

Наказ МОЗ «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» набрав чинності 1 лютого 2010 року, з дня його офіційного опублікування в бюлетені «Офіційний вісник України» від 01.02.2010 р. № 4, стор. 61, ст. 176.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

від 14.12.2009 р. № 944

ПРО ЗАТВЕРДЖЕННЯ ПОРЯДКУ ПРОВЕДЕННЯ ДОКЛІНІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ЕКСПЕРТИЗИ МАТЕРІАЛІВ ДОКЛІНІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Зареєстровано в Міністерстві юстиції України
19.01.2010 р. за № 53/17348**

Відповідно до ст. 6 Закону України «Про лікарські засоби» та з метою вдосконалення проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, які подаються на державну реєстрацію, проведення експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів, що додається.
2. Визнати таким, що втратив чинність, наказ МОЗ від 01.11.2001 р. № 441 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, Порядку визначення установ, які проводять доклінічне вивчення лікарських засобів», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 20.11.2001 р. за № 972/6163.
3. Директору Департаменту регуляторної політики у сфері обігу лікарських засобів та продукції в системі охорони здоров'я МОЗ Конstantінову Ю.Б. забезпечити подання цього наказу в установленому порядку на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.
4. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Митника З.М.
5. Наказ набирає чинності з дня його офіційного опублікування.

Міністр

В.М. Князевич

ПОГОДЖЕНО:

**Голова Державного комітету ветеринарної медицини
України П.І. Вербицький**

**Голова Державного комітету України з питань регуляторної
політики та підприємництва О. Кужель**

ЗАТВЕРДЖЕНО

**наказом Міністерства охорони здоров'я України
від 14.12.2009 р. № 944**

**Зареєстровано в Міністерстві юстиції України
19.01.2010 р. за № 53/17348**

ПОРЯДОК

проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів

I. Загальні положення

1. Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів (далі — Порядок) розроблений відповідно до ст. 6 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», настанови «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009

р. № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» (далі — Належна лабораторна практика), та з урахуванням норм, що застосовуються в міжнародній практиці.

2. Порядок визначає основні вимоги до проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів і поширюється на діючі речовини, допоміжні речовини, готові лікарські засоби (за винятком медичних імунобіологічних лікарських засобів), у тому числі рослинні лікарські засоби, лікарські косметичні засоби, дезінфекційні, діагностичні та радіоактивні лікарські засоби.

3. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться дослідницькими установами незалежно від форми власності та відомчого підпорядкування, які здатні забезпечити відповідний науково-методичний рівень доклінічного вивчення безпеки і ефективності лікарських засобів та належне дотримання, згідно з чинним законодавством, принципів гуманного поводження з піддослідними тваринами в разі їх використання.

4. У цьому Порядку терміни вживаються у такому значенні:

аудит доклінічного вивчення — порівняння вихідних даних доклінічного дослідження лікарського засобу та відповідних даних, наведених у звіті про доклінічне дослідження лікарського засобу, з метою визначення, повноти та достеменності викладення вихідних даних доклінічного дослідження, відповідності проведення дослідження до протоколу (плану) доклінічного дослідження та стандартних операційних процедур, для одержання не відображеної у звіті про доклінічне дослідження лікарського засобу додаткової інформації, для оцінки адекватності методу отримання вихідних даних, а також відповідності проведених доклінічних досліджень вимогам Належної лабораторної практики;

багатоцентрове доклінічне дослідження — вивчення лікарського засобу, що здійснюється більш як однією дослідницькою установою відповідно до єдиного протоколу (плану) доклінічного дослідження;

вихідні дані — всі первісні записи та документи дослідницької установи або копії, завірені керівником дослідження, які є результатом спостережень та дій у ході дослідження. Вихідні дані доклінічного вивчення лікарського засобу також можуть включати, наприклад, фотографії, мікрофільми або копії мікрофільмів, інформацію для читування на комп'ютері, надиктовані спостереження, записи даних з автоматизованих приладів або будь-яких інших засобів збереження інформації, здатні безпечно зберігати інформацію;

відхилення від протоколу (плану) дослідження — непередбачений заздалегідь відступ від протоколу (плану) дослідження після початку дослідження;

вторинна фармакодинаміка — підрозділ фармакодинаміки, що вивчає механізм дії лікарських засобів та сукупність його ефектів, що не стосуються визначеної мети фармакотерапії;

головний дослідник — особа, що при проведенні багатоцентрального дослідження лікарського засобу діє від імені керівника дослідження та відповідає за делеговану йому фазу доклінічного дослідження лікарського засобу;

дата початку експерименту — дата отримання перших даних доклінічного дослідження лікарського засобу;

дата закінчення експерименту — дата отримання останніх даних доклінічного дослідження лікарського засобу;

дата початку дослідження — дата підписання керівником дослідження лікарського засобу протоколу (плану) доклінічного дослідження;

дата завершення дослідження — дата підписання керівником дослідження звіту про доклінічне дослідження лікарського засобу;

доклінічне вивчення лікарського засобу — комплекс хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень, які проводяться перед початком клінічних випробувань. Доклінічне вивчення лікарського засобу включає доклінічні дослідження в лабораторних умовах та/або досліди на лабораторних тваринах з метою визначення специфічної активності та безпечності лікарського засобу;

дослідницька установа — юридична особа, в тому числі її структурні підрозділи, що забезпечені працівниками, приміщенням, обладнанням, тест-системами та іншими ресурсами, необхідними для проведення доклінічного вивчення лікарських засобів;

експертиза матеріалів доклінічного вивчення лікарського засобу — перевірка, аналіз та оцінка матеріалів доклінічного вивчення лікарського засобу з метою підготовки мотивованих висновків про безпеку та ефективність лікарського засобу;

замовник доклінічного вивчення (спонсор) (далі — Замовник) — юридична особа незалежно від форми власності або фізична особа, яка ініціює проведення доклінічних досліджень, визначає їх обсяг, погоджує та фінансує доклінічне вивчення лікарського засобу;

звіт про доклінічне дослідження — результати доклінічного дослідження та їх аналіз, надані в письмовій формі;

керівник дослідження — особа, яка відповідає за проведення доклінічного дослідження в цілому;

керівництво дослідницької установи — уповноважена особа дослідницької установи, яка її очолює та відповідає за організацію та функціонування цієї установи;

короткострокове дослідження — дослідження лікарського засобу з коротким терміном тривалості, що проводиться за загальноприйнятими методами;

матеріали доклінічного вивчення лікарського засобу — документи щодо доклінічного вивчення лікарського засобу, які включають звіти з хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармацевтичних, фармакологічних, токсикологічних та інших експериментальних наукових досліджень та/або даних літератури щодо складу, показників якості та методів контролю якості, властивостей, специфічної активності та безпечності лікарського засобу включно з протоколами (планами) доклінічних досліджень;

належна лабораторна практика (Good Laboratory Practice — GLP) — система якості стосовно організації процесу та умов планування, проведення, моніторингу, реєстрації даних, надання результатів та зберігання матеріалів доклінічних досліджень щодо безпеки лікарського засобу для здоров'я людини та довкілля;

первинна фармакодинаміка — підрозділ фармакодинаміки, що вивчає механізм дії та вплив лікарського засобу на визначену терапевтичну ціль;

поправки до протоколу (плану) доклінічного дослідження — письмовий опис змін або формальне роз'яснення тексту протоколу (плану) доклінічного дослідження;

проба — будь-який матеріал, отриманий з тест-системи для дослідження, аналізу або зберігання;

програма забезпечення якості — визначена система, що включає незалежний від дослідження, яке проводиться, персонал і гарантує керівництву дослідницької установи відповідність досліджень вимогам Належної лабораторної практики;

протокол (план) доклінічного дослідження — документ, що визначає мету і схему проведення дослідження та включає будь-які поправки до нього;

референс-зразок (контрольний зразок) — будь-який продукт, що використовується для порівняння з тест-зразком;

розчинник — будь-яка речовина, що використовується як носій для змішування, диспергування, розчинення тест-зразка або референс-зразка для полегшення їх уведення/нанесення в тест-систему;

серія — певна кількість тест-зразка або референс-зразка, вироблена протягом певного виробничого циклу, що має однакові властивості і є відповідно ідентифікованою;

стандартні операційні процедури — документально оформлені описи процедур або дії, не деталізовані протоколами (планами) доклінічного дослідження або методичними посібниками з проведення досліджень;

тест-зразок — продукт, що є предметом доклінічного вивчення (досліджуваний лікарський засіб, досліджувана речовина);

тест-система — будь-яка біологічна (тварина, ізолюваний орган, клітина, культура тканин або клітин, клітинні органели, мікроорганізм тощо), хімічна (реактиви) або фізична (аналітичне обладнання) система або їх комбінація, що використовується при проведенні доклінічного дослідження;

токсикологія лікарського засобу — визначення токсичності лікарського засобу та будь-якої несприятливої його дії за запропонованих умов його використання людиною, оцінених з урахуванням відповідних патологічних станів;

уповноважена особа з якості (виробника) — фізична особа, призначена виробником, яка відповідає за гарантію того, що кожна серія лікарського засобу вироблена з дотриманням основних принципів належної виробничої практики, проконтрольована відповідно до специфікацій на препарат, і дає дозвіл на реалізацію або на клінічні дослідження кожної серії лікарського засобу;

фармакодинаміка — розділ фармакології, що вивчає фармакологічну та терапевтичну дію лікарських засобів, сукупність ефектів, що спричинені лікарськими засобами, механізми їх дії, розвиток дії ліків у часі;

фармакокінетика — розділ фармакологічної науки, що вивчає процеси поглинання, розподілу, метаболізму та екскреції лікарських засобів в організмі людини і тварин у часі;

фармакологія безпеки — розділ фармакології, що вивчає можливість шкідливого фармакодинамічного впливу лікарського засобу на фізіологічні функції живого організму.

II. Загальні принципи проведення доклінічного вивчення

1. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться за такими напрямками:

- ← встановлення фармакологічної ефективності лікарського засобу (первинна та вторинна фармакодинаміка та фармакологія безпеки);
- ← вивчення фармакокінетики: абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення;
- ← токсикологічні дослідження — визначення наявності потенційного ризику при застосуванні людиною.

2. Доклінічне вивчення фармакологічних властивостей лікарського засобу має довести його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною.

3. При проведенні фармакокінетичних досліджень отримують дані щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення діючої речовини з організму тварин при одноразовому та повторному введенні лікарського засобу. Визначення фармакокінетики лікарського засобу при пероральному введенні проводиться на великих тваринах (собаки, кролі).

Якщо лікарський засіб призначений для місцевого застосування, досліджується системна абсорбція з урахуванням вірогідності його застосування на ушкоджених ділянках шкіри та поглинання через інші відповідні ділянки поверхні тіла.

За умови доведення відсутності системної абсорбції лікарського засобу, призначеного для місцевого застосування, не вивчається системна токсичність при повторному введенні, а також гонадотоксичність та ембріотоксичність. Якщо в ході доклінічного вивчення фармакологічної ефективності виявляється наявність системного всмоктування, проводиться дослідження системної токсичності на тваринах, а за необхідності гонадотоксичності та ембріотоксичності лікарського засобу.

4. Токсикологічні дослідження мають виявити потенційну токсичність тест-зразка, ризик для здоров'я або небажані токсичні прояви, що можуть виникнути за умов його використання людиною при дотриманні рекомендованих умов застосування. Ці дані оцінюються з урахуванням відповідних патологічних станів.

Доклінічне вивчення токсичності і фармакології безпеки лікарських засобів проводиться з дотриманням вимог Належної лабораторної практики, що забезпечує якість та відтворюваність отриманих даних.

5. Для всіх лікарських засобів, що застосовуються в режимі повторних уведень, обов'язково проводяться дослідження місцево-подразнювальної дії, включаючи гістологічний аналіз, ймовірність сенсibilізації та наявність потенційної канцерогенної дії.

6. Програма вивчення лікарських засобів біологічного походження, яка здійснюється з метою доведення безпеки і ефективності, має бути обґрунтованою.

При підготовці такої програми враховується таке:

- ← усі доклінічні дослідження, що передбачають повторне введення тест-зразка, плануються з урахуванням ймовірної стимуляції утворення антитіл та впливу антитіл на організм;

- ← під час проведення доклінічного дослідження має розглядатися питання доцільності проведення доклінічних досліджень репродуктивної функції, ембріональної/фетальної і перинатальної токсичності, мутагенного і канцерогенного потенціалу. Якщо доведено, що причиною токсичності є неактивні фармацевтичні інгредієнти, то в разі підтвердження факту видалення цих компонентів з лікарського засобу дослідження можна не проводити.
7. Доклінічне вивчення лікарських засобів рослинного походження, що містять токсичні речовини, має бути спрямоване на визначення співвідношення їх користі і ризику при застосуванні людиною.
8. Обсяг доклінічних досліджень біологічних/біотехнологічних лікарських засобів має визначатися залежно від джерела їх походження та технології виробництва.
9. Під час доклінічного вивчення радіоактивних лікарських засобів необхідно враховувати, що їх токсичність може залежати від дози радіоактивного випромінювання, при цьому при проведенні діагностичних процедур останнє може бути причиною виникнення побічної дії таких лікарських засобів, а при радіотерапії — заданою властивістю. Доклінічне вивчення безпеки та ефективності радіоактивних лікарських засобів проводиться з урахуванням умов їх застосування та даних дозиметрії. Вплив випромінювання на органи та тканини зазначається у відповідних документах.
10. Якщо допоміжна речовина використовується у фармацевтичній практиці вперше, проводяться токсикологічні дослідження.
11. У випадку розкладу лікарського засобу в процесі його зберігання обов'язково проводяться токсикологічні дослідження продуктів розкладу, що можуть утворюватися.
12. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться з дотриманням принципів біоетики та гуманного поводження з лабораторними тваринами.
13. Якщо передбачається застосування лікарського засобу у педіатричній практиці, доклінічне вивчення проводиться з використанням ювенільних тварин.
14. Обсяг доклінічних досліджень лікарського засобу визначається залежно від обсягу інформації про нього.
- Обсяг доклінічних досліджень може бути змінений у процесі доклінічного вивчення лікарського засобу за умови обґрунтування таких змін.
15. Методи, що використовуються при проведенні доклінічного вивчення лікарських засобів, мають відповідати сучасному стану наукового прогресу, їх правильність повинна бути підтверджена наданням результатів аналізу валідації методів.
16. Тест-зразок для проведення доклінічного дослідження надається Замовником та супроводжується сертифікатом якості кожної серії, підписаним уповноваженою особою виробника.
17. При проведенні доклінічного дослідження використовуються відповідні математичні та статистичні методи, що забезпечують належну оцінку отриманих результатів.
18. За результатами доклінічного дослідження досліджуваного лікарського засобу складається звіт про доклінічне дослідження (додаток 1), який надається Замовнику.
19. Усі матеріали доклінічного дослідження лікарського засобу зберігаються в архіві виконавця не менше п'яти років після завершення доклінічного дослідження лікарського засобу.

III. Види доклінічного вивчення

1. Вивчення токсичності тест-зразка

1. Вивчення токсичності тест-зразка при одноразовому введенні діючої речовини або комплексу діючих речовин (у тих самих пропорціях і фізико-хімічному стані, що й готовий лікарський засіб) спрямоване на якісне і кількісне дослідження токсичних реакцій, що можуть виникнути внаслідок такого введення.

1.1. Вивчення гострої токсичності тест-зразка виконується на двох або більше видах ссавців лабораторних тварин, що належать до добре вивчених ліній, а іноді й на одному виді тварин за умови відповідного обґрунтування. Під час такого вивчення використовується не менше двох різних способів введення, один

з яких ідентичний або подібний до того, що рекомендується для введення людині, а інший — забезпечує системну дію.

1.2. Вивчаються різні ознаки токсичності тест-зразка, включаючи місцеві реакції. Період спостереження за тваринами після уведення тест-зразка повинен бути достатнім для виявлення ознак ушкодження або відновлення органів чи тканин і становити 14 днів. Менший термін спостереження має бути обґрунтованим.

При цьому не слід прирікати тварин на тривалі страждання — тварини, що помирають або агонізують, мають бути піддані евтаназії. Усі тварини, що загинули протягом періоду спостережень, а також вижили до закінчення терміну спостережень, піддаються розтину і макроскопічному обстеженню.

Порівняльні мікроскопічні дослідження внутрішніх органів проводяться у тварин контрольної групи та тварин, яким було уведено максимальну дозу тест-зразка. У разі виявлення в останніх патологічних змін проводяться мікроскопічні дослідження внутрішніх органів тварин інших дослідних груп.

1.3. Вивчення токсичності при одноразовому уведенні тест-зразка має виявити ознаки гострої токсичності та з'ясувати причину загибелі тварини. Здійснюється кількісна оцінка приблизної величини летальної дози та отримується інформація про залежність ефекту від дози, при цьому високий рівень точності є не обов'язковим. Під час цих досліджень отримується інформація про ймовірні прояви гострого передозування у людини, що є основою для планування досліджень токсичності при введенні тваринам повторних доз.

1.4. Доклінічне вивчення комбінації активних речовин спрямовано на визначення наявності або відсутності ефекту підсилення токсичності та виявлення нових проявів токсичності.

2. Вивчення токсичності при уведенні повторних доз тест-зразка призначене для виявлення фізіологічних і морфологічних змін, спричинених повторним уведенням лікарського засобу, та визначення залежності цих змін від дози.

2.1. Проводяться два види досліджень:

- ← короткострокове протягом 2 — 4 тижнів;
- ← довгострокове, тривалість якого залежить від тривалості застосування лікарського засобу людиною і складає 3 — 6 місяців.

Метою такого доклінічного дослідження є визначення нетоксичного діапазону доз тест-зразка. Виходячи з планованої тривалості застосування лікарського засобу людиною, тривалість доклінічного дослідження може бути скорочена або продовжена (за наявності необхідного обґрунтування). Якщо досліджуваний лікарський засіб планується призначати пацієнту у вигляді одноразового введення, можна провести лише короткострокове дослідження.

2.2. Діапазон доз тест-зразка, які плануються бути використані при його вивченні, має бути обґрунтованим.

2.3. Максимальна доза тест-зразка має забезпечити виявлення його шкідливого впливу на тест-систему. Нижчі дози тест-зразка мають сприяти визначенню доз тест-зразка, що є переносимими для тварин.

2.4. Вивчення токсичності при повторному введенні тест-зразка проводиться на двох видах ссавців, один з яких не повинен належати до гризунів. Вибір шляху введення тест-зразка визначається шляхом уведення, яке планується використовувати при клінічному застосуванні, та можливістю системної абсорбції тест-зразка. Чітко обумовлюються спосіб і частота введення тест-зразка.

2.5. Під час здійснення експериментів, що проводяться з використанням дрібних гризунів, протокол доклінічного дослідження та методи контролю повинні відповідати завданням дослідження і забезпечувати достовірність результатів.

2.6. При визначенні кількості тварин у групі для кожної дози передбачають проміжні забори тварин та можливість дослідження зворотності патологічних змін, якщо такі матимуть місце.

2.7. Оцінка токсичних ефектів тест-зразка повинна базуватися на спостереженнях за поведінкою тварин і клінічними проявами токсичності, даних динаміки маси тіла, гематологічних і біохімічних досліджень, а також на аналізі розтину тварин та гістологічних досліджень.

3. При визначенні виду та обсягу досліджень для вивчення токсичності лікарського засобу в кожному конкретному випадку враховують вид тварин, що використовуються в дослідженнях, і сучасний стан науково-технічних досягнень.

2. Вивчення репродуктивної токсичності тест-зразка

1. Метою доклінічного вивчення репродуктивної токсичності тест-зразка є вивчення побічної дії лікарського засобу на статеву функцію і фертильність дорослих самців і самок лабораторних тварин, а також токсичного впливу на розвиток потомства.

2. Доклінічне вивчення впливу тест-зразка на статеву функцію і фертильність самців і самок лабораторних тварин включає вивчення:

- а) порушень репродуктивної системи;
- б) побічної дії на статеву зрілість;
- в) утворення і транспорту гамет;
- г) відповідності нормі циклу репродукції;
- г') статеві поведінки;
- д) здатності до відтворення потомства;
- е) протікання пологів;
- є) результатів вагітності;
- ж) передчасного репродуктивного старіння;
- з) змін інших функцій, що визначають цілісність репродуктивної системи.

3. Доклінічне вивчення побічної дії тест-зразка на розвиток потомства включає визначення відповідності нормам розвитку ембріона, а також потомства після народження за умов дії тест-зразка на кожного з батьків до запліднення і статевого дозрівання потомства в постнатальний період.

4. Основними показниками репродуктивної токсичності є:

- а) загибель організму, що розвивається;
- б) наявність у потомства лабораторних тварин структурних аномалій, порушень росту, функціональних дефектів.

3. Вивчення ембріотоксичності і тератогенності тест-зразка

1. Вивчення ембріотоксичності і тератогенності спрямоване на виявлення токсичного впливу тест-зразка на ембріон та плід за умови введення його самкам лабораторних тварин у період вагітності.

2. Відмова від проведення таких доклінічних досліджень у зв'язку з тим, що лікарський засіб не буде призначатися жінкам дітородного віку або з будь-яких інших причин, повинна бути обґрунтована.

3. Вивчення ембріональної/фетальної токсичності проводиться на двох видах ссавців, один з яких не повинен належати до гризунів. Дослідження в постнатальний період можуть проводитися на тваринах одного виду. Використовується вид тварин, для якого метаболізм тест-зразка подібний до такого самого у людини (за можливості). Один з видів тварин у дослідженнях ембріональної/фетальної токсичності має (за можливості) відповідати виду лабораторних тварин, що був використаний при вивченні токсичності при повторному уведенні тест-зразка.

4. Вивчення мутагенного та канцерогенного потенціалів тест-зразка

1. Метою вивчення мутагенної активності є виявлення змін у генетичному матеріалі «*in vivo*» або в клітинах «*in vitro*» під впливом досліджуваного лікарського засобу, здатних призвести до стійких спадкових змін порівняно з пращурами.

2. Вивчення генотоксичної дії тест-зразка проводиться з використанням методів «*in vitro*» та «*in vivo*». Набір тестів для дослідження генотоксичної дії містить:

- ← тест генних мутацій у бактерій;
- ← цитогенетичну оцінку хромосомних порушень у клітинах ссавців «*in vitro*» або аналіз генних мутацій у клітинах лімфоми миші «*in vitro*»;
- ← тест «*in vivo*» хромосомних порушень в клітинах гематопоезу гризунів.

3. Вивчення канцерогенної дії проводиться у разі, якщо:

а) досліджуваний лікарський засіб подібний за хімічною будовою до відомих канцерогенів;

б) при проведенні довготривалих токсикологічних досліджень тест-зразок спричинив підозрілі зміни;

в) виявлено мутагенну дію тест-зразка;

г) лікарський засіб планується призначати для регулярного прийому пацієнтові протягом тривалого періоду життя.

5. Вивчення фармакодинаміки тест-зразка

1. Для встановлення рекомендацій щодо терапевтичного застосування досліджуваного лікарського засобу необхідно в повному обсязі вивчити його властивості. Результати повинні бути представлені за кількісними показниками (наприклад за допомогою кривих доза-ефект, час-ефект) та в порівнянні з даними референс-зразка. Дані порівняльних доклінічних фармакодинамічних досліджень підлягають статистичній обробці. Відсутність порівняльного вивчення тест-зразка з референс-зразком має бути обґрунтованою.

2. У результаті вивчення фармакодинаміки тест-зразка отримуються дані загальної фармакологічної дії і наявності побічних реакцій. Під час такого вивчення досліджуються функції основних фізіологічних систем лабораторних тварин. У разі виявлення побічних реакцій на дію тест-зразка, при введенні в дозах, наближених до рекомендованих до застосування у людини, обсяг цих досліджень відповідно збільшується. Дослідження з фармакології безпеки спрямовані на визначення впливу досліджуваного лікарського засобу на життєво важливі функції організму лабораторних тварин: серцево-судинну, дихальну та центральну нервову системи. Додатково підлягає вивченню потенційна дія на сечовидільну систему, вегетативну нервову систему, шлунково-кишковий тракт та інші системи (кістково-м'язова, ендокринна, імунна). За необхідності ці експерименти проводяться в межах вивчення токсичності тест-зразка або як окремих видів доклінічних досліджень.

3. Методи експериментів детально описують у звіті про доклінічне дослідження з метою отримання можливості їх відтворення. У звіті про доклінічне дослідження зазначаються отримані результати вивчень та доводиться їх статистична достовірність.

6. Вивчення фармакокінетики тест-зразка

1. Фармакокінетичні дослідження вивчають усі процеси, що відбуваються з лікарським засобом в організмі, зокрема всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення.

2. Дослідження зазначених етапів виконується як за допомогою фізичних, хімічних або біологічних методів, так і шляхом вивчення фактичної фармакодинамічної активності діючої речовини.

3. Вивчення розподілу та виведення діючої речовини проводиться у випадках, якщо ці дані є необхідними для визначення дози досліджуваного лікарського засобу для людини.

4. Доклінічне вивчення фармакокінетики проводиться стосовно досліджуваних лікарських засобів хімічного походження незалежно від показання до застосування (терапія, діагностика).

7. Вивчення місцевої дії тест-зразка

1. Вивчення місцевої дії проводиться з метою визначення впливу досліджуваного лікарського засобу на тканини організму в ділянках, що можуть з ним контактувати унаслідок уведення, при його клінічному застосуванні.

2. Дослідження плануються таким чином, щоб можна було відрізнити будь-який механічний вплив уведення або дію, зумовлену фізико-хімічними властивостями лікарського засобу, від токсичного або фармакодинамічного ефекту.

IV. Обсяг доклінічного вивчення

1. Доклінічне вивчення нових лікарських засобів

1. При доклінічному вивченні нової діючої речовини проводять дослідження:

а) токсичності діючої речовини при одноразовому уведенні (гостра токсичність). Проводиться на двох видах ссавців (гризуни та негризуни) обох статей щонайменше при двох шляхах введення, один з яких забезпечує системну дію речовини, а другий — рекомендований до застосування людиною;

б) токсичності діючої речовини і готової форми лікарського засобу при введенні повторних доз. Проводиться на тваринах двох видів (гризуни та негризуни) обох статей. При доведенні відсутності системної дії лікарського засобу, що застосовується лише місцево, вивчаються лише місцеві реакції;

в) мутагенності, що досліджується з використанням набору тестів «*in vitro*» та «*in vivo*»;

г) гонадотоксичності у самців та самок. Ці дослідження не проводяться при доведенні відсутності системної дії лікарського засобу. Для лікарських засобів, що застосовуються у жінок похилого віку, дослідження на самках не проводяться;

г) ембріотоксичності, тератогенності, впливу на розвиток потомства, що вивчаються на одному виді ссавців, частіше на гризунах. Для лікарських засобів, призначених для застосування в період вагітності, дослідження ембріотоксичності і тератогенності проводяться на двох видах ссавців, один з яких не є гризуном. Дослідження постнатальної токсичності може проводитися на одному виді тварин;

д) канцерогенності у разі, якщо: лікарський засіб за хімічною будовою подібний до відомих канцерогенів; він уводиться регулярно протягом не менше шести місяців; за умов його повторних уведень тваринам при вивченні інших видів токсичності виникають передпухлинні осередки. Дослідження канцерогенності не проводяться в разі виявлення генотоксичної дії лікарського засобу;

е) інших видів токсичності: місцево-подразнювальної дії, ульцерогенної дії (для лікарських засобів, призначених для перорального застосування), алергенності, імунотоксичності;

є) експериментального лікування отруєнь при передозуванні;

ж) лікарської залежності (для лікарських засобів, близьких за структурою та властивостями до відомих ліків, що мають наркозалежну дію).

1.1. Вивчення фармакологічної дії нових діючих речовин здійснюється такими способами:

а) первинна фармакодинаміка вивчається з використанням кількох адекватних моделей патології;

б) вторинна фармакодинаміка вивчається в межах фармакологічних та токсикологічних досліджень;

в) механізм дії тест-зразка досліджується з використанням методів «*in vitro*» та «*in vivo*»;

г) фармакологія безпеки тест-зразка першочергово вивчає вплив на серцево-судинну, центральну нервову та дихальну системи. Оцінка побічної фармакодинамічної та/або патофізіологічної дії речовини здійснюється на основі даних окремих досліджень при уведенні однієї дози — найвищої при вивченні токсичності за повторних уведень протягом 14–28 днів. У разі якщо доведено відсутність системної дії лікарського засобу, що наноситься місцево, і фармакологічні властивості діючої речовини (речовин) добре вивчені, дослідження фармакології безпеки не проводяться.

1.2. Дослідження фармакокінетики нової діючої речовини та готової лікарської форми проводиться шляхом встановлення параметрів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму

тварин при одноразовому та повторних уведеннях. Вивчення розподілу досліджуваної речовини в тканинах при повторному уведенні проводиться, якщо:

а) у результаті дослідження розподілу діючої речовини (речовин) після одноразового уведення встановлено, що напівперіод життя тест-зразка (та/або його метаболітів) в органах або тканинах значно переважає напівперіод елімінації з плазми, а також якщо він у два рази більший за інтервал повторних уведень у токсикологічних дослідженнях;

б) статистично значимий рівень речовини/метаболіту в системному кровообігу, що визначається за результатами фармакокінетичних або токсикологічних досліджень за умов повторного введення, є значно вищим, ніж даний показник при кінетичних дослідженнях за одноразового уведення;

в) виявлено гістологічні зміни, що не прогнозувались на основі даних короткотермінових досліджень токсичності, розподілу в тканинах при одноразовому введенні та фармакологічних досліджень, що здатні суттєво вплинути на оцінку безпечності тест-зразка;

г) лікарський засіб розроблений для спрямованої доставки до конкретної цілі.

2. При доклінічному вивченні нової допоміжної речовини проводять дослідження токсичності нової допоміжної речовини та фармакокінетики лікарського засобу з новою допоміжною речовиною. Токсичність допоміжної речовини при одноразовому уведенні (гостра токсичність) вивчається з використанням двох видів ссавців (гризунів та негризунів) обох статей; шлях уведення — рекомендований до застосування людиною. Інші види токсичності вивчаються відповідно до вимог п. 1 цієї глави. Дослідження фармакокінетики лікарського засобу з новою допоміжною речовиною проводиться шляхом встановлення параметрів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму тварин при одноразовому та повторних уведеннях.

3. При доклінічному вивченні фіксованої комбінації, що містить принаймні дві діючі речовини з відомим профілем безпеки та ефективності кожної з них, але які раніше не застосовувались у такому сполученні з метою терапії, дослідження проводяться відповідно до вимог п. 1 цієї глави.

Для фіксованої комбінації, до складу якої входять відомі діючі речовини, фармакокінетика яких раніше була досліджена, фармакокінетичні дослідження можуть не проводитись, якщо дослідження токсичності і фармакологічної ефективності експериментально доводять недоцільність вивчення фармакокінетики.

3.1. При доклінічному вивченні фіксованих комбінацій, що містять принаймні дві відомі діючі речовини, але ефективність та безпека при спільному їх застосуванні в режимі нарізного уведення встановлені недостатньо; або окремі лікарські засоби, що добре вивчені в режимі одночасного нарізного уведення, але у комбінації застосовуються у новому режимі доз, визначають:

а) токсичність при одноразовому уведенні (гостра токсичність) — дослідження проводяться на одному виді гризунів однієї статі, які спрямовані на визначення наявності чи відсутності збільшення токсичності або виникнення нових токсичних проявів;

б) токсичність при повторному уведенні протягом 14 або 28 днів (підгостра токсичність), яка вивчається з метою виявлення потенціювання токсичності діючих речовин або нових проявів токсичності.

Додаткове вивчення токсичності проводиться у разі, якщо в результаті досліджень гострої та підгострої токсичності виявляється взаємодія складових комбінованого лікарського засобу або сумація їх токсичності, обсяг якого визначається з урахуванням даних короткотермінових випробувань.

3.2. Якщо фіксована комбінація використовується протягом періоду, що перевищує тривалість уведення однієї або більше діючих речовин у режимі їх нарізного застосування, проводяться дослідження токсичності при повторному уведенні комбінації, обсяг яких визначається з урахуванням даних короткотермінових досліджень і спрямований на підтвердження доцільності такої модифікації.

3.3. Якщо фіксована комбінація розроблена з метою розширення спектра терапевтичної дії, обґрунтування її застосування в клінічній практиці визначається наявними результатами доклінічних досліджень на тваринах, включаючи дослідження фармакодинаміки, токсичності та фармакології безпеки.

3.4. При доклінічному дослідженні фіксованих комбінацій, розроблених з метою збільшення фармакологічної ефективності та/або зниження побічної дії на основі фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії діючих речовин, необхідно підтвердити наявність такої взаємодії для оцінки доцільності використання комбінації з терапевтичною метою.

3.5. Якщо фіксована комбінація задовольняє критерії добре відомого використання, тобто містить добре вивчені активні речовини, використання яких в режимі одночасного нарізного уведення добре досліджене з огляду на безпечність та ефективність, доклінічні дослідження не проводяться.

2. Доклінічне вивчення рослинних лікарських засобів (виготовлені з частин рослини — рослинний матеріал, водорості, макроскопічні гриби та їх комбінації)

1. При доклінічному вивченні нових рослинних лікарських засобів, що не внесені до фармакопей або інших стандартів на основі назви рослини і частини рослини, використовуються як груба сировина і не мають достатнього підтвердження наявності досвіду використання в Україні та в інших країнах, проводять дослідження відповідно до вимог п. 1 глави 1 цього розділу.

До лікарських засобів, отриманих з рослинної сировини, не належать матеріали генетично модифікованих рослин; продукти ферментації дріжджів, бактерій, мікроскопічних грибів; високоочищені діючі речовини, отримані з рослинної сировини. Фармакокінетичні дослідження мають бути спрямовані на вивчення біодоступності відомих активних компонентів. Лікарська взаємодія оцінюється, якщо передбачене одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

2. Доклінічні дослідження токсичності і фармакологічної ефективності не проводяться, якщо рослинні лікарські засоби повністю відповідають таким вимогам:

- ← лікарський засіб відповідно до його складу та призначення передбачений для застосування без нагляду лікаря з метою діагностики, без приписання рецепта або без спостереження процесу лікування;
- ← лікарський засіб застосовується у певних концентраціях та дозуванні;
- ← лікарський засіб призначений для перорального, зовнішнього або інгаляційного застосування;
- ← документально підтверджено, що лікарський засіб застосовувався у медичній практиці не менше 30 років у світі та не менше 10 років в Україні;
- ← є достатня кількість даних щодо традиційного застосування лікарського засобу (безпека за звичайних умов застосування та доведена ефективність).

V. Проведення доклінічного вивчення

1. Доклінічне дослідження розпочинається після оцінки етичних та морально-правових аспектів дослідження.

2. Ввезення на територію України незареєстрованого лікарського засобу для проведення його доклінічного вивчення здійснюється у порядку, визначеному чинним законодавством.

3. До початку доклінічного дослідження лікарського засобу обов'язковим є затвердження письмового протоколу (плану) доклінічного дослідження відповідно до додатка 2.

4. Протокол (план) доклінічного дослідження підписується (затверджується) та датується керівником дослідження і перевіряється в межах програми забезпечення якості щодо відповідності вимогам Належної лабораторної практики. Протокол (план) доклінічного дослідження повинен бути погоджений керівником дослідницької установи та Замовником.

5. Поправки до протоколу (плану) доклінічного дослідження (додаток 3) повинні бути обґрунтовані, завірені підписом керівника дослідження із зазначенням дати і зберігатися з протоколом доклінічного дослідження.

6. Відхилення від протоколу (плану) доклінічного дослідження (додаток 4) повинні бути своєчасно описані, обґрунтовані, затверджені і датовані керівником дослідження та/або головним дослідником (для багатоцентрових досліджень) та зберігатися разом з первинними даними.

7. Для короткотривалих досліджень може використовуватись узагальнений протокол (план) доклінічного дослідження.

8. Кожне дослідження повинне мати свій кодований номер. Цей кодований номер наноситься на всі зразки, що стосуються цього дослідження. Тест-зразки, відібрані для проведення дослідження, маркуються для підтвердження їх походження. Така ідентифікація забезпечує можливість належного відстеження зразків і досліджень.

9. Доклінічне дослідження проводиться відповідно до затвердженого протоколу (плану) доклінічного дослідження.

10. Усі дані, отримані в ході доклінічного вивчення, негайно та чітко реєструються виконавцем, що їх отримує, датуються і підписуються ним.

11. Виправлення у первинних даних здійснюється таким чином, щоб не знищувати попередній запис. При цьому зазначаються причина виправлення, дата виправлення і ставиться підпис особи, що вносить таке виправлення.

12. У разі якщо первинні дані вносяться на електронний носій, повинна бути визначена особа, яка безпосередньо відповідає за їх внесення. Необхідно забезпечити ідентифікацію особи, що вносить відповідну інформацію на електронний носій.

Комп'ютеризовані системи повинні забезпечувати можливість підтримання повного аудиторського відстеження з метою демонстрації всіх змін даних без знищення вихідних даних. Необхідно зазначати причину внесення змін.

13. За результатами кожного доклінічного дослідження готується звіт, вимоги до якого зазначені у додатку 1.

14. Фактичні дані, отримані під час доклінічного дослідження для кожної експериментальної тварини за всіма дослідженими показниками, повинні наводитись у додатках до звіту про доклінічне дослідження у вигляді таблиць.

15. Виправлення та/або доповнення до звіту про доклінічне дослідження (додаток 5) повинні бути надані у вигляді поправок до нього, де зазначається причина внесення поправок та/або доповнень. Поправки до звіту доклінічного дослідження датуються та підписуються керівником дослідження.

16. Звіти головних дослідників або науковців, що були залучені до багатоцентрових досліджень, повинні бути ними підписані і датовані.

17. Звіт про доклінічне дослідження має бути підписаний і датований керівником дослідження, що засвідчує повноту наданих даних і ступінь відповідності отриманих даних вимогам доклінічного вивчення, визначеним цим Порядком, та погоджений керівником дослідницької установи і Замовником. Підписаний та погоджений звіт про доклінічне дослідження надається Замовнику.

18. Усі матеріали доклінічного дослідження, в тому числі копія звіту про доклінічне дослідження, зберігаються не менше п'яти років в архіві дослідницької установи.

VI. Експертиза матеріалів доклінічного вивчення лікарського засобу

1. При проведенні експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів оцінюються:

- ← наукове обґрунтування програми досліджень;
- ← достатність обсягу доклінічного вивчення тест-зразка залежно від того, до якої групи лікарських засобів він належить;
- ← адекватність вибору експериментальних моделей;
- ← придатність обраних тест-систем (вид, кількість, вік тощо) для отримання відповідних результатів;
- ← правильність вибору референс-зразків;
- ← об'єктивність інтерпретації отриманих результатів щодо ефективності та безпеки лікарського засобу;
- ← відповідність використаних математичних та статистичних методів для забезпечення адекватної оцінки отриманих результатів;
- ← дотримання біоетичних норм при плануванні та проведенні досліджень;
- ← дотримання вимог Належної лабораторної практики при проведенні досліджень токсичності та безпеки лікарського засобу для здоров'я людини;
- ← належне оформлення звіту.

2. У ході експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарського засобу здійснюється аудит доклінічного вивчення у разі, якщо:

- ← інформація у наданих матеріалах доклінічного вивчення лікарського засобу викликає обґрунтований сумнів у її достовірності;
- ← у матеріалах доклінічних досліджень, наданих у комплекті документів, необхідних для підготовки висновку щодо можливості проведення першого клінічного випробування лікарського засобу на людині, відсутнє документальне підтвердження, що вивчення токсичності та безпечності проводилось з дотриманням вимог Належної лабораторної практики.

3. Результатом аудиту доклінічного вивчення є звіт про проведений аудит, в якому дається оцінка щодо якості та повноти даних, отриманих дослідницькою установою, та визначається ступінь відповідності дослідницької установи вимогам Належної лабораторної практики.

4. Аудит доклінічного вивчення проводиться відповідно до попередньо розроблених стандартних операційних процедур та здійснюється фахівцями, які ознайомлені з основними принципами розробки лікарських засобів, мають досвід з питань організації та проведення доклінічних досліджень і не брали участі в проведенні доклінічного дослідження, а також не залежать від спонсора та дослідників.

5. За необхідності до участі в проведенні аудиту доклінічного вивчення можуть залучатися інші фахівці (відповідно до особливостей дослідження та мети аудиту доклінічного вивчення).

6. Особи, що проводять аудит доклінічного вивчення, зберігають конфіденційність одержаної інформації відповідно до чинного законодавства та міжнародних вимог.

7. Аудит доклінічного вивчення починається не раніше ніж через 10 календарних днів після надсилання керівнику дослідницької установи повідомлення про аудит доклінічного вивчення.

8. При виявленні під час аудиту доклінічного вивчення незначних недоліків, які не можуть вплинути на результати доклінічного вивчення, дослідницька установа повинна їх усунути в зазначений у звіті термін.

9. Якщо у ході аудиту доклінічного вивчення виявлені серйозні порушення, здатні вплинути на результати доклінічного вивчення (недотримання вимог Належної лабораторної практики, недостовірність отриманих даних), результати таких досліджень не визнаються.

10. За результатами проведеної експертизи надається позитивний висновок або мотивована відмова (негативний висновок).

**В.о. директора департаменту регуляторної політики
у сфері обігу лікарських засобів
та продукції в системі охорони здоров'я**

В.Г. Карасик

Додаток 1
до Порядку проведення до клінічного вивчення лікарських засобів
та експертизи матеріалів до клінічного вивчення лікарських засобів

СТРУКТУРА ЗВІТУ ПРО ДОКЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Структура звіту про доклінічне вивчення є узагальненою, придатною для опису різних видів доклінічного вивчення: фармакологічних, токсикологічних, фармакокінетичних досліджень, де зібрані опис та аналіз отриманих даних, що супроводжуються таблицями і малюнками в основному тексті або після нього. У додатках до звіту про токсикологічні дослідження наводяться детальні дані щодо усіх вивчених показників для кожної тварини або тест-системи «*in vitro*», а також статистична інформація, формули проведених розрахунків тощо. Заключний звіт повинен містити розділи (цей перелік не є вичерпним):

1. Назва дослідження, тест-зразка та референс-зразка

1.1. Описова назва дослідження із зазначенням тест-зразка, виду дослідження, тест-системи, шляху введення.

1.2. Назва тест-зразка (комерційна назва/шифр, міжнародна непатентована назва, номер CAS¹), фармакологічна дія, лікарська форма.

¹ CAS — *регістр активних субстанцій Американської спілки з хімії (American Chemical Society)*.

1.3. Назва референс-зразка за хімічною, торговою та міжнародною непатентованою назвою, фармакологічна дія, лікарська форма.

1.4. Місце зберігання заключного звіту.

2. Інформація щодо спонсора та дослідницької установи

2.1. Найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи Замовника (спонсора), місцезнаходження юридичної особи/місце проживання фізичної особи Замовника (спонсора).

2.2. Найменування та місцезнаходження залучених до вивчення дослідницьких установ та дослідницьких підрозділів.

2.3. П.І.Б. і місце роботи керівника дослідження.

2.4. Прізвище і місце роботи головного(их) дослідника(ів) та назви доручених їм фаз(и) дослідження при проведенні багатоцентрих досліджень.

2.5. Прізвища і місце роботи науковців, звіти яких було включено до заключного звіту.

3. Дати початку та завершення експерименту.

4. Посилання на інформацію щодо дотримання гуманного поводження з піддослідними тваринами у разі необхідності їх використання.

5. Висновки контролю служби забезпечення якості (для токсикологічних досліджень, вивчення фармакології безпечності та токсикокінетики) із зазначенням типів та дат проведення перевірок, включаючи перевірені фази дослідження, дати інформування керівництва установи, керівника дослідження та головного дослідника (у разі багатоцентрих досліджень) про результати перевірок. Висновки мають містити підтвердження того, що заключний звіт відображає первинні дані.

6. Опис матеріалів та методів дослідження

6.1. Детальний опис процедур дослідження, всіх методів, матеріалів і обладнання, типу і періодичності проведених аналізів, вимірювань, спостережень і обстежень.

6.2. Обґрунтування вибору тест-систем і характеристика тест-систем із зазначенням виду, підвиду, породи, статі, вікового діапазону і маси тіла, кількості, джерела надходження, умов утримання, раціону, водопостачання, підстилки, процедур акліматизації та рандомізації.

6.3. Характеристика тест-зразка (назва лікарського засобу, міжнародна непатентована назва, назви кожної активної субстанції, в тому числі за номером CAS, лікарська форма, сила дії, фармакологічна дія, номер серії, дата одержання, фізико-хімічні параметри, термін придатності, умови зберігання, заходи безпеки при роботі та ін.).

6.4. Спосіб уведення тест-зразка і його обґрунтування.

6.5. Рівні доз та/або концентрацій, частота і тривалість уведення/нанесення. Вичерпна інформація щодо процесу підготовки тест-зразка для уведення. Якщо тест-зразок і референс-зразок уводяться в розчині/суспензії, надається детальна інформація про розчинник і однорідність, концентрацію та стабільність тест-речовини у цьому розчиннику.

6.6. Детальна інформація щодо використаних статистичних методів.

7. Резюме (стислий опис дослідження з числовими даними для ілюстрації результатів).

8. Результати

8.1. Отримані відповідно до протоколу дані та результати досліджень лікарського засобу.

8.2. Наведення фактичних даних, включаючи обчислення і визначення статистичної значущості.

8.3. Оцінка та обговорення результатів.

8.4. Висновки.

9. Додатки.

СТРУКТУРА ПРОТОКОЛУ (ПЛАНУ) ДОКЛІНІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Протокол (план) доклінічного вивчення лікарського засобу повинен містити наведені нижче розділи (цей перелік не є вичерпним):

1. Загальні відомості

1.1. Назва дослідження із зазначенням виду випробування, тест-зразка, тест-системи, шляху введення, номера/шифру протоколу (плану) доклінічного вивчення.

1.2. Мета та характер досліджень.

1.3. Назва тест-зразка (комерційна назва/шифр, міжнародна назва), фармакологічна дія, лікарська форма.

1.4. Назва референс-зразка, що має використовуватися (міжнародна назва), лікарська форма.

2. Інформація, що стосується Замовника (спонсора) та виконавця

2.1. Найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи Замовника, місцезнаходження юридичної особи/місце проживання фізичної особи Замовника.

2.2. Найменування та місцезнаходження виконавця та залучених до доклінічного вивчення дослідницьких установ (для багатоцентричних досліджень).

2.3. П.І.Б. і місце роботи керівника дослідження.

2.4. П.І.Б. і місце роботи головного дослідника(ів) із зазначенням виду досліджень, делегованих керівником дослідження головному досліднику(ам) в разі проведення багатоцентричних досліджень.

3. Датування

3.1. Дата затвердження протоколу (плану) доклінічного вивчення підписом керівника дослідження.

3.2. Дати узгодження протоколу (плану) доклінічного вивчення підписами керівника дослідницької установи та спонсора.

3.3. Заплановані дати початку та закінчення досліджень.

4. Дизайн дослідження

4.1. Посилання на методичні рекомендації та методи, директиви і настанови ЄЕС щодо запланованих досліджень.

4.2. Обґрунтування вибору тест-систем.

4.3. Характеристика тест-систем із зазначенням виду, підвиду, породи, статі, вікового діапазону і маси тіла, кількості, джерела надходження, умов утримання, раціону, водопостачання, підстилки, процедур акліматизації та рандомізації.

4.4. Характеристика тест-зразка (назва лікарського засобу, міжнародна непатентована назва, назви кожної активної субстанції, в тому числі за номером CAS, лікарська форма, сила дії, фармакологічна дія, номер серії, дата одержання, фізико-хімічні параметри, термін придатності, умови зберігання, заходи безпеки при роботі та ін.).

4.5. Характеристика референс-зразка (назва лікарського засобу, міжнародна непатентована назва, назви кожної активної субстанції, в тому числі за номером CAS, лікарська форма, сила дії, фармакологічна дія, номер серії, термін придатності, умови зберігання та ін.).

4.6. Спосіб введення тест-зразка і його обґрунтування.

4.7. Рівні доз та/або концентрацій, частота і тривалість введення/нанесення та їх обґрунтування. Вичерпна інформація щодо процесу підготовки тест-зразка до введення. Якщо тест-зразок і референс-зразок вводяться в розчині/суспензії, надається детальна інформація про розчинник та однорідність, концентрацію і стабільність тест-речовини у цьому розчиннику.

4.8. Детальна інформація щодо плану експерименту, включаючи хронологічний опис процедур дослідження, всіх методів, матеріалів і обладнання, типу і періодичності аналізів, вимірювань, спостережень і обстежень, що повинні проводитись.

4.9. Детальна інформація щодо статистичних методів, що мають бути використані.

4.10. Перелік матеріалів доклінічного вивчення, що мають зберігатись у архіві дослідницької установи.

Додаток 3 до Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів до клінічного вивчення лікарських засобів

ПОПРАВКА

№ _____

(порядковий номер поправки)

ДО ПРОТОКОЛУ (ПЛАНУ) ДОКЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

(номер/шифр, назва дослідження)

Кодований номер дослідження

Дата підписання протоколу (плану) дослідження

Пункт протоколу (плану) дослідження, якого стосується поправка

Обґрунтування

Зміст поправки

Керівник дослідження (П.І.Б.)

Дата

Найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи Замовника

Дата

Додаток 4
до Порядку проведення до клінічного вивчення лікарських засобів
та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів

ВІДХИЛЕННЯ

№ _____

(порядковий номер поправки)

ВІД ПРОТОКОЛУ (ПЛАНУ) ДОКЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

(номер/шифр, назва дослідження)

Кодований номер дослідження

Дата підписання протоколу (плану) дослідження

Пункт протоколу, якого стосується відхилення

Причина відхилення

Зміст відхилення

Керівник дослідження (П.І.Б.)

Дата
Найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи Замовника
Дата

Додаток 5
до Порядку проведення до клінічного вивчення лікарських засобів
та експертизи матеріалів до клінічного вивчення лікарських засобів

ВИПРАВЛЕННЯ/ДОПОВНЕННЯ

№ _____

(порядковий номер поправки)

ДО ЗВІТУ ПРО ДОКЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

(номер/шифр, назва дослідження)

Кодований номер дослідження
Дата підписання звіту
Пункт звіту, якого стосується виправлення/доповнення
Обґрунтування внесення виправлення/доповнення
Зміст виправлення/доповнення
Керівник дослідження (П.І.Б.)
Дата
Найменування юридичної особи/П.І.Б. фізичної особи Замовника
Дата
