичность исследуемого вещества (лекарственного средства) в случае наличия данных о потенциальном развитии иммунологических эффектов при его введении, либо в случае, если в ходе исследования токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства) наблюдались признаки иммуноактивации или иммуносупрессии при введении данного исследуемого вещества (лекарственного средства).

42. Все ткани от всех животных, участвовавших в исследовании, следует законсервировать и приготовить их парафиновые образцы (при

необходимости). Следует заархивировать эти материалы и задокументировать место их архивирования.

## VI. Отчет об исследовании

43. Отчет об исследовании должен в достаточной степени и достоверно отражать все первичные сведения, полученные в ходе исследования. Результаты исследования следует анализировать с помощью современных методов (включая релевантные методы статистического анализа). Результаты следует представить в удобной для понимания и анализа форме. Групповые итоговые значения следует представить в форме, отражающей распределение переменной.

44. К отчету об исследовании прилагается перечень индивидуальных значений всех зарегистрированных параметров. Отчет об исследовании должен содержать заключение о результатах исследования. Интерпретация результатов и заключения должна учитывать результаты статистического анализа данных, но основываться в первую очередь на биологической значимости и достоверности полученных результатов.



## Приложение № 1

к Руководству по проведению  
доклинических исследований  
токсичности при повторном  
(многократном) введении  
действующих веществ  
лекарственных препаратов  
для медицинского применения

### **УКАЗАНИЯ**

**по оценке степени контаминации контрольной группы  
животных исследуемым веществом (лекарственным средством)**

#### I. Общие положения

1. В ходе исследований токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства) возможна контаминация (загрязнение) образцов, взятых у животных из контрольной группы (далее – контрольные образцы) исследуемым веществом (лекарственным средством) или антителами к исследуемому веществу (лекарственному средству), связанная либо с контаминацией организма животных, либо с контаминацией непосредственно контрольных образцов.

2. Контаминация контрольных образцов может быть обусловлена множеством причин, при этом в большинстве случаев источник контаминации сложно установить. При проведении некоторых видов исследований (например, исследований канцерогенности и репродуктивной токсичности) степень контаминации контрольных

образцов является значительной и может привести к аннулированию результатов исследования или к принятию отрицательного решения по заявлению на регистрацию лекарственного препарата.

3. Во время токсикологических исследований (независимо от используемого пути введения, величин доз и продолжительности введения исследуемого вещества (лекарственного средства)), риск контаминации контрольной группы животных исследуемым веществом (лекарственным средством) достаточно высок. Это связано с тем, что отсутствует обязанность исследователя подвергать контрольные образцы анализу. Допускается получить и проанализировать такие образцы только в случае, если предполагается, что это поможет интерпретации результатов или валидации аналитических методов исследования.

4. Значительная степень контаминации животных из контрольной группы может приводить к аннулированию результатов исследований вследствие их низкого качества или недостаточности полученных токсикокинетических данных, не позволяющих провести в рамках доклинических исследований полноценную интерпретацию профиля безопасности исследуемого вещества (лекарственного средства) и оценку риска его применения для человека.

5. Настоящий документ содержит указания по количественному определению содержания исследуемого вещества (лекарственного средства) в контрольных образцах в рамках доклинических исследований безопасности исследуемого вещества (лекарственного средства), о репортировании данных и оценке влияния контаминации исследуемого вещества (лекарственного средства) на валидность таких исследований.

6. В целях подтверждения общего качества и валидности доклинических исследований токсичности настоящий документ описывает подходы к оценке контаминации животного из контрольной группы и контрольных образцов и подтверждению ее отсутствия.

## II. Подходы к оценке контаминации животных контрольной группы

### 1. Необходимость отбора и анализа контрольных образцов

7. Процедуру отбора контрольных образцов и аналитические методики их изучения следует включить в программу токсикокинетической оценки, проводимой в рамках доклинических исследований безопасности исследуемого вещества (лекарственного средства). Проведение анализа контрольных образцов может потребоваться одновременно с проведением анализа образцов от животных из опытной группы.

### 2. Виды исследований

8. Сбор и анализ контрольных образцов следует осуществлять во всех опорных исследованиях, предусматривающих проведение токсикокинетической оценки.

9. При проведении исследований на негрызунах контрольные образцы следует собирать и анализировать тем же образом, что и образцы от животных из опытной группы. При исследованиях на грызунах контрольные образцы следует собирать и анализировать по меньшей мере приблизительно в районе  $t_{\max}$  исследуемого вещества (лекарственного средства).

### 3. Путь введения исследуемого вещества (лекарственного средства)

10. Поскольку контаминация контрольных образцов возможна в исследованиях с использованием всех путей введения исследуемого вещества (лекарственного средства), взятие и анализ контрольных образцов необходимо осуществлять независимо от пути его введения.

#### 4. Последствия контаминации контрольных образцов, меры для установления источника контаминации и меры, принимаемые при обнаружении контаминации

11. Следовые количества контаминирующего вещества ниже предела количественного определения аналитической методики могут считаться незначимыми.

12. Контаминация контрольных образцов подтвержденная по итогам проведения исследований *in vivo* ставит под сомнение валидность и (или) достоверность всего исследования. Контаминация контрольных образцов подтвержденная по итогам проведения исследований *ex vivo*, может поставить под сомнение валидность и (или) достоверность соответствующей токсикокинетической оценки исследуемого вещества (лекарственного средства).

13. Решение об аннулировании всех результатов исследования или соответствующей токсикокинетической оценки в рамках исследования зависит от нескольких параметров, подлежащих тщательному анализу, включая в себя степень контаминации и ее влияние на валидность статистического анализа, определение границ безопасности для контаминирующего вещества и достоверность его экспозиций, установленных у животных, которым вводилось исследуемое вещество (лекарственное средство).

14. Если отмечается существенная контаминация контрольных образцов исследуемым веществом (лекарственным средством) в степени, способной повлиять на валидность исследования, следует провести расследование и установить источники контаминации. Заявителю следует принять меры для выяснения того, каким образом произошла контаминация: в рамках исследования *in vivo* или *ex vivo*. К таким мерам могут относиться проведение идентификации исследуемого вещества (лекарственного средства) и плазменных метаболитов в контрольных образцах, обнаружение антител к исследуемому веществу (лекарственному средству) в отношении биотехнологического лекарственного средства, а также другие меры. После установления источника контаминации следует принять соответствующие корректирующие меры.

15. Если произошла существенная контаминация контрольных образцов исследуемым веществом (лекарственным средством) в ходе доклинических исследований по изучению его безопасности, следует включить сведения о частоте, характере и степени контаминации контрольных образцов в заключительные отчеты об исследовании и сделать вывод о влиянии контаминации на валидность исследования. Независимо от степени контаминации контрольных образцов данные, полученные при их анализе необходимо включать в токсикокинетическую часть заключительных отчетов об исследовании, а также в резюме доклинических исследований и раздел 2.4 модуля 2 регистрационного досье лекарственного препарата, вместе с оценкой их релевантности и влияния на валидность исследования на интерпретацию результатов и на оценку рисков применения исследуемого вещества (лекарственного средства) для человека.

---

Приложение № 2  
к Руководству по проведению  
доклинических исследований  
токсичности при повторном  
(многократном) введении  
действующих веществ  
лекарственных препаратов для  
медицинского применения

**СТАНДАРТНЫЙ МИНИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ  
органов и тканей, подлежащих гистопатологическому  
исследованию в исследовании токсичности при повторном  
(многократном) введении исследуемого вещества  
(лекарственного средства)**

1. Настоящий документ содержит стандартный минимальный перечень органов и тканей, подлежащих гистопатологическому исследованию, который можно использовать при проведении всех видов исследований токсичности при повторном (многократном) введении исследуемого вещества (лекарственного средства) и исследованию канцерогенности исследуемого вещества (лекарственного средства), независимо от пути введения, вида или линии лабораторных животных, относящихся к классу млекопитающих, продолжительности исследования или класса исследуемого вещества (лекарственного средства) (далее – стандартный перечень) и который включает в себя:

- аорту;
- вилочковую железу (тимус);
- влагалище;
- гидарову железу;
- гипофиз;

глаз;  
головной мозг;  
двенадцатиперстную кишку;  
желудок;  
желчный пузырь;  
кожу;  
кость с костным мозгом (для негрызунов – либо ребро, либо  
грудину; для грызунов – бедренную кость с суставным хрящом);  
легкие;  
лимфатический узел (узлы);  
матку;  
молочные железы (только у самок);  
мочевой пузырь;  
надпочечники;  
паращитовидную железу;  
периферические нервы;  
печень;  
пищевод;  
подвздошную кишку;  
поджелудочную железу;  
почки;  
придатки семенников (эпидидимисы);  
простату;  
семенной пузырек;  
сердце;  
селезенку;  
семенники;  
скелетные мышцы;

слепую кишку;  
слюнные железы;  
спинной мозг;  
толстую кишку;  
тощую кишку;  
трахею;  
щитовидную железу;  
яички;  
яичники;  
подлежащие ткани в месте введения;  
прочие органы и ткани, имеющие макроскопические признаки поражения (патологии).

2. Стандартный перечень может быть расширен при планировании исследования с учетом пути введения исследуемого вещества (лекарственного средства) и может включать в себя органы и ткани, значимые для такого пути введения. Например, при проведении исследований веществ (лекарственных средств), вводимых ингаляционным способом, в стандартный перечень следует включить ткани носовой полости и носовых раковин, гортань и трахеобронхиальные лимфатические узлы. Аналогично при необходимости (в зависимости от используемых в исследовании вида или линии лабораторных животных), в стандартный перечень можно добавить органы и ткани, специфичные для определенного вида или линии лабораторных животных. Стандартный перечень также может быть расширен за счет включения в него дополнительных тканей, являющихся мишенями для исследуемого вещества (лекарственного средства) того же химического или фармакологического класса.

---