

Дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және тіркеу мақсатында олардың қауіпсіздігін клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқамалықты бекіту туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2019 жылғы 26 қарашадағы № 202 шешімі

2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 6-бабына және Еуразиялық экономикалық комиссияның Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың ортақ нарықтарын реттеу мәселелері жөніндегі актілерінің 2017-2019 жылдарға арналған тізбесінің 15-тармағына (Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2017 жылғы 17 мамырдағы "Еуразиялық экономикалық комиссияның Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың ортақ нарықтарын реттеу мәселелері жөніндегі актілері туралы" № 15 өкіміне қосымша) сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы **шешті**:

1. Қоса беріліп отырған Дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және тіркеу мақсатында олардың қауіпсіздігін клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі нұсқамалық бекітілсін.

2. Осы Шешім ресми жарияланған күнінен бастап 6 ай өткен соң күшіне енеді.

Бұл ретте көрсетілген Нұсқамалықтың ережелерін іске асыру Еуразиялық экономикалық комиссияның актілеріне сәйкес жүзеге асырылатын жағдайда, мұндай ережелерді қолдану тиісті актілер күшіне енген күнінен бастап (қолданыла бастаған күнінен бастап) жүзеге асырылатынына сүйену керек.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

Т. Саркисян

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2019 жылғы 26 қарашадағы
№ 202 шешімімен
БЕКІТІЛГЕН

Дәрілік препараттарға клиникалық зерттеулер жүргізу және тіркеу мақсатында олардың қауіпсіздігін клиникаға дейінгі зерттеу жөніндегі НҰСҚАМАЛЫҚ

I. Жалпы ережелер

1. Дәрілік препараттарды Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде одан әрі тіркеу үшін олардың қауіпсіздігіне клиникаға дейінгі зерттеу жүргізудің бірыңғай

тәртібін белгілеу осы Нұсқамалықтың мақсаты болып табылады. Осы Нұсқамалықта клиникаға дейінгі зерттеу жүргізу қажеттігі мен адамның қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізу арасындағы өзара байланыс көрсетілген.

2. Осы Нұсқамалық мыналарға:

жана дәрілік препараттарды қауіпсіз, әдепті дайындауды және енгізуді;
клиникалық зерттеулерді дер кезінде жүргізуді;

3R қағидаттарына сәйкес зертханалық жануарлардың зерттеулерде пайдаланылуын қысқартуды;

дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде басқа да ресурстардың пайдаланылуын қысқартуды қамтамасыз етуге бағытталған.

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің (бұдан әрі – тиісінше Одақ, мүше мемлекеттер) уәкілетті органдары (сарапшы ұйымдары) оларды тиісті валидациялаған және мақұлдаған кезде қолданыстағы стандартты әдістерді ауыстыруы мүмкін қауіпсіздікті бағалаудың жаңа баламалы *in vitro* әдістерін пайдалану мүмкіндігін ескеру қажет.

3. Осы Нұсқамалық дәрілік препараттардың түрлі кезеңдерінде клиникалық әзірleme жүргізу негіздемесіне бағытталған клиникаға дейінгі зерттеулерді үйлестіру мақсатында жасалған.

4. Осы Нұсқамалық дәрілік препараттарға клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізудің және оларды тіркеудің негіздемесі ретінде клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізудің түріне, ұзақтығына және жүргізу мерзімдеріне қатысты нұсқауды қамтиды.

5. Дәрілік препараттарды тіркеу мақсатында олардың қауіпсіздігін клиникаға дейін бағалау:

а) фармакологиялық зерттеулер;

б) жалпы уыттылық қасиеттерін зерттеулер;

в) токсикокинетикалығына және клиникаға дейін фармакокинетикалығына зерттеулер;

г) репродуктылық уыттылығына зерттеулер;

д) генеуыттылығына зерттеулер;

е) ерекше қауіп тудыратын немесе ұзақ уақыт пайдалануға арналған дәрілік препараттарға қатысты канцерогендік ықтималдығына бағалау жүргізуді көздейді.

6. Фотоуыттылығын, иммунноуыттылығын, жануарлардың жыныстық жетілмегендігіне және дәріге тәуелді болуын туғызуға бейімділігіне уыттылығын бағалау мақсатында клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу қажеттігі жеке тәртіппен айқындалады.

7. Осы Нұсқамалық дәрілік препараттарды әзірлеу кезеңінде қолданылады және дәрілік препараттарды клиникаға дейін әзірлеу процесіне қойылатын жалпы

талаптарды қамтиды. Клиникаға дейінгі зерттеулерді және адамның қатысуымен клиникалық зерттеулерді жоспарлау және оның дизайны ғылыми және әдептілік тұрғысынан қанағаттанарлық тәсілдерге негізделеді.

8. Биотехникалық дәрілік препараттарды зерттеуді Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 89 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың биологиялық дәрілік заттарына зерттеулер жүргізу қағидаларының 5.3 және 5.4- тарауларының талаптарына сәйкес жүргізу қажет. Биотехникалық дәрілік препараттарға зерттеулер жүргізген кезде осы Нұқсамалық биотехникалық дәрілік препараттарды клиникалық әзірлеу фазасына қарай клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу мерзімдеріне қатысты ғана қолданылады.

Медициналық практикада ұзақ уақыт қолданылатын және құрамында клиникаға дейінгі зерттеулер туралы деректері шектелген немесе жоқ, әсер етуші заттары бар дәрілік препараттардың қауіпсіздігін зерттеу нәтижелерін дәрілік препараттардың аралас тіркелген дерекнамасы құрамында ғана беруге жол беріледі. Дәрілік препараттардың аралас тіркелген дерекнамасы үшін клиникаға дейінгі зерттеулер туралы құжаттарды жасау № 1 қосымшаға сәйкес талаптарға сай жүзеге асырылады.

9. Өмірге қауіп төндіретін және ауыр ауруларды (мәселен, ісік ауруы, резистентті АИТВ инфекциясы, туа біткен фермент жетіспеушілігіне байланысты жағдайы) емдеуге арналған дәрілік препараттарды оңтайландыруды және әзірлеуді жеделдету мақсатында олардың уыттылығын бағалауда және клиникалық әзірлеуде жеке тәсілге рұқсат беріледі. Бұл жағдайларда, сондай-ақ инновациялық терапевтік әдістер негізінде (мәселен, шағын интерферентті РНК (siRNA) және адъювантты вакцина) жасалған дәрілік препараттарға қатысты клиникаға дейінгі зерттеулер бағдарламасында белгілі бір зерттеулерді жүргізуді қысқартуға, бас тартуға немесе қосуға жол беріледі. Клиникаға дейінгі зерттеулер бағдарламасын өзгерту көлемі туралы мәселені шешу үшін Одақ органдарының дәрілік заттар айналысы саласындағы актілерін немесе мүше мемлекеттердің заңнамасын басшылыққа алу қажет.

10. Клиникаға дейінгі зерттеулерді Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларының (бұдан әрі – Тіркеу және сараптау қағидалары) 34 және 35-тармақтарының талаптарын ескере отырып жүргізу қажет.

11. Одақтың кедендік аумағынан тыс жерлерде жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулер Тіркеу және сараптау қағидаларының 35-тармағының нұсқауы ескеріле отырып орындалуға, сондай-ақ осы Нұқсамалыққа және Одақ органдарының дәрілік заттар айналысы саласындағы басқа да актілеріне сәйкес келуге тиіс.

12. Осы Нұқсамалықта реттелмеген мәселелер бойынша өтініш берушілер ғылыми консультация алу үшін Тіркеу және сараптау қағидаларының 26-тармағына сәйкес мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына (сарапшы ұйымдарына) жүгінуге құқылы.

13. Дәрілік препаратты әзірлеу – жануарлар мен адамдар үшін оның тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректерді бағалауды көздейтін кезең-кезеңімен жүргізілетін процесс. Мыналар:

нысана-органдарға қатысты уыттылық әсерінің сипатын;

дозасына қарай уыттылық әсерін;

экспозициясына қарай уыттылығын;

уыттылық әсерінің ықтимал қайтымдылығын (тиісті жағдайларда) белгілеу қауіпсіздікті клиникаға дейін бағалау мақсаттарына жатады.

Алынған мәліметтер адамның қатысуымен болатын зерттеулерде бастапқы қауіпсіз дозаны және дозаның диапазонын бағалау, сондай-ақ "пайда-қатер" арақатынасын және ықтимал тиімсіз әсерлерін клиникалық мониторинг параметрлерін анықтау үшін пайдаланылады.

14. Клиникаға дейінгі зерттеулер, клиникалық әзірлеудің бастапқы кезеңіндегі шектеулі сипатына қарамастан, негізделген клиникалық зерттеулер жағдайында туындауы мүмкін ықтимал жағымсыз әсерлерін сипаттап көрсету үшін жеткілікті болуға тиіс.

15. Клиникалық зерттеулер субъектілердің шағын сандарында болатын төменгі жүйелі экспозициядан бастап дәрілік препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу мақсатында жүргізіледі. Одан кейін клиникалық зерттеулер жүргізіледі, онда дәрілік препараттың экспозициясы әдетте, пациенттердің дәрілерді қолдану ұзақтығы және (немесе) популяция мөлшері есебінен ұлғайтыла түседі.

16. Егер бұрын жүргізілген клиникалық зерттеуде (зерттеулерде) дәрілік препараттың қауіпсіздігін растайтын нәтижелер алынған болса, сондай-ақ клиникалық әзірлемені орындау шамасына қарай қолжетімді болатын клиникалық зерттеулердің қосымша деректері болған кезде клиникалық зерттеулердің аясын кеңейту қажет.

17. Дәрілік препаратты әзірлеудің клиникалық және (немесе) клиникаға дейінгі кезеңінде анықталған оның өте жағымсыз әсерлері клиникалық әзірлемелерді одан әрі жалғастыруға ықпал етуі мүмкін. Дизайнын әзірлеудің және қосымша клиникаға дейінгі және (немесе) клиникалық зерттеулер жүргізудің орындылығын айқындау мақсатында бұл деректерді клиникалық әзірлеменің жалпы жоспары аясында қарау қажет.

18. Клиникалық зерттеулер әртүрлі мақсатқа ие клиникалық даму фазаларына бөлініп жүргізіледі. Клиникалық даму фазаларының бірігуіне жол берілгендіктен, осы Нұсқамалықта клиникалық зерттеулерге қойылатын талаптар клиникалық дамудың фазаларымен ғана емес, сонымен бірге клиникалық зерттеулердің сипатымен және мақсатты популяциясымен де байланысты.

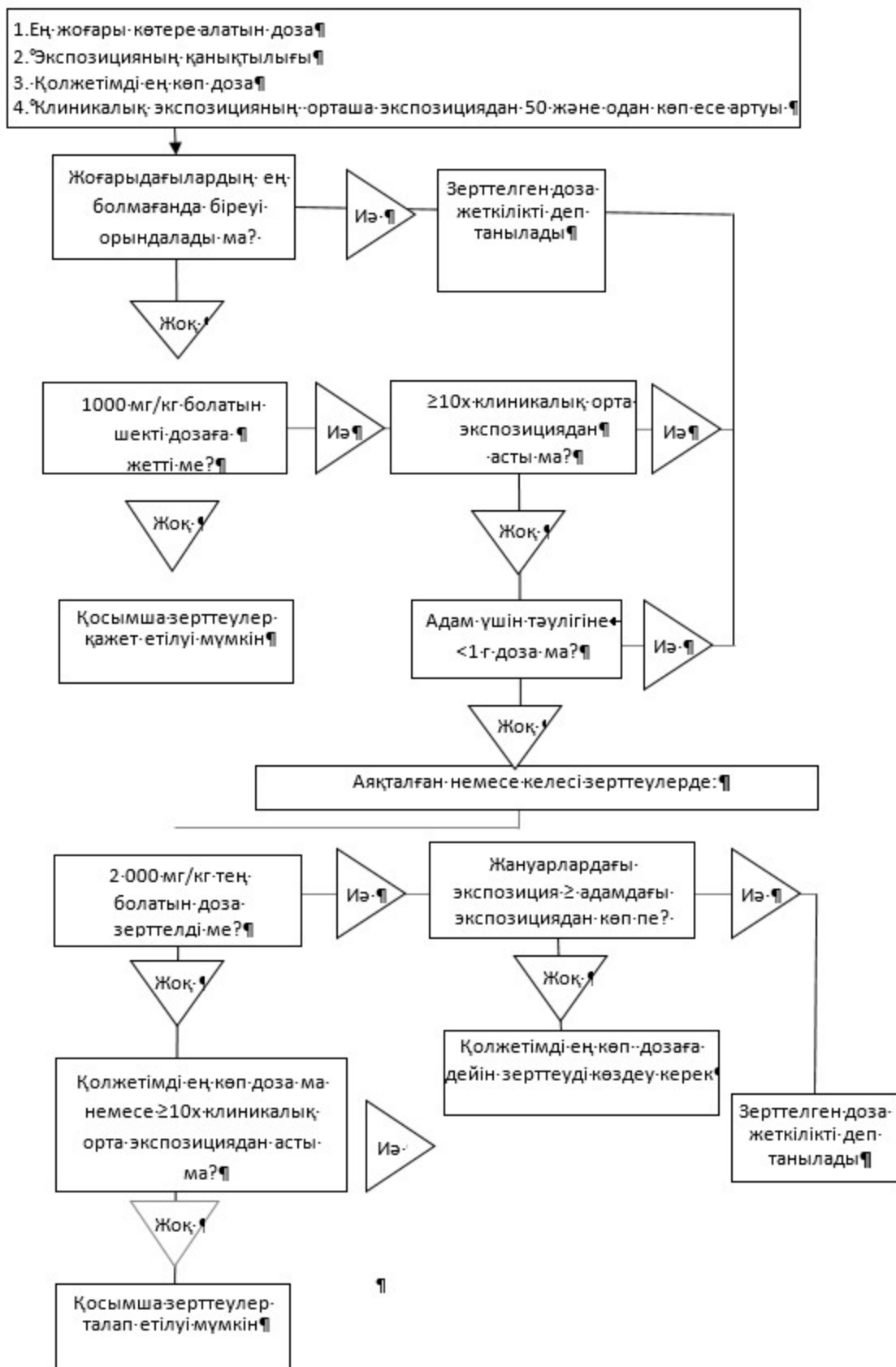
19. Осы Нұсқамалықта пайдаланылатын ұғымдар Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 79 шешімімен бекітілген Еуразиялық

экономикалық одақтың Тиісті клиникалық практика ережесінде айқындалған мағыналарында қолданылады.

II. Жалпы уыттылықты зерттеуде ең көп дозаларды таңдап алу

20. Егер токсикологиялық зерттеулерде препараттың дозалық диапазонын оның ең жоғары рұқсат етілген дозасынан (MTD) төмен енгізе отырып, барлық ықтимал клиникалық маңызды әсерлерді сипаттау мүмкін болса, әр осындай зерттеуде ең жоғары рұқсат етілген дозаны белгілеу қажет емес.

21. Организмде жоғары еселі экспозиция немесе қанықты экспозиция құрайтын дозалар не қолжетімді ең көп доза басқа (MFD) лайықты шекті дозаларға жатады. Мұндай шекті дозалар клиникалық қауіпсіздікті болжау үшін қосымша мәліметтерді бермейтін дозаны жануарларға қатысты пайдаланбауға мүмкіндік береді. Жалпы уыттылықты зерттеуде ең көп дозаны таңдау тәсілі суретте келтірілген. Бұл тәсіл шекті дозалары және (немесе) экспозициясы анықталып қойған ұрықты болуының уыттылығы мен канцерогендікті зерттеу дизайнына қатысты нұсқаулармен келісіледі.



Сурет. Жалпы уыттылықты зерттеулерде ең көп дозаны таңдау тәсілі

22. Кеміргіштер мен кеміргіш еместерге арналған тәулігіне 1000 мг дозаны бір реттік және қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде уыттылықты зерттеудің шекті

дозалары барлық жағдайларда да қолдануға болады деп танылады, бірақ мыналар оған қосылмайды:

тәулігіне 1000 мг/кг болатын доза клиникалық экспозициядан 10 есе асып кетуді қамтамасыз етпейтін, ал клиникалық доза тәулігіне 1 г-нан асатын болса. Бұл жағдайда токсикологиялық зерттеулердегі дозаны экспозицияны 10 есе арттырумен не тәулігіне 2 000 мг/кг болатын дозамен, не осы дозалардың қайсысы аз болуына қарай ең жоғары дозамен шектеу керек;

тәулігіне 2 000 мг/кг доза клиникалық экспозициядан аз. Бұл жағдайда дозаны ең көп дозаға дейін арттыру талап етіледі.

23. Клиникалық экспозицияның орташа әсерінен 50 есе асатын дозаларды, әдетте, биологиялық материалдағы дәрілік өнімнің бастапқы қосылу немесе фармакологиялық белсенді молекула желілік жағынан "доза-концентрация" болып тәуелділік белгіленген жағдайда жануарлардың барлық түрлеріне қайталап (бірнеше рет) қолданған кезде уыттылықты зерттеуде ең көп доза ретінде қолдануға болады.

Экспозицияны препаратты қабылдаған кезден бастап "плазмалық концентрация - уақыт" (AUC) қисығы астындағы ауданның топтық орташа мағынасы бойынша дәріге ұқсас заттың бастапқы қосындысы үшін немесе фармакологиялық белсенді молекуласы үшін айқындау қажет. Кейбір жағдайларда артық әсер етуді плазмалық шоғырланудың ең жоғары концентрациясының (C_{max}) топтық орташа мәндерімен (мысалы, егер қосылыс немесе қосылыстар класы жедел жүрек-қан тамырлары өзгерістерін немесе орталық жүйке жүйесіне әсер етумен байланысты клиникалық белгілерді тудырса) анықтауға болады.

24. III фазадағы клиникалық зерттеулер жүргізуді негіздеу үшін, әдетте, шекті дозасы бар жануарлардың кем дегенде 1 түрінің әсер етуіне 50 еселенген дозаны шектейтін уыттылығын анықтау керек. Әйтпесе, жануарлардың бір түрінде дозалар шегі 1000 мг/кг, ең жоғары қол жеткізілетін доза немесе ең жоғары рұқсат етілген доза, осы дозалардың ең азын қолдана отырып, зерттеуді 1 ай (немесе одан да көп) уақытқа ұзақ жүргізу ұсынылады. Егер қысқа мерзімді зерттеу дозадан асып кететін дозаларда уыттылықты 50 есе арттыратын дозалардан асатын болса, мұндай зерттеу қажет болмайды.

25. Егер генеуыттылықтың соңғы нүктелері жалпы уыттылықты зерттеуге енгізілсе, тиісті ең жоғары дозаны қолжетімді ең жоғары дозаға, ең жоғары рұқсат етілген дозаға немесе тәулігіне 1 000 мг/кг тең болатын дозаның шекті деңгейіне сәйкес таңдау керек.

III. Фармакологиялық қауіпсіздікті зерттеу

26. Фармакологиялық қауіпсіздікті зерттеу мен фармакодинамикалық зерттеулер Еуразиялық экономикалық комиссия қабылдаған медициналық мақсаттағы дәрілік заттардың фармакологиялық қауіпсіздігін зерттеу жөніндегі нұсқамалыққа сәйкес жүргізіледі.

27. Фармакологиялық қауіпсіздік зерттеулерінің негізгі жиынтығы (батарея) жүрек-қан тамыр, орталық жүйке және тыныс алу жүйесіне әсер етуді бағалауды қамтиды, ол медициналық мақсаттағы препараттардың фармакологиялық қауіпсіздігін зерттеу жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес клиникалық даму басталғанға дейін жүргізілуі керек.

28. Қажет болған жағдайда фармакологиялық қауіпсіздікті қосалқы және кейінгі зерттеулер клиникалық дамудың кейінгі кезеңдерінде жүргізілуі мүмкін.

29. Жануарларды фармакологиялық қауіпсіздік зерттеулерінде пайдалануды азайту үшін, бұл зерттеулерді *in vivo* уыттылығын зерттеу аясында белгілі бір соңғы нүктелерді бағалаумен ауыстыруды көздеу керек.

30. Бастапқы фармакодинамиканы зерттеу (*in vivo* және (немесе) *in vitro*) әсер ету механизмін және (немесе) белсенді субстанцияны оның терапевтік мақсатына қатысты әсерін зерттеуге бағытталған. Мұндай зерттеулер дәрілік препараттың фармацевтикалық дамуының бастапқы кезеңінде өткізіледі, оларды жүргізуге Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 81 шешімімен бекітілген, Еуразиялық экономикалық одақтың Дәрілік заттар айналысы саласындағы тиісті зертханалық практикасы қағидаларының (бұдан әрі – зертханалық практика қағидалары) талаптары ескерілместен рұқсат етіледі. Осы зерттеулердің нәтижелері клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерде дозаны таңдауды (дозалау режимін) негіздеу кезінде ескеріледі.

IV. Токсикокинетикалық және фармакокинетикалық зерттеулер

31. Клиникалық зерттеулерді бастамас бұрын жануарларда және адамдарда *in vitro* метаболизм бейінін және плазма ақуыздарының байланысу дәрежесін бағалау керек, сондай-ақ Еуразиялық экономикалық комиссия қабылдаған токсикокинетиканы зерттеу және токсикологиялық экспозицияны бағалау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес препараттың белсенді субстанциясын қайталап (бірнеше рет) енгізу кезінде қабылдаған уыттылықты зерттеу үшін пайдаланылатын жануарлардың түрлеріне жүргізілген зерттеулерге жүйелі әсер ету туралы деректерді талдау керек.

32. Субъектілердің үлкен санына немесе ұзақ уақыт бойы дәріні тағайындау алдында (әдетте дәрілік препараттарды клиникалық зерттеудің III фазасы басталғанға дейін), сынақтан өтетін жануарлар түрлеріндегі фармакокинетика (сіңіру, бөлу, метаболизм және шығарылуы туралы мәліметтерді қоса алғанда) туралы егжей-тегжейлі деректері және дәрілердің ықтимал өзара әсерлерін анықтау үшін маңызды биохимиялық *in vitro* туралы деректері болуы керек. Бұл деректер адамның және жануарлардың метаболиттерін салыстыру үшін, сондай-ақ қосымша зерттеулер жүргізу қажеттігін анықтау үшін пайдаланылады.

33. Адамның метаболитінің (метаболиттерінің) сипаттамаларын клиникаға дейін анықтау, егер оның әсер етуі препараттың жалпы әсерінің 10%-ынан асатын болса, ал

адамдарда токсикологиялық зерттеулерде байқалатын әсерден едәуір асқан жағдайда ғана жүргізілуі керек. Мұндай зерттеулер ІІІ фазалық клиникалық зерттеулерді негіздеу үшін өткізіледі. Тәуліктік дозасы 10 мг-ден аспайтын дәрілер үшін дәрілік препараттың жиынтықты әсерінің 10%-нан асатын деңгейі бар метаболитке клиникаға дейінгі зерттеу жүргізу үшін экспозицияның неғұрлым жоғары шегінің алынуын негіздеуге жол беріледі. Кейбір метаболиттер (мысалы, глутатион конъюгаттарының көпшілігі) токсикологиялық жағынан зиянды емес және зерттеуді қажет етпейді. Белгілі бір алаңдаушылық тудыратын метаболиттердің (мысалы, тек адамдарға тән метаболит) клиникалық сипаттамасы жеке қарастырылады.

V. Дәрілік препаратты бір рет енгізген кездегі уыттылықты зерттеу

34. Дәрілік препаратты бір рет енгізген кездегі уыттылық бойынша деректерді әдетте, препараттың жалпы сипаттамаларының жобасында көрсетілген енгізудің парентеральды жолын және енгізу жолын пайдалана отырып, сүтқоректілерге екі түрін енгізу арқылы уыттылықты зерттеулерде алады. Сонымен бірге бұл деректерді жалпы уыттылық зерттеулерінде пайдаланылатын жануарларға ең жоғары рұқсат етілген дозаны анықтау үшін жүргізілетін эскомацияны дозаны жоғарылату зерттеулерінен немесе дозаның диапазонын қысқа мерзімді зерттеуден алуға болады.

35. Басқа зерттеулерді жүргізген кезде алынған дәрілік препаратты бір рет енгізген кездегі уыттылықтың деректері болған кезде дәрілік препаратты бір рет енгізуге жеке зерттеу жүргізу талап етілмейді. Егер дәрілік препаратты клиникалық жағдайларда енгізу Зерханалық практика қағидаларына сәйкес дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кездегі уыттылық тиісті зерттеулермен негізделген болса, онда дәрілік препаратты бір рет енгізген кездегі уыттылықты зерттеуді Тиісті практика қағидаларының талаптарын ескерместен тек осы клиникалық әдіспен және уытты зерттеу әдісімен шектеуге болады. Дәрілік препаратты бір рет енгізген кездегі уыттылықты зерттеулерде өлім-жітім мақсаттық нүкте болып табылмауға тиіс.

36. Дәрілік препаратты бір рет енгізген кездегі уыттылықты зерттеу немесе дәрілік препаратты бір рет енгізген кездегі зерттеу кейбір жағдайларда (мысалы, микродозаларды зерттеу кезінде) адамның қатысумен болатын зерттеулерді жүргізудің басты негіздемесі болуы мүмкін. Мұндай жағдайларда ең жоғары дозаны таңдау осы Нұсқамалықтың ІІ бөлімінде көрсетілгеннен өзгеше болуы мүмкін, бірақ ол жоспарланған клиникалық доза мен препараттың енгізілу бағытына сәйкес келуі керек. Бұл зерттеулер Зертханалық практика қағидаларына сәйкес жүргізілуге тиіс.

37. Препаратты бір реттік енгізген кездегі уыттылық туралы деректерді адамдарда дозаны артық қолдану салдарын болжау үшін қолдануға болады және ол ІІІ фазалық клиникалық зерттеулерді жүргізуді негіздеу үшін қолжетімді болуға тиіс. Дәрілік препараттың артық дозасының салдарынан қауіп төнетін пациенттердің популяциясына (мысалы, депрессия, ауырсыну, деменция) дәрілік препаратты қолдану көрсеткіштерін

амбулаторияларда жүргізілетін клиникалық зерттеу кезінде зерделеген кезде дәрілік препаратты бір енгізген кездегі уыттылықты неғұрлым ертерек бағалау қажет етілуі мүмкін.

VI. Дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кездегі уыттылықты зерттеу

38. Дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде уыттылықты зерттеудің ұсынылған ұзақтығы, әдетте, жоспарланған клиникалық зерттеудің ұзақтығына, қолдану көрсеткіштеріне және бағытына байланысты болады. Сүтқоректілердің екі түріне (олардың біреуі кеміргіштер еместерге жатады) жүргізілген жануарларда токсикологиялық зерттеулердің ұзақтығы адамдар қатысатын клиникалық зерттеулердің ұзақтығына тең немесе одан көп болуы керек, бұл препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізу кезіндегі уыттылықты зерттеудің ең жоғары ұзақтығына дейін барады (№ 2 қосымшаға сай талаптарға сәйкес). Дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізу кезіндегі уыттылықты зерттеуге жарамды ең жоғары дозалар (экспозиция) осы Нұсқамалықтың II бөлімінде жазылып көрсетілген.

1. Клиникалық әзірлемені зерттеу

39. Осы Нұсқамалықтың № 2 қосымшасында көрсетілгендей, жануарлардың екі түріне (біреуі кеміргіш емес) дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) 2 апта бойы енгізу кезіндегі уыттылықты зерттеу, әдетте, осы әрбір клиникалық әзірлемені зерттеуді кемінде 2 апта бойы жүргізуге негіздеме үшін жеткілікті болады.

40. Клиникалық әзірлемені зерттеудің ұзағырақ жүргізілуін, эквивалентті ұзақтығын дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кездегі уыттылықты зерттеу нәтижелерімен негіздеу қажет. Дәрілік препараттың кеміргіштер еместерге 6 және 9 ай бойы қолданылуын зерттеу де осы Нұсқамалыққа № 2 қосымшада көрсетілген жағдайларды қоспағанда, 6 айдан асатын клиникалық зерттеулерді дозалауды негіздеу үшін пайдаланылады.

2. Дәрілік препаратты тіркеуді негіздеу үшін зерттеулер

41. Дәрілік препаратты тіркеу үшін дәрілік препаратты қолданумен байланысты катерге ұшырауы мүмкін нысаналы пациенттер популяциясының көбеюіне байланысты, сондай-ақ клиникалық зерттеулермен салыстырғанда препараттың қолданылу жағдайын неғұрлым азырақ бақылауға байланысты клиникаға дейінгі зерттеулер ұзағырақ жүргізілуі қажет. Ұзақтығы әр түрлі терапияны негіздеу үшін қажетті дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізу кезіндегі уыттылықты зерттеу ұзақтығы № 3 қосымшаға сәйкес белгіленеді. Сонымен бірге дәрілік препаратты 2 аптадан 3 айға дейін қолданудың ұсынылған ұзақтығы саны шағын болған кезде, бірақ дәрілік препаратты қолданудың ұсынылатын ұзақтығынан көп (мысалы, алаңдаушылық,

маусымдық аллергиялық ринит, ауырсыну кезінде) неғұрлым кеңірек және ұзағырақ қолданылуын растайтын клиникалық тәжірибе көп болған кезде, зерттеу ұзақтығы дәрілік препаратты қолданудың ұсынылған ұзақтығы 3 айдан асып кететін жағдайларға көбірек сәйкес келеді.

VII. Адамдағы бастапқы дозаны айқындау мақсатында жүргізілетін клиникаға дейінгі зерттеулер

42. Адам үшін бастапқы дозаны анықтау адамның қатысуымен жүргізілген зерттеулерге қатысатын субъектілердің қауіпсіздігін қамтамасыз етудің маңызды элементі болып табылады.

43. Препараттың адамдарға ұсынылатын бастапқы дозасын анықтаған кезде барлық тиісті клиникалық зерттеулер, соның ішінде "доза-эффект" фармакологиялық байланысы, фармакологиялық (токсикологиялық) бейіні және фармакокинетикасы ескерілуі керек.

44. Ұсынылған бастапқы дозаны анықтаған кезде, жануарлардың қолайлы түрлеріне клиникаға дейінгі қауіпсіздік зерттеулерінде белгіленген аса жағымсыз әсер етпейтін (NOAEL) дозаның мәні маңызды болып табылады. Жоспарланған клиникалық бастапқы доза әртүрлі факторларға, соның ішінде фармакодинамикаға, ерекше молекулалық қасиеттерге және клиникалық зерттеу дизайнына байланысты болуы мүмкін.

45. Адамның қатысуымен клиникалық іздестіру зерттеулерін клиникалық зерттеулерге қажет мөлшерден гөрі клиникалық зерттеулердің аз мөлшерімен бастауға болады, сондықтан клиникалық бастапқы (және ең жоғары) доза клиникаға дейінгі зерттеулер деректерінің толық көлемі негізінде айқындалған доза мөлшерінен өзгеше болуы мүмкін. Әртүрлі клиникалық зерттеулердегі бастапқы дозаларды таңдап алу критерийлері № 4 қосымшаға сәйкес талаптарға сәйкес анықталады.

VIII. Клиникалық іздестіру зерттеулерін жүргізуді негіздеу мақсатында жүргізілетін клиникаға дейінгі зерттеулер

46. Оңтайландырылған клиникалық зерттеулер мен адамның қатысуымен жүргізілген зерттеулерде алынған деректерге ертерек қол жеткізу:

а) дәрілік заттың әсерінен адам организміндегі физиологиялық функциялардың өзгеруін дұрыс бағалауға (препараттың фармакологиялық қасиеттері);

б) зерттеліп отырған дәрілік препараттың сипатын белгілеуге;

в) емдеу үшін берілген препараттың терапевтік қасиетін бағалауға ықпал етуі мүмкін.

47. Осы Нұсқамалықтың мақсаттары үшін клиникалық зерттеудің ерте I фазасында жүргізілетін, адамдағы экспозицияны шектеуді көздейтін және терапевтік тиімділігі

мен клиникалық төзушілікке бағалау жүргізуді көздемейтін зерттеулер клиникалық іздестіру зерттеулері болып түсініледі. Бұл зерттеулер:

фармакологиялық;

фармакокинетикалық сияқты параметрлерді;

рецепторларды байланыстыруды және дәрілік заттарды ығыстырып шығаруды қамтуы мүмкін биомаркерлерді зерттеу үшін позитрон эмиссиясының томографиясы (бұдан әрі – ПЭТ) зерттелген;

басқа да диагностикалық параметрлерді зерттеу үшін жүргізіледі.

Мақсатты топтағы пациенттер де, сау еріктілер де осы зерттеу субъектілері бола алады.

48. Клиникалық іздестіру зерттеулерін жоспарлауға қажетті клиникаға дейінгі зерттеулерден алынған деректердің көлемі мен түрі пайдаланылатын ең жоғары клиникалық доза тұрғысынан емдеу ұзақтығына және енгізу жиілігіне қарай адамдардағы экспозицияның көлеміне байланысты болады. Осы бөлімде және осы Нұсқамалыққа № 4 қосымшада клиникаға дейінгі зерттеу бағдарламалары бар клиникалық іздестіру тәсілдерінің 5 түрі берілген, олар осы тәсілдер үшін, сондай-ақ осы 5 тәсіл үшін бастапқы және ең жоғары дозалармен жасауға рұқсат етілген.

49. Осы Нұсқамалықта сипатталмаған балама тәсілдерді (соның ішінде биотехнологиялық препараттарды әзірлеу стратегиясын) қолдануға болады. Мұндай балама тәсілдер мүше мемлекеттің уәкілетті органымен (сарапшы ұйыммен) келісілуі керек. Балама тәсілдер дәрілік препаратты әзірлеу кезінде жануарлардың пайдаланылуын азайтуы мүмкін.

50. Барлық жағдайларда, адамдар қатысатын зерттеулерде дозаны таңдауды негіздеу үшін осы Нұсқамалықтың III бөлімінде және № 4 қосымшасында келтірілген *in vivo* және (немесе) *in vitro* модельдерін қолдана отырып, препараттың белсенді затының фармакодинамикасы мен фармакологиялық қасиеттерін анықтау қажет.

1. Микродозаларды зерттеу

51. Микродозаларды зерттеу кезінде 2 негізгі клиникалық іздестіру тәсілін пайдаланылады.

Бірінші тәсілге 100 мкг аспайтын жалпы дозаны қолдану кіреді, оны бір доза түрінде қолдануға болады немесе бірнеше дозаларға бөлуге болады. Бұл ПЭТ көмегімен нысана рецепторлардың байланыстырылуын немесе тіндердің таралуын зерттеуге ықпал етуі мүмкін. Екінші бір мақсаты дәрілік препараттың изотоппен белгіленген белсенді ингредиентін қолдану арқылы немесе қолданбай фармакокинетиканы зерттеу болуы мүмкін.

Екінші тәсіл субъектіге ең көбі 100 мкг (барлығы 500 мкг дейін) 5 дозадан аспайтын дозаны енгізуді қамтиды. Бұл тәсілді алғашқы тәсілдегідей проблемаларды шешу үшін қолдануға болады, бірақ ПЭТ-да аз белсенді лигандтар үшін. Микродозаларға

клиникалық зерттеу жүргізуге ауыз арқылы қабылдауға арналған, оны ішкізе отырып бірқатар токсикологиялық зерттеулер жүргізілген дәрілік препаратты көктамырға жіберу арқылы рұқсат етіледі. Бұл жағдайда тамыр ішіне енгізілетін микродоза, егер экспозицияның шамадан тыс деңгейіне қол жеткізілсе, осы нұсқаулықтың № 2 және № 4 қосымшаларында сипатталған (3-тәсіл) ауыз арқылы қабылдағандағы уыттылықты зерттеу туралы қолда бар деректермен негізделеді. Бұл жағдайда препараттың көктамыр ішіне енгізілуіне жергілікті төзушілік зерттелмейді, өйткені енгізілетін доза тым аз (100 мкг дейін). Жаңа тамырішілік тасымалдаушыны қолданған кезде оның жергілікті төзушілігін бағалау қажет.

2. Субтерапевтік дозаларды немесе тағайындалған терапевтік дозаларды бір реттік енгізе отырып жүргізілетін клиникалық зерттеулер

52. Үшінші клиникалық іздестіру әдісі, клиникалық зерттеуді субтерапевтік дозаларды Нұсқамалыққа № 4 қосымшада көзделген фармакологиялық немесе болжамды терапевтік дозаларды көбейте отырып, бір реттік енгізуден бастап жүргізуді көздейді. Дәрілік препараттың рұқсат етілген ең жоғары дозасын енгізу клиникаға дейінгі зерттеулердің мәліметтеріне негізделуі керек. Болашақта осы зерттеу барысында алынған клиникалық мәліметтерге сүйене отырып, оны азайтуға болады. Мұндай тәсіл:

радиоактивтілігі жағынан белгіленбеген дәрілік препаратты фармакодинамикалық белсенді дозада немесе оған жақын дозада енгізген кезде оның фармакокинетикалық параметрін айқындауға;

бір дозаны енгізгеннен кейін дәрілік әсерін немесе фармакологиялық қасиеттерін бағалауға мүмкіндік береді.

Бұл тәсіл ең жоғары рұқсат етілген клиникалық дозаны анықтауға арналмаған.

53. Дәрілік препаратты бір реттік енгізген кезде уыттылықты кеңінен зерттеу аясында, әдетте, кейінге қалдырылған уыттылықты және (немесе) қалпына келтіруді 2 апта өткеннен кейін бағалау үшін дәрілік препаратты бір реттік енгізгеннен кейін гематология, биохимия, некрофия және гистопатология бойынша деректерді (егер препаратты қолдану салдарынан патология анықталмаса, тек бақылау үшін және ең жоғары дозада) бағалау керек. Кеміргіш еместерге зерттеулердің стандартты дизайны фармакологиялық қауіпсіздік жөніндегі деректерді бағалау үшін барлық топтарда әрбір жыныстан 2-ші күні 3 өкілді және 14-ші күні бағаланатын доза (дозалар) үшін әрбір жыныстан 2 өкілді пайдалануды көздейді. 14 күннен аз уақытқа созылатын клиникалық зерттеулерді жүргізуді ұзақтылығы дәл осындай уыттылық зерттеулерімен негіздеуге рұқсат етіледі.

3. Дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізе отырып жүргізілетін клиникалық зерттеулер

54. Дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізу арқылы клиникалық зерттеулер жүргізу үшін төртінші және бесінші клиникалық іздестіру тәсілдері клиникалық зерттеулер бағдарламасымен бірге осы нұсқаулыққа № 4 қосымшада келтірілген. Бұл тәсілдер терапиялық диапазондағы адамдардың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасын зерттеу үшін 14 тәулікке дейінгі мөлшерді негіздеуге мүмкіндік береді, бірақ ең жоғары рұқсат етілген клиникалық дозаны негіздеуге арналмаған.

55. Төртінші тәсіл дәрілік препаратты кеміргіштер мен кеміргіш еместерге қайталап (бірнеше рет) енгізу кезінде 2 апталық зерттеу жүргізуді көздейді, онда бұл дозаны таңдау экспозицияға негізделген, бұл клиникалық дозада "плазмалық концентрация – уақыт" қисығы астындағы алаңның күтілетін орташа мәнінің еселігі болып табылады.

56. Бесінші тәсіл дәрілік препаратты кеміргіштерге қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде 2 апталық зерттеуді және кеміргіштер үшін жағымсыз әсер бермейтін, сондай-ақ кеміргіш еместер үшін улы болып табылмайтын доза екенін растауға бағытталған кеміргіш еместерге жасалған зерттеулерді растайтын зерттеулерді көздейді. Егер кеміргіштер үшін өте жағымсыз әсер етпейтін (NOAEL әсері) дозасына тең мөлшерде әсер ететін дозаны қолданған кезде, кеміргіштерде уытты әсер байқалса, онда кеміргіштердің осы түріне қосымша клиникалық зерттеулер (әдетте, стандартты токсикологиялық зерттеу) жүргізілгенге дейін препараттың клиникалық қолданылуы кейінге қалдырылуы керек.

IX. Дәрілік препараттың жергілікті төзушілігін зерттеу

57. Егер дәрілік препаратты жоспарланып отырған енгізу жолында жергілікті төзушілігі жалпы уыттылықты зерттеу уақытында зерделенген болса, дәрілік препараттың жергілікті төзушілігін жеке зерттеу қажет емес.

58. Дәрілік препаратты терапевтік емес жолдардың (мысалы, ауыз арқылы қабылдауға арналған препараттың салыстырмалы биожетімділігін анықтау үшін көктамырға енгізу) көмегімен енгізуге шектеу қоюды негіздеу үшін жергілікті төзушілікті жануарлардың бір түріне бір рет енгізген кезде орындау керек. Егер емдеудің терапевтік емес жолымен енгізген кезде күтілетін жүйелік экспозиция (AUC және C_{max}) қолда бар токсикологиялық деректермен жабылатын болса, онда клиникалық белгілер, дәрілік препаратты енгізудің орнын гистологиялық зерттеу кезіндегі макроскопиялық және микроскопиялық өзгерістер жергілікті төзушілікті зерттеудің соңғы нүктелері болып табылады.

59. Дәрілік препаратты ішке қабылдаудың токсикологиялық деректері болған жағдайда оны көктамыр ішіне енгізу арқылы микродозаны зерттеген кезде, әсер етуші заттың жергілікті төзушілігін бағалау қажет емес. Дәрілік препаратты көктамыр ішіне енгізу үшін жаңа құрамдағы препаратты пайдаланған кезде, мұндай препараттың жергілікті төзушілігін бағалау қажет.

60. Парентеральді препарат үшін, клиникалық зерттеулерде көптеген пациенттер осы препараттың экспозициясына ұшыраған болса (мысалы, клиникалық сынақтардың ІІІ кезеңінде), осы дәрілік препаратты енгізетін, дәрілік препаратты клиникалық қолдану көзделмеген жерді пайдалана отырып, осы дәрілік препараттың клиникаға дейінгі зерттеулерде жергілікті төзушілігін бағалау қажет. Дәрілік препараттарға қатысты көктамыр ішіне енгізу арқылы бір реттік енгізуді жүргізу қажет. Дәрілік препаратты қолданудың басқа парентеральды бағыттарын жеке тәртіпте бағалау керек.

Х. Дәрілік препараттың генеуыттылығын клиникалық зерттеу

61. Гендік мутацияға клиникалық зерттеулер жүргізу барлық клиникалық зерттеулерді дәрілік препаратты бір рет енгізу арқылы жүргізуді негіздеу үшін жеткілікті болады. Клиникалық зерттеулерді дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізе отырып жүргізуді негіздеу мақсатында сүтқоректілердегі хромосомалық зақымдануды анықтауға мүмкіндік беретін қосымша бағалау жүргізу қажет болады. Генеуыттылыққа зерттеулердің толық жиынтығын (батарея) клиникалық сынақтардың ІІ фазасы басталғанға дейін аяқтау керек.

62. Егер генеуыттылықты зерттеулердің нәтижелері оң болып шықса, дәрілік препаратты адамдарға енгізуді одан әрі жалғастыру мүмкіндігін анықтау мақсатында осы нәтижелерге бағалау жүргізу, сондай-ақ қажет болған кезде қосымша зерттеулер жүргізу қажет.

63. Клиникалық іздестіру зерттеулерін жүргізуге арналған тәсілдерді негіздеу үшін қажетті генеуыттылықты клиникаға дейінгі зерттеулер осы Нұсқамалықтың VІІІ бөлімінде көрсетілген.

ХІ. Дәрілік препараттың канцерогендігін зерттеу

64. Дәрілік препараттың канцерогендік әлеуеті туралы зерттеуді қажет ететін жағдайлар Дәрілік заттардағы ДНҚ реактивті (мутагендік) қоспаларды бағалау және бақылау әрі ықтимал канцерогендік қауіп-қатердің шектерін белгілеу жөніндегі нұсқаулықта белгіленген (Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2019 жылғы 6 тамыздағы № 23 ұсынымына қосымша).

65. Егер дәрілік препараттың канцерогендігіне клиникалық зерттеулер жүргізу клиникалық көрсетілім үшін талап етілетін болса, канцерогендікті мұндай зерттеулерді осы препаратты осы көрсетілімі бойынша қолдануға болатындығын тіркеуді негіздеу үшін жүргізу керек. Егер препараттың мүмкін болатын канцерогендік қаупі туралы алаңдаушылық болса, канцерогенді зерттеу нәтижелері препараттың клиникалық сынақтарын өткізбестен бұрын ұсынылуы керек. Клиникалық зерттеудің ұзақ болуы канцерогендік қауіптің мүмкін болуы себебі ретінде қаралмайды.

66. Ересектердегі немесе балалардағы ауыр ауруларды емдеуге арналған дәрілік заттардың канцерогенділігін зерттеу, қажет болған жағдайда, препарат тіркелгеннен кейін жүргізілуі мүмкін.

ХІІ. Дәрілік препараттың ұрпақты болуы және онтогенетикалық уыттылығын зерттеу

67. Препараттың ұрпақты болуы және онтогенетикалық уыттылығын зерттеуді осы дәрілік препараттың экспозициясына ұшырайтын популяция ерекшеліктерін ескере отырып жүргізу керек.

1. Еркектер

68. Еркектердің ұрпақты болу жүйесін бағалау дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізу арқылы уыттылықты зерттеу аясында жүргізілетіндіктен, аталық ұрықты арнайы зерттеуге дейін аталықтарды І және ІІ фазалардағы клиникалық зерттеулерге енгізуге рұқсат етіледі. Еркектер мен ұрғашылардың ұрпақты болуы жүйесін аналық бездер мен аталық бездерді дәрілік препаратты ұзақтығы 2 апта бойы қайталап (бірнеше рет) енгізу (әдетте кеміргіштерде) арқылы олардың уыттылығын стандарттық гистопатологиялық зерттеудің нәтижелері бойынша бағалау жануарлардың ұрықтылығын арнайы зерттеу арқылы ұрпақты болуы ағзаларына уытты әсерді анықтаумен барабар деп есептеледі.

69. Аталықтың ұрықтылығын зерттеуді ірі немесе ұзақ клиникалық зерттеулерді бастағанға дейін жүргізу керек (мысалы, ІІІ фазадағы клиникалық зерттеу).

2. Бала тууға қабілеті жоқ әйелдер

70. Егер уыттылықты зерттеу аналықтарда ұрпақты болу органдарын бағалауды қамтитын дәрілік затты қайталап (бірнеше рет) енгізумен жүргізілсе, ұрпақты болуға қабілеті жоқ аналықтарды (яғни, зарарсыздандырылған немесе етеккірі тоқтаған) ұрпақты болуының уыттылығы туралы зерттеулер жүргізбестен клиникалық зерттеулерге енгізуге болады. Бұл ретте етеккірінің тоқтауы басқа медициналық себептерге байланысты емес, 12 ай бойы етеккірдің болмауы ретінде анықталады.

3. Бала тууға қабілеті бар әйелдер

71. Бала тууға қабілеті бар әйелдерге қатысты дәрілік препараттың ықтимал пайдасы мен ықтимал қауіптері туралы ақпарат алынғанға дейін эмбрионның немесе ұрықтың байқаусызда дәріге түсу қаупі жоғары деңгейде болады.

72. Бала тууға қабілеті бар әйелдер клиникалық зерттеулерге енгізілген кезде, дәрілік препараттың эмбрионға немесе ұрыққа абайсызда әсер етуі қаупін сипаттап, азайту қажет. Осы мақсатқа жетудің алғашқы тәсілі – бұл ұрпақты болу уыттылығын зерттеу үшін дәрілік препараттың өзіне байланысты қауіптілігін бағалау және

клиникалық зерттеулерде бала тууға қабілеті бар әйелдерде тиісті сақтық шараларын қолдану болып табылады. Екінші тәсіл – клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде жүктілікті болдырмау мақсатында шаралар қолдану есебінен қауіпті шектеуден тұрады. Мұндай шараларға мыналар жатады:

Жүктілікті анықтайтын тестілер (мысалы, chor-адамның хорионикалық гонадотропинінің b-қосалқы бірлігін анықтау бойынша);

оқшауланған және аралас әдістер деп есептелетін, контрацепцияның өте сенімді әдістерін қолдану, оларды тұрақты және дұрыс қолданылған кезде сәтсіздіктердің аз болуын (жылына 1%-дан аз) қамтамасыз ететін контрацепцияның жоғары сенімді әдістерін пайдалану. Гормоналды контрацепция әдісін қолданған кезде зерттеліп отырған дәрілік препарат пен оның контрацепцияға әсерін ескеру керек;

тек етеккірдің болуын растағаннан кейін ғана зерттеуге енгізу.

Зерттеу барысында жүргізілген жүктілік тесті және пациенттерге жүкті болудың алдын алу мен жүктілікті бақылау шаралары туралы білім беру пациенттердің препараттың әсер ету кезеңінде (зерттеу ұзақтығынан асып кетуі мүмкін) осындай шараларға ұстанымын қамтамасыз ету үшін жеткілікті болуы керек.

73. Осы Нұсқамалықтың 72-тармағында жазып көрсетілген тәсілдер шегінде дәрілік препараттың байқаусыз әсер етуі қатерін қосымша азайту үшін хабардарлық келісу дәрілік препараттың ұрпақты болу уыттылығы туралы қолда бар барлық ақпаратқа (мысалы, тектес құрылымдары мен фармакологиялық әсерлері бар дәрілік препараттардың ықтимал уыттылығын бағалау) негізделуге тиіс.

74. Онтогенетикалық уыттылықтың клиникаға дейінгі зерттеулерінсіз (эмбриональді дамуды зерттеу) клиникалық зерттеулердің алғашқы кезеңдеріне бала тууға қабілеті бар әйелдерді мына жағдайларда қосуға рұқсат етіледі:

а) қысқа мерзімді (мысалы, 2-апталық) клиникалық зерттеулерде қарқынды бақылау ;

б) әйелдер арасында аурудың таралуы және клиникалық зерттеулерге бала тууға қабілеті бар әйелдерді қоспай, зерттеу мақсатына қол жеткізе алмау, сондай-ақ жүкті болудың алдын алу үшін жеткілікті шаралар қолдану.

75. Дәрілік препараттың әсер ету механизмі (оның метаболиті), оның қасиеттері, препараттың эмбрионға немесе ұрыққа әсер ету дәрежесі және жануарлардың қолайлы моделі бойынша онтогенетикалық уыттылық зерттеулерін жүргізу қиындықтары туралы мәліметтер (мысалы, онтогенетикалық зерттеулер, ғылыми мәліметтерге сәйкес , органогенез кезінде эмбрион-ұрықтың төмен әсер етуі анықталған моноклоналды антиденелердің уыттылығын клиникалық зерттеулердің III кезеңінде жүргізуге рұқсат етіледі) онтогенетикалық уыттылықтың клиникалық зерттеулерінсіз бала тууға қабілеті бар әйелдерде қосымша зерттеу жүргізу факторлары болып табылады. Бұл ретте

онтогенетикалық уыттылықты зерттеу препараттың тіркеу дерекнамасын тіркеуге тапсыру уақытына дейін жүргізілуі керек және тіркеу деректеріне осы препараттың уыттылығы туралы толық есеп қосылуы керек.

76. Ұрпақты болу уыттылығының базалық зерттеулерін өткізуге дейін, бала тууға қабілеті бар әйелдерді (150 адамға дейін) клиникалық зерттеуге енгізуге рұқсат етіледі, олар жануарлардың 2 түрі бойынша алынған дәрілік заттардың ұрпақты болу уыттылығы туралы алдын ала мәліметтер болған жағдайда және зерттеу жүргізіліп отырған субъектіде жүктілікті болғызбау үшін шаралар қабылданған жағдайда, зерттеліп отырған дәрілік препаратты қысқа мерзім ішінде (3 айға дейін) алатын болады. Осы мақсатқа жету үшін препаратты жеткілікті дозада енгізген кезде эмбриональды дамуды алдын ала зерттеу жүргізіледі. Зерттеу органогенез кезінде препарат алған жануарлар мен ұрғашы мал топтарына кемінде 6 ұрғашы малдың қатысуымен жүргізілуі керек. Зерттеу ұрықтың тірі болуын, дене салмағын, ұрықтың сыртқы зерттелуін, сондай-ақ ұрықтың ішкі органдарын зерттеуді қамтуы қажет. Алдын ала клиникаға дейінгі зерттеу мүдделі тұлғалардың жиналған деректерге тікелей қол жетімділігі қамтамасыз етілген жағдайда Зертханалық практика қағидаларына және биомедициналық зерттеу саласындағы ғылыми стандарттарға сәйкес жүргізіледі.

77. Бала тууға қабілеті бар әйелдердің қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізуге рұқсат беру:

а) шағын когорттардың (150 адамға дейін) қатысуымен бақыланатын клиникалық зерттеулер кезінде жүкті болудың төмен деңгейімен;

б) осындай зерттеулердің ұзақтығының қысқа болуымен байланысты. Алғаш рет жүкті болғысы келген әйелдердің жүкті болудың жиілігі етеккірі циклінде шамамен 17% құрайды. Егер осы зерттеулер кезінде субъектілердің жүкті болуына жол бермеуге кеңес беріліп, жүкті болудың алдын алу шаралары қабылданса, бала тууға қабілеті бар әйелдерде өткізілетін клиникалық зерттеулердің III кезеңіндегі жүкті болудың жиілігі етеккірлік циклге 0,1% -дан аз болды. Клиникалық зерттеулердің II сатысындағы жүкті болу жиілігі III кезеңге қарағанда төмен болуы, бірақ зерттеудің осы фазасына енгізілген әйелдердің саны шектеулі болуына байланысты мұндай жағдайлардың жиі болуының азаюы шамасын анықтау мүмкін емес. Көрсетілген деректерге сүйене отырып, бала тууға қабілеті бар 150 әйелді және 3 айлық ұзақтықты қамтитын зерттеулердің II фазасында жүкті болудың жиі болуы әрбір зерттелетін дәрілік препаратқа шаққанда кемінде 0,5 жүкті болатын жағдайды құрауға тиіс;

в) тиісті деңгейде жоспарланған алдын ала жүргізілген зерттеулердің бала тууға қабілеті бар әйелдерді клиникалық зерттеулерге қосуға әсер етуі мүмкін онтогенетикалық уытты әсерлердің көпшілігін анықтау мүмкіндігімен байланысты.

78. Жүкті болудың ықтималдылығына байланысты популяция сипаттамасы бала тууға қабілеті бар әйелдердің санын және зерттеу ұзақтығын (мысалы, жасына, ауруына және т.б.) клиникалық зерттеулерге қосуға жол бермеуге әсер етеді.

Онтогенетикалық уыттылықтың негізгі клиникаға дейінгі зерттеулері, осы Нұсқамалықтың 72-76-тармақтарында көрсетілген жағдайларды қоспағанда, бала тууға қабілеті бар әйелдер клиникалық зерттеуге енгізілгенге дейін аяқталуы керек.

79. Аналықтың ұрпақты болу органдарын бағалау дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде зерттеу жүргізу шеңберінде жүргізілетіндіктен, бала тууға қабілеті бар әйелдерді осы Нұсқамалықтың 68-тармағын ескере отырып, аналық бездердің ұрықты болуына зерттеу жүргізгенге дейін қайталап (бірнеше рет) енгізе отырып I және II фазалардағы клиникалық зерттеулерге қосуға рұқсат етіледі. Бала тууға қабілеті бар әйелдерді ірі немесе ұзақ мерзімді клиникалық зерттеулерге (мысалы, III фазадағы зерттеулер) қосуды негіздеу үшін аналық бездердің ұрықты болуын бағалауға бағытталған клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу қажет болады.

80. Дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасына дәрілік препараттың экспозициясына ұшыраған жануарлар ұрпағының пренатальды және постнатальды онтогенетикалық дамуын зерттеу нәтижелерін қосу керек.

81. Бала тууға қабілеті бар әйелдерді контрацепцияның жоғары тиімді әдістерін қолданбайтын немесе белгісіз гестациялық мәртебесі жоқ клиникалық зерттеулерге қоспас бұрын, аналықта ұрпақты болу уыттылығын толық зерттеу және генеуыттылықты зерттеудің стандартты (толық) жиынтығын (батареясын) жүргізу қажет. Оларды тұрақты және дұрыс қолданған кезде сәтсіздіктің төмен болу жиілігін қамтамасыз ететін оқшауланған әрі аралас сенімді контрацепцияның жоғары әдістері болып есептеледі. Гормоналды контрацепция әдісін қолданған кезде зерттеліп отырған дәрілік препарат және оның гормоналды контрацепцияның осы әдісінің тиімділігіне әсері туралы ақпаратты ескеру керек.

4. Жүкті әйелдер

82. Жүкті әйелдерді клиникалық зерттеулерге қоспас бұрын, жануарлардың ұрғашысында ұрықты болу уыттылығына зерттеу жүргізу және генеуыттылықты зерттеудің стандартты (толық) жиынтығы (батарея) керек, сондай-ақ зерттелетін препараттың адамдарға әсер ету қауіпсіздігі туралы қолда бар деректерді бағалау қажет.

XIII. Балалардың қатысуымен жүргізілетін клиникалық зерттеулер

83. Балаларды клиникалық зерттеулерге енгізген кезде, ересек субъектілердің қатысуымен алынған қауіпсіздік туралы мәліметтер ең маңызды ақпарат болып табылады, олар, әдетте, балалар қатысатын клиникалық зерттеулер басталғанға дейін қолжетімді болуы керек.

84. Ересектер қатысатын клиникалық зерттеулерде алынған дәрілік заттың қауіпсіздігі туралы мәліметтердің жеткіліктілігі мен көлемі жеке анықталады. Дәрілік

препаратты балаларда қолданар алдында ересектерде бұл препаратты қолдану тәжірибесі туралы жеткілікті деректер (мысалы, тек балалардың көрсетілімдері болған кезде) болмауы мүмкін.

85. Балалардың қатысуымен зерттеулерді жүргізбес бұрын:

а) дәрілік препаратты белгілі бір мерзімге ересек жануарларға бірнеше рет (бірнеше) енгізген кездегі уыттылықты зерттеулердің;

б) фармакологиялық қауіпсіздікті зерттеулердің негізгі жиынтығының;

в) генеуыттылықты зерттеулердің стандартты жиынтығының қолда болуы қажет.

86. Тікелей уыттылық ұрпақты болу немесе онтогенетикалық қауіптер туралы мәліметтер алу үшін (мысалы, бала туу және перинаталды (босанғаннан кейінгі) дамуды зерттеу) зерттелетін балалардың жасына және жынысына сәйкес келетін ұрпақты болу уыттылығын зерттеу қажет болуы мүмкін.

87. Эмбрионалды-ұрықтың дамуын клиникалық зерттеуді және еркектер мен босанғанға дейінгі әйелдерге зерттеулер жүргізу мұндай зерттеулер жүргізуді негіздеу үшін қажет емес.

88. Жыныстық жағынан жетілмеген жануарларға токсикологиялық зерттеулерді жануарлар мен адам зерттеулері нәтижесінде алынған дәрілік препараттың қауіпсіздігі туралы, соның ішінде осы фармакологиялық кластағы басқа препараттардың әсері туралы мәліметтерді қоса алғанда, балаларға қатысты зерттеулерді жүргізу үшін жеткіліксіз болып табылады. Егер токсикологиялық зерттеу қажет болса, жыныстық жағынан жетілмеген жануарлардың 1 түрін, негізінен кеміргіштерді қолдану жеткілікті. Жеткілікті ғылыми негізделген жағдайда кеміргіштер туралы клиникалық зерттеулерге рұқсат етіледі. Балаларға қатысты қысқа мерзімді фармакокинетикалық зерттеулер кезінде (мысалы, препараттың 1-3 дозасы) жетілмеген жануарларда алдын ала токсикологиялық зерттеулер жүргізу қажет емес.

89. Қолдану көрсеткіштеріне, балалардың жасына және ересек жануарлар мен зерттеу нәтижелері бойынша алынған препаратты қолдану қауіпсіздігі туралы мәліметтерге қарай адамдардың қатысуымен қайталап (бірнеше рет) енгізу арқылы тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы қысқа мерзімді клиникалық зерттеулерді бастамас бұрын жыныстық жағынан жетілмеген жануарларға жүргізілген зерттеулердің нәтижелерін алдын ала алудың орындылығын ескеру қажет.

90. Клиникалық зерттеуді жүргізудің ұзақтығына қатысты (яғни, даму кезеңіне, оның барысында клиникалық сынаққа қатысушылар дәрілік препараттың экспозициясына ұшырайтын) зерттеуге қатысушылардың жасы неғұрлым маңызды фактордың бірі болып табылады. Бұл бағалау жыныстық жағынан жетілмеген жануарларға зерттеу жүргізу қажеттілігін, клиникалық зерттеулерге байланысты оларды жүргізу мерзімдерін анықтауға мүмкіндік береді.

91. Балалардың қатысуымен ұзақ мерзімді клиникалық зерттеулер жүргізу кезінде, егер жыныстығы жетілмеген жануарларға қатысты уыттылықты бағалау қажет болса, клиникаға дейінгі зерттеулер зерттеуді бастағанға дейін аяқтау керек.

92. Егер бала популяциясы препаратты алатын негізгі популяция болса, ал жануарларға клиникаға дейінгі зерттеулерде нысана-органдар үшін онтогенетикалық қауіптер (токсикологиялық немесе фармакологиялық) анықталған болса, жыныстығы жетілмеген жануарларға қатысты уыттылықтың ұзақ мерзімді зерттеулері қажет болады. Бұл жануарлардың тиісті жасына және түрін жасаған, осындай онтогенетикалық қауіпті талдау үшін тиісті нүктелері бар (мысалы, иттерге 12 айлық зерттеу (иттердің барлық даму кезеңін қамтуы мүмкін) немесе 6 айлық зерттеу) ұзақ мерзімді клиникалық зерттеу болуы мүмкін. Жануарлардың кез келген түрлерінде клиникаға дейінгі зерттеулердің осы дизайнының жыныстығы жетілмеген жануарларға жасалған тиісті стандартты ұзақ мерзімді клиникаға дейінгі зерттеулерге және жеке клиникаға дейінгі зерттеуге ауыстыру мақсатында бейімделуіне жол беріледі.

93. Балалар қатысатын ұзақ мерзімді клиникалық зерттеулер басталғанға дейін канцерогендік әлеуетін зерттеудің орындылығын анықтау қажет. Сонымен бірге, алаңдаушылық тудыратын маңызды себеп болмаса (мысалы, әртүрлі зерттеулерден генеуыттылық белгілер, белсенді заттың әсер ету механизміне байланысты канцерогендік қауіптің болуы немесе жалпы уыттылықты зерттеу кезінде анықталған мәліметтердің болуы), балалардың қатысуымен клиникалық зерттеулер жүргізуді негіздеу үшін канцерогендік әлеуетті зерттеулер жүргізу қажет емес.

XIV. Дәрілік препараттың иммундыуыттылығын зерттеу

94. Медициналық қолдануға арналған жаңа медициналық препараттар стандартты токсикологиялық зерттеулерден алынған иммунды-орта сигналдарын қоса, стандартты токсикологиялық зерттеулер және иммундыуыттылықтың қосымша зерттеулерін жүргізу арқылы иммундыуыттылықтың қабілеті бар болуын растау мақсатында, препараттың ықтимал иммундыуыттылығы туралы дәлелдемелердің маңыздылығын талдау негізінде бағалануға жатады.

95. Егер иммундыуыттылықты қосымша зерттеу керек екені көрсетілген болса, оларды пациенттердің көбірек популяциясында дәрілік препараттар әсер еткенге дейін (мысалы, клиникалық зерттеудің III фазасында) аяқтау керек.

XV. Дәрілік препараттың фотоқауіпсіздігін зерттеу

96. Адам бойындағы дәрілік препараттың экспозициясына қатысты фотоқауіпсіздікке зерттеу жүргізудің орындылығы мен мерзімдері:

а) молекуланың фотохимиялық қасиеттерімен (мысалы, фотосіңіру және фототұрақтылық);

б) химиялық жағынан тектес қосылыстардың фотоуыттылық әлеуеті туралы мәліметтермен;

в) тіндердегі таралуымен;

г) фотоуыттылық туралы көрсететін клиникалық және клиникаға дейінгі құбылыстарымен айқындалады.

97. Фотохимиялық қасиеттері мен фармакологиялық (химиялық) класына қаай фотоуыттылық әлеуетіне бастапқы бағалау жүргізу қажет. Егер барлық қолжетімді деректерді бағалау және ұсынылған клиникалық зерттеу жоспары адам үшін ықтимал фотоуыттылық қауіптілігін көрсетсе, амбулаториялық клиникалық зерттеулерде тиісті қорғаныс шараларын көздеу қажет.

98. Дәрілік препараттың адам үшін ықтимал фотоуыттылық қауіпі туралы ақпарат алу және одан әрі зерттеу қажеттілігін анықтау мақсатында дәрілік препараттың тері мен көзге әсер етуіне клиникалық баға беріледі. Қажет болған жағдайда, препарат көптеген пациенттерге (клиникалық зерттеулердің ІІІ фазасы) әсер еткенге дейін, оның ықтимал уыттылығына тәжірибелік бағалау (клиникалық *in vitro* немесе *in vivo* бағалау немесе клиникалық бағалау) жүргізіледі.

99. Осы Нұсқамалықтың 97 және 98-тармақтарында көзделген қадамдық тәсілге балама ретінде, клиникалық емес немесе клиникалық зерттеулер кезінде фотоуыттылық әлеуетіне тікелей бағалау жүргізуге болады. Егер осындай зерттеудің нәтижелері теріс болса, дәрілік перапараттың теріге және көзге әсер етуіне ертерек бағалау жүргізу және қорғау клиникалық шаралар қажет емес.

100. Егер фототоуыттылықты бағалау нәтижелері ықтимал фотоконцерегендік қауіпті көрсетсе, пациенттерде бұл қауіп негізінен алдын ала сақтандыруды және тіркелген дәрілік зат туралы мәліметті өзіне қамтитын қорғаныс шараларын қолдана отырып жеткілікті түрде бақыланады. Дәрілік препараттардың әзірлемесін негіздеу үшін қолда бар модельдерді (мысалы, жүні жоқ кеміргіштердің қатысуымен зерттеу) қолдана отырып, кеміргіштерге фотоуыттылық зерттеулер жүргізу орынсыз болып саналады және, әдетте, ол қажет те емес. Егер фотоуыттылық зерттеулер фотоконцерегендік қауіпті көрсетсе және препараттың фотоуыттылығын зерттеудің тиісті әдістемесі болса, мұндай зерттеу, әдетте, дәрілік препаратты тіркеуден бұрын аяқталуы қажет және оның нәтижелері адамдарға қауіпті бағалау кезінде ескерілуі керек.

XVI. Дәріге тәуелділіктің күшеюін клиникаға дейін бағалау

101. Орталық жүйке жүйесіне әсер ететін препараттарға қатысты, олардың қолданылу көрсеткіштеріне қарамастан, дәріге тәуелділіктің күшею қауіпін бағалау қажет. Клиникаға дейінгі зерттеулер:

а) дәріге тәуелділіктің туындау ықтималын клиникалық бағалау дизайнын;

б) дәрілік препаратты халыққа босату жағдайларын анықтауды;

в) дәрілік препарат туралы ақпарат жасауды негіздеуге тиіс.

102. Дәріге тәуелділіктің пайда болуын бағалауды зерттеуді жоспарлау кезінде мүше мемлекеттерде дәріге тәуелділіктің пайда болу қаупіне клиникаға дейінгі бағалау жүргізу үшін нұсқаулықтарды қолдануға рұқсат етіледі.

103. Дәрілік препаратты адамға алғаш екенге дейін клиникаға дейінгі зерттеулердің алғашқы кезеңдерінде алынған клиникаға дейінгі деректерді препараттың дәріге тәуелділікті тудыратын бастапқы индикаторларын анықтау кезінде ескеру қажет. Мұндай бастапқы индикаторлар мыналарды:

а) дәрілік препараттың әсер етуінің ұзақтығын анықтайтын оның фармакокинетикалық (фармакодинамикалық) бейінін;

б) дәрілік препараттың химиялық құрылымының дәріге тәуелділікті тудыратын химиялық құрылымымен ұқсастығын;

в) дәрілік препараттың белсенді затының рецепторлармен байланысу бейінін;

г) дәрілік препаратты *in vivo*-да клиникаға дейінгі зерттеулерде қолдану кезінде анықталған мінез-құлық (клиникалық) белгілерін қамтиды.

104. Егер клиникаға дейінгі зерттеулердің бастапқы кезеңдерінің нәтижелері бойынша дәріге тәуелділіктің күшеюі тұрғысынан дәрілік заттардың әлеуеті анықталмаса, тәуелділікті бағалау модельдерінде осы препараттың кеңейтілген клиникалық зерттеулері қажет болмауы мүмкін.

105. Егер дәрілік препараттың белсенді әсер ететін заты дәріге тәуелділік көрінісінің белгілі бейініне ұқсас белгілерді байқатса немесе орталық жүйке жүйесіне әсер етудің жаңа механизмі бар болса, ауқымды клиникалық зерттеулер жүргізуді негіздеу үшін (мысалы, III кезең), әдетте, қосымша клиникалық зерттеулер жүргізу қажет.

106. Егер кеміргіштердегі метаболиттер мен препараттың әсер ету бейіні адамдардағы метаболиттердің бейіні мен дәрілік заттың әсер ету мақсатымен сәйкес келсе, кеміргіштерде тәуелді болу қаупіне клиникалық баға беруді жүргізу керек. Адам тектес емес приматтарға зерттеулер жүргізуге мына екі жағдай орындалса:

а) олардың клиникалық зерттеулерге қатысуы адамның дәріге тәуелді болуға бейімділігін болжауға көмектесетіні туралы даусыз белгілері бар болса;

б) дәрілік препараттың кеміргіштерде тәуелділікті туғызу қабілеттілігіне зерттеу модельдері қолданылмайтын болса, рұқсат етіледі.

107. Дәріге тәуелділік қаупін клиникалық бағалау мақсатында көбінесе зерттеудің 3 түрі өткізіледі:

а) дәрілік препаратқа артықшылық беру;

б) дәрілік препаратты өзіне өзі егу;

в) дәрілік препаратты қабылдаудан бас тартуды бағалау.

108. Дәрілік препараттың артықшылығы мен өзіне өзі егуін зерттеу тәуелсіз эксперименттер ретінде жүргізіледі. Дәрілік препараттың қабылдаудан алып тасталуын

бағалау жануарлардың тобына қайта қалпына келу бағасын бере отырып, дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) егу арқылы уыттылықты зерттеу жобасына енгізілуі мүмкін. Плазманың шоғырлануы адамда емдік клиникалық дозаны қабылдау кезінде алынған концентрациядан бірнеше есе жоғары болатын доза дәрілік препаратқа тәуелділік қаупін осындай клиникалық бағалау үшін қолайлы болып саналады.

XVII. Дәрілік препарат уыттылығының басқа да зерттеулері

109. Егер дәрілік препарат немесе онымен ұқсас дәрілік препараттар туралы бұрын алынған клиникаға дейінгі немесе клиникалық деректер осы препараттың қауіпсіздігімен байланысты проблемаларды көрсетсе, қосымша зерттеулер жүргізген жөн (мысалы, препараттың әсер ету механизмін зерттеу үшін ықтимал биомаркерлерді анықтау үшін). Қосымша клиникаға дейінгі зерттеулерді жүргізу (мысалы, препараттың әсер ету механизмін зерттеу үшін ықтимал биомаркерлерді анықтау үшін), егер препараттың немесе оған байланысты препараттардың клиникаға дейінгі немесе клиникалық зерттеулерінде препараттың қауіпсіздігімен байланысты ерекше проблемалар туындаса, орынды деп есептеледі.

110. Қоспалар мен ескірген өнімдерін сыныптау тәсілдері Еуразиялық экономикалық комиссия бекітетін Дәрілік препараттардағы қоспаларды зерттеу және ерекшеліктерде оларға қойылатын талаптарды белгілеу қағидаларына сәйкес келуі керек. Егер қоспалар мен ескірген өнімдерді сыныптау үшін жеке зерттеулер жүргізу қажет болса, оларды III фазаның басына дейін жүргізуге жол берілмейді. Алайда егер дәрілік препаратты әзірлеу және зерделеу шеңберінде қоспалардың жаңа бейінін қалыптастыруға әкелетін өзгерістер болса (мысалы, синтездің жаңа жолы, өндірістік тұжырым компоненттерінің өзара әрекеттесуі нәтижесінде пайда болатын жаңа деградация өнімі), дәрілік препаратқа клиникалық зерттеудің II фазасында немесе оны әзірлеудің неғұрлым кейінгі кезеңінде клиникаға дейінгі зерттеулерді жүргізу керек екенін негіздеу үшін қоспалардың және ескірген өнімдердің сыныптауышына тиісті зерттеулер жүргізу талап етіледі.

XVIII. Аралас дәрілік препараттардың уыттылығын зерттеу

111. Бұл бөлімде бірге қапталған немесе 1 дозаланған түрінде (бекітілген дозалар жиынтығы) енгізілетін аралас дәрілердің уыттылығын зерттеу сипатталған. Осы бөлімде көрсетілген қағидаттар дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде қолданылуы мүмкін, олар өздері туралы ақпаратқа сәйкес белгілі бір препаратпен бір мезгілде аралас дәрілік препараттың құрамдас бөлігі ретінде қолданыла алады (тіпті егер ол бекітілген дозалардың жиынтығына кірмесе де) және қауіпсіздігі ең аз клиникалық ақпарат алған дәрілердің дамуында қолданылуы мүмкін.

112. Осы бөлімнің ережелері құрамында мынадай әсер ететін заттары бар аралас дәрілік препараттардың уыттылығына зерттеу жүргізу кезінде қолданылады:

а) дәрілік препарат дегеніміз 2 белсенді заттың немесе әзірлеудің кеш сатысында тұрған одан көп заттың (яғни, бұл белсенді заттар клиникалық зерттеудің III фазасында бар клиникалық қолданудың біршама тәжірибесі бар қосындылары болып табылады және (немесе) бұл комбинациялар тіркелген дәрілік препараттарда болады) комбинациясын білдіреді;

б) дәрілік препарат дегеніміз 1 әсер етуші заты немесе одан көп заты әзірлеудің неғұрлым кейінгі кезеңінде және 1 әсер етуші заты немесе одан да көп заты әзірлеудің ертерек кезеңінде болатын (яғни, комбинацияның екінші бөлігі клиникалық қолданудың шектелген тәжірибесі бар қосылысты білдіреді, онда клиникалық зерттеудің II фазасы немесе клиникалық зерттеудің неғұрлым ертеректегі фазалары бойынша деректері бар) комбинацияны білдіреді;

в) дәрілік препарат дегеніміз әсер ететін заттарының бәрі әзірлеудің ертерек кезеңінде болатын комбинацияны білдіреді.

113. Құрамында 2 белсенді заты бар, әзірлеудің кейінгі кезеңіндегі және бірлескен клиникалық қолдануда жеткілікті тәжірибесі бар комбинациялардың көпшілігіне қатысты уытты әсері туралы маңызды алаңдаушылықтар болмағанда (мысалы, мақсатты органға ұқсас уыттылық), дәрілік препаратқа клиникалық зерттеулер жүргізу және тіркеуді негіздеу үшін клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу қажет емес. Уытты әсерлерге қатысты алаңдаушылық препараттың қауіпсіздік шектеріне және адамдардағы жағымсыз реакциялардың мониторингіне қарай белгіленеді. Егер зерттеу аралас дәріні жасау кезінде оның уытты әсері туралы алаңдаушылықтың себебін табу мақсатында жүргізілсе, мұндай зерттеу, әдетте біріктірілген дәрінің клиникалық зерттеулері басталғанға дейін аяқталуы керек.

114. Егер дәрілік препарат әзірлеудің ерте сатысында тұрған және клиникалық қолдану тәжірибесі жоқ, бірақ қолда бар деректерге қарағанда уыттылық әсеріне қатысты онша алаңдаушылық болмаса, шағын, қсқа мерзімді клиникалық зерттеулер жүргізуге негіз болмаса, клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу қажет емес. Сонымен бірге ұзақ уақыт бойы немесе кең ауқымда клиникалық зерттеулер жүргізу үшін, сондай-ақ дәрілік препаратты тіркеу үшін көрсетілген комбинацияларға клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу міндетті болады.

115. Егер дәрілік препарат әзірлеудің ерте сатысында тұрған және белгіленген уытты әсері жоқ және әзірлеудің кеш сатысында тұрған заттармен бірге клиникалық қолданылған тәжірибесі бар заттардың комбинациясы болып табылса, онда осы аралас дәрілік препараттардың қауіпсіздігін тексере отырып, оларға ұзақтығы 1 айға дейін клиникалық зерттеу жүргізуді негіздеу үшін аралас дәрілік препараттарға токсикологиялық зерттеу жүргізу талап етілмейді. Бұл ретте мұндай комбинацияларды клиникалық зерттеу ұзақтығы жағынан жеке компоненттерді қолданудың клиникалық

тәжірибесінен аспауы керек. Егер клиникалық зерттеулер аралас дәріні жасаудың неғұрлым кейінгі кезеңінде жүргізілсе немесе ұзағырақ болса, онда олардың комбинациясын клиникаға дейінгі токсикологиялық зерттеулермен негіздеу керек.

116. Құрамында 2 және одан да көп заттардың комбинациясы бар, әзірлеудің ерте сатысындағы дәрілік препараттарға қатысты клиникалық зерттеулер жүргізуді негіздеу үшін осындай комбинацияға клиникаға дейінгі токсикологиялық зерттеулер жүргізу қажет.

117. Әсер ететін 2 және одан да көп заттың комбинациясынан тұратын, әзірлеудің ерте сатысындағы дәрілік препараттың жекелеген компоненттеріне қатысты клиникаға дейін әзірлеудің толық бағдарламасы жүргізілген болса, мұндай аралас дәрілік препаратқа клиникалық зерттеу жүргізуді негіздеу үшін клиникалық зерттеудің ұзақтығына барабар, бірақ дәрілік препаратты енгізгеннен кейін 90 күннен аспайтын ұзақтықта клиникаға дейін токсикологиялық зерттеу талап етіледі.

Аралас препараттың тіркелуін мақұлдау үшін 90 күндік токсикологиялық зерттеу көрсетілген нәтижелерді ұсыну қажет. Алайда дәрілік затты оны тіркеу мақсатында жоспарланған клиникалық қолданудың қысқа мерзімді ұзақтығы жағдайында токсикологиялық зерттеу нәтижелерін неғұрлым қысқа мерзімдегі белсенді заттардың жиынтығын ұсынуға рұқсат етіледі.

118. Белсенді заттардың жиынтығын сипаттауға ұсынылатын клиникаға дейінгі зерттеулердің дизайны жекелеген компоненттердің фармакологиялық, токсикологиялық және фармакокинетикалық бейіндеріне, қолдану көрсеткіштеріне, науқастың мақсатты популяциясына және қолда бар клиникалық мәліметтерге байланысты болады.

119. Дәрілік зат құрамындағы белсенді заттардың қосылысын клиникаға дейінгі зерттеулер, әдетте, жануарлардың тиісті 1 түрінің қатысуымен жүргізілуі керек. Егер күтпеген уыттылық анықталса, қосымша зерттеулерге рұқсат етіледі.

120. Егер аралас дәрілік препараттың жекелеген компоненттеріне қатысты клиникаға дейінгі толық бағдарлама орындалмаған болса, клиникалық токсикологиялық зерттеулердің толық бағдарламасын тек препарат құрамындағы белсенді ингредиенттердің толық жиынтығына, егер бұл комбинацияның жекелеген компоненттері тек біріктіруге пайдалануға арналған болса ғана, жүргізуге рұқсат етіледі.

121. Егер әсер етуші заттар комбинациясының жекелеген компоненттері Одақ органдарының дәрілік заттар айналысы саласындағы актілеріне сәйкес зерттелген болса, дәрілік препаратқа клиникалық зерттеу жүргізу және тіркеуді негіздеу үшін генеуыттылық, фармакологиялық қауіпсіздік және комбинацияның канцерогенділігі туралы зерттеулер талап етілмейді.

122. Егер пациенттердің популяциясына бала тууға қабілеті бар әйелдер кірген болса және жеке компоненттерді зерттеу нәтижелері эмбрион-ұрықтың қаупін көрсетсе

, аралас зерттеу жүргізудің қажеті жоқ, өйткені адамның эмбрион-ұрығының дамуына ықтимал қауіп төндіретіні анықталған.

123. Егер эмбриональды дамудың клиникалық зерттеулерінің нәтижелері әсер етуші заттар комбинациясының құрамдас бөліктерінің ешқайсысы да адамдарға онтогенетикалық қауіп төндірмейтінін көрсетсе, онда адамдарға қауіп төндірмейтін (жеке компоненттердің қасиеттеріне сүйене отырып), әсер етуші заттардың комбинациясына зерттеулер жүргізу талап етілмейді.

124. Егер әсер етуші заттар комбинациясының жекелеген компоненттері эмбрион-ұрықтың дамуына клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізген кезде зерттелген болса, бірақ әсер етуші заттар комбинациясына эмбрион-ұрыққа зерттеу жүргізу талап етілетін болса, мұндай зерттеулердің нәтижелерін дәрілік препаратты тіркеу керек екендігін негіздеу үшін беру қажет.

Дәрілік препараттарға
клиникалық зерттеулер
жүргізу және тіркеу
мақсатында олардың
қауіпсіздігін клиникаға
дейін зерттеу жөніндегі
нұсқамалыққа
№ 1 ҚОСЫМША

Дәрілік препараттардың аралас тіркеу дерекнамасына арналған клиникаға дейінгі зерттеулер туралы құжаттарды жасауға қойылатын ТАЛАПТАР

I. Қолданылу саласы

1. Медициналық тәжірибеде ұзақ уақыттан бері қолданылып келе жатқан, клиникаға дейінгі зерттеулері шектеулі немесе жоқ бірқатар дәрілік препараттар құрамында белсенді заттар бар. Мұндай препараттарды қолданумен байланысты қауіптерді бағалау және жануарларға қайта эксперименттер жүргізілуін болғызбау үшін осы құжатта мұндай дәрілік препараттарды клиникаға дейінгі зерттеулердің ең аз көлемі белгіленеді.

2. Осы құжаттың ережелері әсер ететін заты белгілі химиялық құрылымы бар химиялық әсер етуші заттарға жататын дәрілік препараттарға қолданылады.

3. Осы құжаттың ережелері биологиялық, биотехнологиялық және дәрілік өсімдік препараттарға қолданылмайды.

4. Дәрілік затты аралас тіркеудің дерекнамасы деп 4 және 5 модульдері жеке клиникаға дейінгі және клиникадан кейінгі зерттеулер нәтижелерінің комбинациясын және библиографиялық сілтемелерін көрсете отырып, ғылыми медициналық әдебиеттерде (ғылыми жұмыстарды, клиникалық зерттеулерді, адамның дәрі-дәрмекті кеңінен қолдану нәтижелерінен алынған тіркеуден кейінгі тәжірибе деректерін қоса алғанда) жарияланған мәліметтер негізінде дәрілік препараттың

фармакологиялық-токсикологиялық қасиеттерін шолуды білдіретін дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасы түсініледі. Дәрілік затты аралас тіркеудің дерекнамасындағы деректер осындай дәрілік затты пайдалану қауіпсіздігін бағалауға мүмкіндік береді.

II. Клиникаға дейінгі зерттеулер туралы құжаттар

1. Жалпы ережелер

5. Дәрілік препараттың клиникалық тиімділігі мен қауіпсіздігінің барлық аспектілерін анықтау үшін тиісті түрде құжатталған клиникалық тәжірибе болған жағдайда, клиникаға дейінгі зерттеулер қажет емес.

6. Дәрілік препаратқа жататын заттардың фармакологиялық класы немесе препаратты клиникалық қолдану тәжірибесі осындай препаратты қолдану қауіпті екендігі туралы немесе оны пайдалану қауіпті деген күдік туындаған жағдайда клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізілуі керек.

7. Жеке клиникаға дейінгі зерттеулердің (атап айтқанда, ұрпақты болу уыттылығы, генеуыттылық және канцерогендік зерттеулер) болмауы Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттің уәкілетті органында (сараптамалық ұйымда) дәрілік препараттың қауіпсіздігі туралы алаңдаушылықтың болуы үшін негіз болып табылады. Егер дәрілік препарат осы препаратты клиникалық зерттеу аясында байқау қиын болатын немесе мүмкін болмайтын уыттылықты туғызатын болса, онда клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу талап етіледі.

2. Клиникаға дейінгі зерттеулердің жекелеген түрлері

Дәрілік препаратты бір рет (бірнеше рет) енгізген кездегі уыттылық

8. Егер дәрілік препаратты аралас тіркеу дерекнамасымен бірге тіркеу жүргізу жоспарланса, дәрілік препаратты бір рет (бірнеше рет) енгізу кезінде оның уыттылығына, сондай-ақ оның фармакологиялық (фармакологиялық қауіпсіздігі мен фармакокинетикасын зерттеуді қоса алғанда) қасиеттеріне зерттеу жүргізбеуге болады.

Ұрпақты болуы және онтогенетикалық уыттылық

9. Дәрілік препараттың қауіптілігі туралы алаңдаушылық болмаса, препараттың құнарлылығына және жалпы ұрпақты болу функциясына әсерін клиникалық зерттеулер жүргізу қажет емес.

10. Препараттың ұрпақты болу уыттылығының адамның эмбриофетальды және перинатальды (постнатальды) дамуына әсер етуін бағалау қажет. Көптеген әсер етуші

заттардың ұрпақты болу уыттылығы туралы мәліметтер фармакотоксикологиялық мәліметтер түрінде және ғылыми басылымдарда болуы мүмкін, бірақ бұл мәліметтер препараттың қауіпсіздігін дұрыс бағалау үшін жеткіліксіз екенін ескеру қажет.

11. Дәрілік препараттың эмбриофетальды уыттылығына және оның перинатальды (постнатальды) дамуына әсеріне зерттеулер жүргізу мына жағдайлардың:

а) дәрілік препараттың жүкті әйелдер мен нәрестелерге әсері туралы жеткілікті мәліметтер алынған;

б) дәрілік препарат бала тууға қабілеті бар әйелдердің қолдануына арналмаған;

в) дәрілік препарат жүктілік кезінде және емізу кезінде қолдануға арналмаған жағдайлардың әрқайсысы үшін қажет емес.

Генеуыттылық

12. Әсер етуші дәрілік препараттың генеуыттылық әлеуетін бағалау керек.

13. Көптеген белсенді заттардың генеуыттылығы туралы деректер фармакотоксикологиялық ақпарат түрінде болуы және ғылыми басылымдарда болуы мүмкін екенін ескеру қажет, бірақ бұл ретте мұндай мәліметтер препараттың қауіпсіздігін дұрыс бағалау үшін жеткіліксіз. Егер осы дәрілік препаратты қолдану арқылы адамдардың мутагенділігі және (немесе) хромосомалық зақымдануы туралы толық бағалау жүргізу мүмкін болмаса, генеуыттылық бойынша қосымша зерттеулер қажет болады.

14. Кейбір жағдайларда анатомиялық-емдік-химиялық сыныптаудың белгілі бір класына жататын басқа заттардың (мысалы, цитостатикалық агенттердің) генеуыттылық қасиеттерін сол фармакологиялық класқа жататын дәрілік препараттың әсер етуші затына экстраполяциялауға жол береді. Мұндай жағдайларда дәрілік препараттың генеуыттылығына зерттеу жүргізу қажет емес.

Канцерогендік

15. Егер канцерогендік әлеуеті бар әсер етуші заттың бар екендігі туралы күдік болмаса, канцерогендікке эксперименттік зерттеулер жүргізу қажет емес.

16. Егер әсер етуші заттың канцерогендік әлеуеті бар деген күдік туындаса, препаратты жасаушы канцерогенді өзінің жеке эксперименттік зерттеулерін жүргізу қажеттілігі туралы шешім қабылдаған кезде мына мән-жайларды:

а) осындай зерттеулердің оң нәтижелерінің "пайда-қатер" арақатынасына ықпалын бағалауды;

б) ұқсас молекулалық құрылымы және (немесе) әсер ету механизмі бар әсер етуші заттардың алдыңғы зерттеулерінің нәтижелері негізінде ісік индукциясының болжамдылығын;

в) дәрілік препараттың канцерогендік әсеріне қатысты күдіктің негізділігін (оның генеуыттылығын зерттеудің оң нәтижелерінің болуы) және оның генеуыттылығына қосымша зерттеулер жүргізу (негізінен *in vivo*) арқылы бұл күдікті жою мүмкіндігін;

г) адамды эпидемиологиялық бақылаудың оң нәтижелерімен расталған дәрілік препараттың канцерогендік әсеріне қатысты күдіктің негізділігін (мысалы, сүт безінің эстрогенімен қоздырғышы);

д) дәрілік заттың тіркеу дерекнамасында дәрілік препараттың әсер етуші затының канцерогендік әлеуетіне қатысты күдікті жою үшін қажетті ғылыми деректердің болуын ескеру керек.

Токсикокинетикалық деректер дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасының құрамында беру үшін жануарларда канцерогенді жаңа зерттеулер жүргізген кезде ғана қажет.

III. Клиникаға дейінгі шолу

17. Дәрілік заттарды тіркеу дерекнамасының 2-модулін дайындауға жауапты дәрілік заттарды өндірушінің маманы әсер етуші заттың қауіпсіздігін растайтын қолжетімді ақпараттың жиынтығына талдау жасауы керек. Токсикологиялық деректері жоқ әсер етуші заттар болған жағдайда, бұл маман ғылыми әдебиеттерге сілтемелерді көрсете отырып, дәрілік препараттың тиісті фармакологиялық және токсикологиялық зерттеулерінің нәтижелерін талдауға және (немесе) дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында әсер етуші заттың қауіпсіздігінің рұқсат етілген деңгейін (осы әсер етуші заттың клиникалық кеңінен қолданылуы туралы мәліметтерді ескере отырып) растайтын ғылыми негіздемені беруге міндетті. Осындай талдау мен зерттеу нәтижелерін интерпретациялау кезінде маман клиникалық зерттеулерге қойылатын талаптардан бұрын жүргізілген зерттеулердің мүмкін болатын ауытқуларының (Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 81 шешімімен бекітілген Евразиялық экономикалық одақтың дәрілік заттар айналысы саласындағы тиісті зертханалық практикасының қағидаларында көзделген) маңыздылығы дәрежесін ескеруі керек.

18. Дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасының 1-модулінің құрамында ұсынылатын дәрілік препараттың жалпы сипаттамаларының 4.6 және 5.3-бөлімдерінде осындай дәрілік препараттардың қауіпсіздігі туралы өзіндік тәжірибелік деректердің жоқтығы туралы тұжырымдаманы енгізу қажет.

Дәрілік препараттарға
клиникалық зерттеулер
жүргізу және тіркеу
мақсатында олардың
қауіпсіздігін клиникаға
дейін зерттеу
жөніндегі нұсқамалыққа
№ 2 ҚОСЫМША

Клиникалық зерттеу жүргізудің түрлі ұзақтығын негіздеу үшін дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде клиникаға дейінгі зерттеулердің ең аз ұзақтығына қойылатын ТАЛАПТАР

Клиникалық зерттеудің ең көп ұзақтығы	Клиникалық зерттеу жүргізудің түрлі ұзақтығын негіздеу үшін дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде клиникаға дейінгі зерттеулердің ең аз ұзақтығы	
	кеміргіштер	кеміргіш еместер
2 аптаға дейін	2 апта ¹	2 апта ¹
2 аптадан бастап 6 айға дейін	клиникалық зерттеулердегі сияқты 2	клиникалық зерттеулердегі сияқты 2
6 айдан жоғары	6 ай ^{2,3}	9 ай ^{2,3,4}

¹ Дәрілік препаратты бір рет енгізген кезде уыттылықты кеңейтілген түрде зерттеу дәрілік препаратты бір рет енгізген кезде клиникалық зерттеулер жүргізуді негіздеу үшін екі апталық зерттеулердің мүмкін болатын баламасы болып табылады. Дәрілік препаратты бір рет енгізген кезде уыттылықты кеңейтілген зерттеу аясында, әдетте, гематология, биохимия, некропия және гистопатология туралы деректерді бағалау қажет (тек бақылау үшін және ең жоғары дозада, егер ең жоғары дозада препаратты қолдануға байланысты патология анықталмаса), дәрілік препаратты бір рет қабылдағаннан кейін кейіннен уыттылықты және (немесе) қалпына келтіруді бағалау үшін 2 аптадан кейін зерттеу жүргізіледі. Кеміргіштерді зерттеудің стандартты жобасына енгізілгеннен кейінгі бір күнде бағаланатын кеміргіштердің әр жынысынан 10-ын және қабылдаудан кейінгі 14-ші күні бағаланған дозалар (мөлшерлер) үшін кеміргіштердің әр жынысынан 5-уін пайдалануды көздейді. Кеміргіш еместерді зерттеулердің стандартты жобасына 2-ші күні бағалау жүргізу үшін әр жыныстан 3-уін және 14-ші күні бағаланған дозада (мөлшерде) әр жыныстан 2-уін пайдалануды көздейді. 14 күннен аз уақытқа созылатын клиникалық зерттеулер дәл осындай ұзақтығымен уыттылық зерттеулерді негіздеуге рұқсат етіледі.

² 3 айдан астам уақытқа созылған клиникалық зерттеулерді, егер кеміргіштерді 3 айлық зерттеу және кеміргіш еместерді 3 айлық зерттеу нәтижелері болған кезде, мына жағдайларды орындағанда:

Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің уәкілетті органына (сарапшы ұйымына) осындай клиникаға дейінгі және клиникалық әзірлеу бағдарламасы берілген болса;

клиникалық зерттеуде дәрілік препаратты дозалаудың ұзақтығын 3 айдан асырмас бұрын кеміргіштер мен кеміргіш еместерге қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде уыттылықты зерттеудің толық нәтижелерін берген болса, бастауға рұқсат етіледі.

Ауыр немесе өмірге қауіп төндіретін белгілер болған жағдайда немесе жеке негізде кеміргіштерге қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде уыттылықтың толық зерттелген нәтижелері және кеміргіштер зертханасында нейрофиялық зерттеулер нәтижелері болған жағдайда мұндай ұзарту мүмкін болады. Кеміргіштер туралы зерттеулерден толық гистопатологиялық мәліметтерді алдағы 3 айда алу керек.

³ Кейбір жағдайларда балалар негізгі популяция болып табылады, ал жануарларға жасалған клиникалық зерттеулер (токсикологиялық немесе фармакологиялық) нысаналы мүшелерге қатысты онтогенетикалық қауіпті көрсетеді. Мұндай жағдайларда, белгілі бір жағдайларда, жыныстығы жетілмеген жануарларда уыттылықты ұзақ мерзімді зерттеу қажет болуы мүмкін.

⁴ Кеміргіштерде 6 айлық ұзақтықта зерттеу жеткілікті деп саналады. Сонымен бірге егер ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілген болса, қосымша 6 айлық зерттеу қажет емес. Кеміргіштерде 6 айлық зерттеулер мына жағдайларда:

иммуногенділік немесе препаратқа төзбеушілік ұзақ зерттеулер нәтижелерін бұрмалауы мүмкін;

6 айдан астам уақытқа созылған клиникалық зерттеуде пациенттер бірнеше қысқа мерзімді әсерге ұшырайтын (мысалы, мигреньді, эректильді дисфункциямен немесе карапайым герпесті жүйелі емдеген кезде);

препарат қатерлі ісік ауруының қайталану қаупін азайту үшін ұзақ уақыт пайдалануға арналған;

препарат қысқа өмір сүру мерзімі бар пациенттердің көрсетілімдеріне сәйкес қолдануға арналған жағдайларда да жеткілікті болады.

Дәрілік препараттарға
клиникалық зерттеулер
жүргізу және оларды
тіркеу мақсатында
қауіпсіздікті клиникаға
дейін зерттеу
жөніндегі нұсқамалыққа
№ 3 ҚОСЫМША

Клиникалық зерттеу жүргізудің түрлі ұзақтығын негіздеу үшін дәрілік препаратты қайталап (бірнеше рет) енгізген кезде клиникаға дейінгі зерттеулердің ең аз ұзақтығына қойылатын ТАЛАПТАР

Көрсетілімі бойынша қабылдаудың ұзақтығы	Кеміргіштер	Кеміргіш еместер
2 аптаға дейін	1 ай	1 ай
2 аптадан жоғары 1 айға дейін	3 ай	3 ай
1 айдан 3 айға дейін	6 ай	6 ай
3 айдан жоғары	6 ай ¹	9 ай ^{1,2}

¹ Кейбір жағдайларда балалар негізгі популяция болып табылады, ал жануарларға жасалған клиникалық зерттеулер (токсикологиялық немесе фармакологиялық) нысаналы мүшелерге қатысты онтогенетикалық қауіпті көрсетеді. Мұндай жағдайларда, белгілі бір кезде, жыныстық жағынан жетілмеген жануарларда уыттылықты ұзақ мерзімді зерттеу қажет болуы мүмкін.

²Кеміргіштерде ұзақтығы 6 айлық зерттеулер жеткілікті деп саналады. Сонымен бірге, егер ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілген болса, қосымша 6 айлық зерттеу қажет емес. Кеміргіштерге ұзақтығы 6 айлық зерттеулер мына жағдайларда:

иммуногенділік немесе дәрілік препаратқа төзбеушілік ұзақ зерттеулер нәтижелерін бұрмалауы мүмкін;

пациенттер 6 айдан астам уақытқа созылған клиникалық зерттеуде бірнеше қысқа мерзімді әсерге ұшырайтын (мысалы, мигреньді, эректильді дисфункциямен немесе қарапайым герпесті жүйелі емдеген кезде);

препарат қатерлі ісік ауруының қайталану қаупін азайту үшін ұзақ уақыт пайдалануға арналған;

препарат қысқа өмір сүру мерзімі бар пациенттердің көрсетілімдеріне сәйкес қолдануға арналған жағдайларда да жеткілікті болады.

Дәрілік препараттарға
клиникалық зерттеулер
жүргізу және тіркеу
мақсатында олардың
қауіпсіздігін клиникаға
дейін зерттеу
жөніндегі нұсқамалыққа
№ 4 ҚОСЫМША

Клиникалық іздестіру зерттеулерін жүргізу көлемін негіздеу үшін қажетті клиникаға дейінгі зерттеулерді жүргізуге қойылатын ТАЛАПТАР

Клиникалық іздестіру зерттеулері		Клиникаға дейінгі зерттеулер		
енгізілетін доза	бастапқы және ең жоғары доза	фармакологиялық қасиеттерін зерттеу	жалпы уыттылық қасиеттерін зерттеу ¹	генеуыттылықты зерттеу ² (өзге зерттеулер)
1-ші тәсіл. Жиынтық доза келесі критерийлердің бәрінен қанағаттандырады: 100 мкг (дозааралық интервалын шектеулерсіз); 1/100 NOAEL;	ең жоғары және бастапқы дозалардың бірдей	<i>in vitro</i> нысандары (рецепторлары) үшін байланыстыру бейінін жүргізу қажет. Адамға арналған дозаны таңдап алуды негіздеу үшін бастапқы фармакологияның	токсикокинетикалық деректері бар немесе көктамыр ішіне енгізудің жоспарланған бағыты бойынша жануарлардың бір түріне (көбінесе кеміргіштер) бір реттік енгізу арқылы уыттылықты	генеуыттылықты зерттеу қажет емес, бірақ, алайда барлық жүргізілген зерттеулерді және құрылымдық-функционалдық тәуелділікті клиникалық зерттеудің дерекнамасына

1/100 фармакологиялық белсенді доза (көктамыр ішіне енгізу үшін мг/кг және мг / м ² түрінде ауыз арқылы қабылдау үшін көрсетіледі)	болуы мүмкін, бірақ жиынтық дозасы 100 мкг аспауы керек	фармакологиялық тұрғыдан маңызды модельге тиісті сипаттамаларын белгілеудің (әсер ету механизмі және (немесе) тиімділіктері) нәтижелері болуы қажет.	кеңейтілген зерттеу 3,4 Көктамырға енгізу үшін мг/кг түрінде және ауыз арқылы қабылдау үшін дененің үстіңгі жағына мг/м ² енгізу үшін клиникалық дозадан 1 000 есе асатын ең жоғары дозаны пайдалануға рұқсат етіледі.	енгізу қажет. Жоғары активті заттардың (мысалы, ПЭТ көзбен көру заттары) фармакокинетикалық деректері мен дозиметрикалық көрсеткіштерін беру қажет.
2-ші тәсіл Төмендегі барлық критерийлерді орындау: жалпы кумулятивті доза 500 мкг, енгізулер арасында көп дегенде 5 рет енгізу (6 немесе одан көп нақты немесе болжамды жартылай шығарылу кезеңі); әрбір доза 100 мкг; әрбір доза 1/100 NOAEL және 1 / 1 0 0 фармакологиялық белсенді доза	ең жоғары тәуліктік доза және бастапқы доза бірдей болуы мүмкін, бірақ жиынтықты кумулятивті 100 мкг дозадан аспауға тиіс	<i>in vitro</i> нысандары (рецепторлары) үшін байланыстыру бейінін жүргізу қажет. Адамға арналған дозаны таңдап алуды негіздеу үшін бастапқы фармакологияның фармакологиялық тұрғыдан маңызды модельге тиісті сипаттамаларын белгілеудің (әсер ету механизмі және (немесе) тиімділіктері) нәтижелері болуы қажет.	токсикокинетикалық деректермен немесе тамыр ішілік енгізу арқылы жоспарланған жолмен жануарлардың бір түріне (көбінесе кеміргіштерге) бірнеше рет (көбінесе) енгізген кезде уыттылықты 7 күн зерттеу. Гематология, материалды биохимиялық зерттеулер, некрофия және гистопатология туралы мәліметтерді енгізу қажет. Көктамырға енгізу үшін мг/кг түрінде және ауыз арқылы қабылдау үшін дененің үстіңгі жағына мг/м ² жоғары енгізу үшін клиникалық дозадан 1 000 есе асатын ең жоғары дозаны пайдалануға рұқсат етіледі	генеуыттылықты зерттеу қажет емес, бірақ, алайда барлық жүргізілген зерттеулерді және құрылымдық-функционалдық тәуелділікті клиникалық зерттеудің дерекнамасына енгізу қажет. Жоғары активті заттардың (мысалы, ПЭТ көзбен көру заттары) фармакокинетикалық деректері мен дозиметрикалық көрсеткіштерін беру қажет.
	бастапқы дозаны жануарлардың неғұрлым сезімтал түрлерінде анықталған уытты мәліметтердің сипатына және фармакологиялық			

3-ші тәсіл. субтерапевтік дозаларды немесе тағайындалған терапевтік диапазонды дозаны бір рет енгізу арқылы зерттеу	тұрғыдан белсенді дозаларға байланысты анықтау керек. Адамға арналған бастапқы дозаны таңдау мәселелерін Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттерде (бұдан әрі - мүше мемлекеттер) қолданылатын тиісті нұсқаулықтардың талаптарына сүйене отырып ескеру қажет. Егер жануарларда анықталған барлық маңызды уыттылық мониторингілеуге келетін болса және адамдарда қайтымды болса, жануарлардың сезімтал түрлеріне әсер ететін $\frac{1}{2}$ NOAEL қол жеткізуді қамтамасыз ететін доза ең жоғары доза бола алады.	in vitro нысандары (рецепторлары) үшін байланыстыру бейінін жүргізу қажет. Адамға арналған дозаны таңдап алуды негіздеу үшін бастапқы фармакологияның фармакологиялық тұрғыдан маңызды модельге тиісті сипаттамаларын белгілеудің (әсер ету механизмі және (немесе) тиімділіктері) нәтижелері болуы қажет. Фармакологиялық қауіпсіздікті зерттеудің негізгі жиынтығы (батарея)	токсикокинетика, гематология, клиникалық биохимия, некрофия және гистопатология туралы деректермен клиникалық бағытта кеміргіштер мен кеміргіш еместерге ³ бір рет енгізген кезде уыттылықты кеңейтілген зерттеу. Бұл жағдайда көтеретін доза, ең жоғары қол жетімді доза немесе шекті доза жоғары доза болуға тиіс.	Эймс тесті (немесе баламалы әдіс, егер Эймс тестін жүргізу мүмкін болмаса (мысалы, бактерияға қарсы дәрілік препаратқа қатысты))
	Жануарлардың екі түрінде уыттылық анықталған кезде бастапқы дозаны таңдап алу мәселесін мүше мемлекетте қолданылатын тиісті нұсқаулықтардың талаптарына сүйене отырып ескеру қажет. Егер жануарлардың ешқандай түрінде уыттылық анықталмаса (яғни, NOAEL - зерттелген ең жоғары дозалар,			

4-ші тәсіл. Терапевтік диапазонда 14 күнге дейін дозалау, бірақ клиникалық ең жоғары рұқсат етілген дозаны бағалау мақсатында емес	бұл басқаша шектелмеген (мысалы, ең жоғары қол жеткізілетін доза болған жоқ) немесе жануарлардың бір түрінде ғана анықталған болса, болжанып отырған клиникалық мәнді қамтамасыз ететін доза (белгілі бір фармакокинетикалық модельдеуге немесе $\text{мг} / \text{м}^2$ қайта жасауға негізделген) бастапқы доза болуға тиіс, бұл жануарлар түріне шамалы әсер ететін $1/50 \text{ AUC NOAEL}$ тең болады. Адамға арналған бастапқы дозаны таңдаудың басқа мәселелері (мысалы , болжамды фармакодинамикалық белсенділікке сүйене отырып) м ү ш е мемлекеттерде қолданылатын нұсқамалардың талаптарына сүйене отырып ескеру керек. Жануарлардың 2 түрінде уыттылық болмаған жағдайда, ең жоғары клиникалық доза сыналған ең жоғары доза кезінде жануарлардың кез келген түрінде қол жеткізілген $1/10$ аз әсер ететін (AUC) дозадан аспауға тиіс . Егер уыттылық жануарлардың тек бір түрінде ғана	<i>in vitro</i> нысандары (рецепторлары) үшін байланыстыру бейінін жүргізу қажет. Адамға арналған дозаны таңдап алуды негіздеу үшін бастапқы фармакологияның фармакологиялық тұрғыдан маңызды модельге тиісті сипаттамаларын белгілеудің (әсер ету механизмі және (немесе) тиімділіктері) нәтижелері болуы қажет. Фармакологиялық қауіпсіздікті зерттеудің негізгі жиынтығы (батарея) токсикологиялық зерттеулерде пайдаланылған дозаға сәйкес келетін дозаларда	стандарттық параметрлерді бағалай отырып және AUC әсер етудің еселенуі негізінде жануарлар үшін дозаны таңдай отырып, кеміргіштер мен кеміргіш еместерге қайталап (бірнеше рет) енгізу арқылы уыттылықты 2 апталық зерттеу	Эймс тесті (немесе баламалы әдіс, егер Эймс тестін жүргізу мүмкін болмаса (мысалы, бактерияға қары дәрілік препаратқа қатысты) және сүт коректілерде хромосомға зиян келгенін
---	---	---	---	--

	пайда болса, ең жоғары клиникалық доза уыттылық байқалған жануардың түрінде NOAEL аспауға немесе қайсысы аз болуына қарай уыттылық байқалмаған жануардың түрінде ең жоғары сыналған доза $\frac{1}{2}$ AUC аспауға тиіс. Егер жануарлардың екі түрінде де уыттылық байқалған болса, ең жоғары клиникалық доза катерді бағалайтын стандартты тәсілдерге негізделуге тиіс, ал осы нақты жағдайда ең жоғары рұқсат етілген дозаны зерделеуге рұқсат етіледі.			анықтайтын (in vitro немесе in vivo),
5-ші тәсіл Терапиялық диапазонда кеміргіш еместерге дозалау ұзақтығынан аспайтын 14 күнге дейін дозалау, бірақ клиникалық ең	бастапқы доза кезінде болжамды мг / м²-де әсер ету жануарлардың неғұрлым сезімтал түрлерінде NOAEL 1/50 аспауы керек. Адамдар үшін бастапқы дозаны таңдап алу мәселесін мүше мемлекетте қолданылатын т и і с т і нұқсаулықтардың талаптарына сүйене	in vitro нысандары (рецепторлары) үшін байланыстыру бейінін жүргізу қажет. Адамға арналған дозаны таңдап алуды негіздеу үшін бастапқы фармакологияның фармакологиялық тұрғыдан маңызды модельге тиісті сипаттамаларын белгілеудің (әсер ету механизмі және (немесе)	кеміргіштерге қайталап (бірнеше рет) енгізген кездегі уыттылықты стандартты 2-апталық зерттеу (кеміргіштер релевантты түр б о л ы п табылатынын негіздеу кезінде) Ең жоғары көтере алатын доза, ең жоғары қолжетімді доза немесе шекті доза ең жоғары доза болуға тиіс. Кеміргіштерде күтілетін NOAEL тең (n = 3) әсер ететін дозаның – кеміргіштерге әсер етуінің ұзақтығы кемінде 3 күн және кем дегенде	Эймс тесті (немесе баламалы әдіс, егер Эймс тестін жүргізу мүмкін болмаса (мысалы, бактерияға қарсы дәрілік препаратқа қатысты) және сүт коректілерде хромосомға зиян келгенін

жоғары рұқсат етілген дозаны бағалау мақсатында емес	отырып ескеру қажет. Адамдарда ең жоғары әсер ету қайсысы аз болуына қарай кеміргіштердегі NOAEL немесе NOAEL кезіндегі $\frac{1}{2}$ AUC аспауға тиіс ⁵ .	тиімділіктері) нәтижелері болуы қажет. Фармакологиялық қауіпсіздікті зерттеудің негізгі жиынтығы (батарея) токсикологиялық зерттеулерде пайдаланылған дозаға сәйкес келетін дозаларда	кеміргіштерде NOAEL әсер етуінің күтілуін клиникалық зерттеудің жоспарланып отырған ұзақтығына немесе кеміргіш еместерде дозаның әсер етуінің кемінде 3 күн болатын ұзақтығына және кеміргіштерде NOAEL әсерімен клиникалық зерттеудің жоспарланған ұзақтығына тең дозадағы зерттеудің растамасы	анықтайтын (in vitro немесе in vivo), тест in vitro бағаланған жағдайда оны кеміргіштерге токсикологиялық зерттеу аясында жүргізуге рұқсат етіледі.
--	---	---	--	--

¹ Жалпы уыттылық қасиеттерін зерттеуді Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 81 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың дәрілік заттардың айналысы саласындағы тиісті зертханалық практика қағидаларының талаптарына сәйкес жүргізу керек.

² Генеуыттылықты зерттеу үшін дозаның дизайны және оны таңдап алу.

³ Дәрілік препаратты бір рет енгізген кезде уыттылықты кеңірек зерттеу аясында, әдетте, дәрілік препаратты бір рет енгізгеннен кейін кейіннен болатын уыттылығын және (немесе) қалпына келуін бағалау үшін 2 аптадан соң зерделей отырып, гематология, биохимия, некропсия және гистопатология (препаратты қолданумен байланысты ең жоғары дозада потология байқалмайтын болса, бақылау және ең жоғары доза үшін ғана) бойынша деректерді бағалау керек.

Кеміргіштерге жасалатын зерттеулердің стандартты дизайнын енгізгеннен кейін бағаланатын әрбір жыныстан 10 өкілді және дәрілік препаратты енгізгеннен кейін 14-ші күні бағаланатын доза үшін әрбір жыныстан 5 өкілді пайдалану көзделеді.

Кеміргіш еместерге жүргізілетін зерттеулердің стандартты дизайны 2-күні бағалау үшін барлық топтарда әрбір жыныстан кеміргіш емес 3 өкілді және 14-ші күні бағаланатын доза (дозалар) кезінде әрбір жыныстан кеміргіш емес 2 өкілді пайдалануды көздейді.

⁴ Шағын дозаларды зерттеу тәсілінде бір рет енгізгеннен кейін 14-ші күні қайтымдылықты (кейінге қалдырылған уыттылықты) бағалауға рұқсат етіледі. Пайдаланылатын дозаның ең жоғары болуы міндетті емес, бірақ ол клиникалық дозадан 100 есе көп болуға тиіс.

⁵ Клиникалық зерттеулерде жағымсыз реакциялар болмаған кезде AUC жоғары әсер ету дозасына рұқсат етіледі, егер токсикологиялық зерттеулерде анықталған реакция мониторинг жасауға келетін болса, қайтымды болып табылады және оның адамға әсер ететін ауырлығы төмен болады.

© 2012. Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінің «Қазақстан Республикасының Заңнама және құқықтық ақпарат институты» ШЖҚ РМК