

УДК 615.015:57.084

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262>

Научно-методическая статья | Scientific methodology article



Доклинические исследования современных радиофармацевтических лекарственных препаратов: экспертные подходы к оценке результатов

Г.Н. Енгальчева[✉], Р.Д. Сюбаев, А.В. Куликова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Енгальчева Галина Нинелевна engalychева@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Необходимым условием для создания эффективных и безопасных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) является наличие юридически, организационно и научно обоснованной регуляторной системы их обращения. В связи с отсутствием как национального российского, так и действующего в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) руководства по доклинической разработке РФЛП были рассмотрены международные подходы к объему доклинических исследований (ДКИ) и экспертному рассмотрению полученных результатов.

ЦЕЛЬ. Актуализация экспертных подходов к оценке результатов ДКИ современных РФЛП на основе анализа научно-методических рекомендаций, регуляторных требований и экспертного опыта в Российской Федерации и за рубежом.

ОБСУЖДЕНИЕ. Практически во всем мире РФЛП рассматриваются как лекарственные средства. Для ввода в обращение оригинального препарата необходима реализация полного цикла разработки, включая оценку специфической активности, токсических свойств, фармакокинетических и фармакодинамических параметров. К ДКИ РФЛП применимы общие принципы доклинической разработки, изложенные в соответствующих руководствах ЕАЭС с обязательным учетом особого свойства таких препаратов – радиоактивности. Специфическими ДКИ таргетных РФЛП являются: определение мишени фармакологического действия; выбор и разработка таргетирующих векторов для доставки радионуклида; выбор хелаторов для присоединения радионуклидов к векторам; выбор радионуклида; оценка специфичности связывания и активности *in vitro*; оценка цитотоксичности; выбор релевантной модели *in vivo* для оценки биораспределения и терапевтической эффективности или визуализации; дозиметрия; токсикологические исследования; подготовка к трансляции в клинические исследования. Общий формат отчета Европейского союза по оценке результатов ДКИ РФЛП в целом соответствует форме экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований ЕАЭС.

ВЫВОДЫ. Подходы к проведению ДКИ РФЛП и экспертной оценке их результатов в ЕАЭС и Европейском союзе имеют принципиальное сходство. Существует возможность формирования базовых регуляторных и экспертных требований и общих рекомендаций по доклинической разработке РФЛП. Наряду с разработкой общих методических рекомендаций целесообразно составление приложений по отдельным группам РФЛП на основе актуальных научных данных и регуляторного опыта в Российской Федерации и за рубежом.

Ключевые слова: ядерная медицина; радиофармацевтические препараты; таргетные радиофармпрепараты; тераностика; доклинические исследования; радиоизотопы; регуляторные требования; экспертная оценка; безопасность лекарственных препаратов

© Г.Н. Енгальчева, Р.Д. Сюбаев, А.В. Куликова, 2025

Для цитирования: Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Куликова А.В. Доклинические исследования современных радиофармацевтических лекарственных препаратов: экспертные подходы к оценке результатов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(3):247–262.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preclinical Studies of Modern Radiopharmaceuticals: Expert Approaches to Evaluating the Results

Galina N. Engalycheva✉, Rashid D. Syubaev, Anna V. Kulikova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Galina N. Engalycheva engalycheva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Development of safe and efficacious radiopharmaceutical medicines (radiopharmaceuticals) requires a legally, organisationally and scientifically sound regulatory system. Due to the lack of current Russian and Eurasian Economic Union (EAEU) guidelines for preclinical development of radiopharmaceuticals, international approaches to the scope of preclinical research and expert review of the obtained results.

AIM. The study aimed to update expert approaches to preclinical studies of modern radiopharmaceuticals by analysing the relevant scientific recommendations, current regulatory requirements, and expertise in Russia and abroad.

DISCUSSION. In general, radiopharmaceuticals are considered as medicinal products in most countries. To introduce an originator product on the market, a full development cycle is required, including assessment of specific activity, toxic properties, pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. General principles of preclinical studies set out in the relevant EAEU guidelines are applicable to research of radiopharmaceuticals, with radioactivity being a special property that requires consideration. Specific preclinical studies of targeted radiopharmaceuticals include: defining pharmacological target; selecting and developing targeting vectors for radionuclide delivery; selecting chelators for coupling radionuclides to vectors; choosing a radionuclide; assessing *in vitro* binding specificity and activity; assessing cytotoxicity; selecting a relevant *in vivo* model for assessing biodistribution and therapeutic efficacy or imaging; dosimetry; toxicological studies; and preparing for translation into clinical trials. General form of the European Union's non-clinical assessment report of preclinical mostly coincides with the EAEU expert report on preclinical (non-clinical) study results.

CONCLUSIONS. The approach to conducting preclinical studies of radiopharmaceuticals and assessing their results is fundamentally similar in the EAEU and the European Union. Basic regulatory and expert requirements can be defined, alongside with the general recommendations for preclinical development of radiopharmaceuticals. Together with common methodological recommendations, it is reasonable to compile appendices for certain radiopharmaceutical groups based on current scientific data and regulatory experience in the Russian Federation and abroad.

Keywords: nuclear medicine; radiopharmaceuticals; targeted radiopharmaceuticals; theranostics; preclinical studies; radioisotopes; regulatory requirements; expert assessment; drug safety

For citation: Engalycheva G.N., Syubaev R.D., Kulikova A.V. Preclinical studies of modern radiopharmaceuticals: Expert approaches to evaluating the results. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(3):247–262.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262>

Funding. The study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022300127-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ядерная медицина — раздел медицинской радиологии, связанный с применением при оказании медицинской помощи открытых источников ионизирующих излучений (радионуклидов и радиофармпрепаратов на их основе) в лучевой терапии и в лучевой диагностике¹. Незаменимость и преимущества методов ядерной медицины для лечения ряда заболеваний обусловили устойчивое развитие данной отрасли на протяжении нескольких последних десятилетий как неотъемлемой части мировой клинической практики [1].

Достижения в понимании ключевых клеточных сигнальных путей и генетических факторов, влияющих на возникновение злокачественных опухолей, обусловили разработку таргетных препаратов, в том числе радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП) нового поколения [2, 3], способных блокировать рост и прогрессирование опухоли путем взаимодействия со специфичными молекулами, вовлеченными в процесс канцерогенеза [4]. Это привело к появлению множества молекул, предназначенных для доставки радиоизотопа к определенной цели на клеточном или молекулярном уровне². Обладая высокой аффинностью к связыванию с определенным типом клеток или тканей в организме, таргетные молекулы-носители позволяют уменьшить требуемую дозу вводимого РФЛП, повысить точность воздействия, эффективность лечения и минимизировать риск облучения здоровых тканей [5]. Перспективным направлением является радиофармацевтическая тераностика, концепция которой заключается в получении диагностического и терапевтического препаратов на основе целевого соединения (транспортной молекулы), меченного изотопами³. Аналитики прогнозируют дальнейший рост мирового рынка РФЛП с 15,31 млрд долларов США в 2023 г. до 25,33 в 2031 г.⁴

Российские разработчики РФЛП указывают на отсутствие в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) специаль-

ных руководств по проведению доклинических исследований (ДКИ) РФЛП, что существенно тормозит развитие данной отрасли [1, 6, 7]. Поскольку ЕАЭС, не находясь в партнерских отношениях со структурами Европейского союза, фактически реализует его подходы к регулированию обращения лекарственных средств [8], представлялось целесообразным рассмотреть подходы Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) к оценке результатов ДКИ современных таргетных РФЛП для определения целесообразности использования зарубежного опыта при проведении экспертизы данного класса лекарственных препаратов в Российской Федерации.

Цель работы — актуализация экспертных подходов к оценке результатов ДКИ современных РФЛП на основе анализа научно-методических рекомендаций, регуляторных требований и экспертного опыта в Российской Федерации и за рубежом.

Поиск информации осуществляли на интернет-сайтах российских и зарубежных регуляторных органов и международных организаций: Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation, ICH), а также в библиографических базах данных eLIBRARY.RU, PubMed. В анализ включали действующие нормативные документы, руководства, научные публикации, находящиеся в открытом доступе по состоянию на июль 2025 г.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Практически во всем мире РФЛП рассматриваются как лекарственные средства вне зависимости от их применения в качестве диагностического или терапевтического средства [9]. Современный РФЛП состоит из нескольких

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 16.03.2020 № 287 «Об утверждении Федеральной научно-технической программы развития синхротронных и нейтронных исследований и исследовательской инфраструктуры на 2019–2027 годы».

² Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 8 IAEA/22-01558. IAEA; 2023.

³ Global radiopharmaceuticals market size, share, and trends analysis report — Industry overview and forecast to 2032. <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-radiopharmaceuticals-market>

⁴ Там же.

компонентов: радионуклид, линкер, бифункциональный хелатор, биологический вектор [10]. Таргетирующие векторы для доставки радионуклида к мишени весьма разнородны: антитела, их фрагменты и производные, пептиды, нуклеиновые кислоты, малые молекулы, наночастицы и др. [5, 11]. Для ввода в обращение оригинального препарата необходима реализация полного цикла разработки, включая оценку специфической активности, токсических свойств, фармакокинетических и фармакодинамических параметров [12].

Нормативные и научно-методические документы по доклиническим исследованиям РФЛП

Российская Федерация

На территории Российской Федерации регулирование обращения РФЛП осуществляется в соответствии с российским законодательством, а также законодательством ЕАЭС. Действие Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» распространяется на обращение РФЛП с учетом особенностей в области обеспечения радиационной безопасности, установленных законодательством Российской Федерации⁵. РФЛП определяются как лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов)⁶. Не подлежат государственной регистрации РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти⁷, что не отменяет проведение ДКИ при их разработке.

Документы, регулирующие проведение ДКИ РФЛП в Российской Федерации, были подробно проанализированы ранее [1, 6], сделан вывод о недостаточности национальной нормативной и методической базы. Так, в Руководстве⁸ описаны общие принципы проведения ДКИ лекарственных средств, при этом их специфика для РФЛП не учтена. Российские авторы отмечают, что изучение РФЛП в соответствии с данным

методическим документом приводило к выполнению целого ряда дорогостоящих исследований, избыточных и даже опасных (с точки зрения облучения персонала) [13].

Евразийский экономический союз

В документе «Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» ЕАЭС (далее — Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС)⁹ РФЛП определен как лекарственный препарат, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества. В соответствии с «Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС»¹⁰ регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными органами государств — членов ЕАЭС. Данное положение согласуется с нормами Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В разделе «Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов» Правил регистрации и экспертизы ЕАЭС отдельный раздел посвящен РФЛП и прекурсорам. При изложении требований к Модулю 4 регистрационного досье указано, что токсичность РФЛП может быть связана с дозой излучения. В диагностике токсичность — это нежелательное последствие применения РФЛП; в терапии — это желаемое свойство. Подчеркнута важность оценки радиационной дозиметрии, документирования действия излучения на орган (ткань) и необходимость расчета поглощенной дозы излучения с использованием международно признанных единиц измерения. Необходимо отметить, что в рассматриваемом документе использован неудачный перевод, поскольку токсичность, связанная с дозой излучения, является нежелательным действием для всех РФЛП. Возможно, более корректно было бы использовать термин «радиационная цитотоксичность».

⁵ Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».

⁶ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

⁷ Приказ Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

⁸ Миронов АН, ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

¹⁰ Федеральный закон от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

Для радиофармацевтических прекурсоров в Модуле 4 регистрационного досье должна быть предоставлена информация о результатах исследования токсичности при однократном и многократном введении в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP)¹¹; отмечена нецелесообразность изучения мутагенности радионуклидов. Также указано на необходимость представления информации о химической токсичности и распределении «холодного» нуклида (не содержащего радиоактивных веществ)¹². Данное положение не вполне корректно с точки зрения радиохимии, в связи с чем целесообразно рассмотреть внесение в документ корректирующей информации.

В Приложении № 2 (формы заявлений) к Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС указано, что новой регистрации требуют следующие изменения РФЛП: новый лиганд или связывающий механизм препарата при отсутствии значимых различий в эффективности и/или безопасности.

В руководстве по доклиническим исследованиям безопасности¹³ рассмотрены общие принципы проведения ДКИ препаратов для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которые необходимы для проведения поисковых клинических исследований.

В главе 5 «Препараты на основе модифицированных моноклональных антител» Правил проведения исследований биологических лекарственных средств ЕАЭС¹⁴ указано, что принципы, приведенные в данном документе, могут быть применены к иным производным моноклональных антител препаратам, в частности к радиоактивно меченым антителам.

Вышеуказанные нормативные документы не содержат частных рекомендаций об объеме ДКИ, которые необходимы для получения разрешения на проведение клинических исследований и регистрации РФЛП. Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации и в ЕАЭС отсутствуют специальные руководства по проведению ДКИ РФЛП.

Зарубежные нормативные и методические документы

Подходы к проведению ДКИ РФЛП в Европейском союзе и США были подробно проанализированы ранее, сделан вывод о необходимости разработки российских национальных руководств по ДКИ РФЛП с учетом требований зарубежных документов [1, 6, 7]. Также целесообразно при создании национального документа обратить внимание на руководство, разработанное Министерством здравоохранения Канады (Health Canada)¹⁵, которое посвящено препаратам списка C, в который входят РФЛП, наборы (киты) и генераторы.

Основные подходы к доклиническим исследованиям РФЛП

Любой РФЛП содержит один или несколько радионуклидов в определенной химической форме и является открытым источником ионизирующего излучения, поэтому определяющим требованием при его разработке и изучении является соблюдение норм и правил радиационной безопасности [13].

РФЛП рассматриваются как лекарственные средства вне зависимости от их применения в качестве диагностического или терапевтического средства [9, 12]. При этом они отличаются от препаратов других групп разнообразием радионуклидов и мишеней и широким спектром применения в клинической практике (от онкологии до неврологии и от диагностики до терапии), что требует различных подходов при разработке [9]. В проекте Руководства ЕМА, касающегося как диагностических, так и терапевтических препаратов¹⁶, описаны доклинические данные, которые необходимо представить в отношении нерадиоактивной части радиофармпрепаратов в контексте заявок на получение разрешений на продажу или проведение клинических испытаний. Согласно Руководству ЕМА¹⁷ оценка диагностических средств (которые определяют как лекарственные средства, используемые

¹¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

¹² Там же.

¹³ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

¹⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁵ Guidance document. Radiopharmaceuticals, kits and generators: Submission information for Schedule C drugs. Health Canada; 2019.

¹⁶ Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. Draft. EMA/CHMP/SWP/686140/2018. EMA; 2018.

¹⁷ Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. EMA; 2010.

для диагностики или мониторинга заболевания), в том числе их фармакологических и токсикологических свойств, регулируется теми же нормативными правилами и принципами, что и для других лекарственных средств, а программы клинической разработки диагностических и терапевтических препаратов отличаются.

В настоящее время все радиофармпрепараты, находящиеся на этапе трансляции в клинические исследования, подлежат токсикологическому тестированию. В связи с этим крайне важно, чтобы ДКИ проводились в соответствии со стандартизированными протоколами, которые позволили бы напрямую сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях, и соответствовали действующим нормативным требованиям для последующих клинических исследований¹⁸. При этом, по оценке МАГАТЭ, нормативные документы не всегда успевают за развитием технологий¹⁹.

Соответствие доклинических исследований безопасности РФЛП Правилам надлежащей лабораторной практики

Согласно Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС ДКИ безопасности лекарственных средств проводятся в соответствии с требованиями GLP²⁰, что оценивается при проведении экспертизы результатов исследований²¹. В разделе «Специальные требования к документам регистрационного досье отдельных видов лекарственных препаратов» Приложения № 1 к Правилам регистрации и экспертизы ЕАЭС при описании требований к Модулю 4 регистрационного досье в формате общего технического документа для прекурсоров, используемых для введения радиоактивных меток (раздел 13.2.2), необходимо предоставлять результаты изучения токсичности при однократном и многократном введении, проведенного

в соответствии с правилами GLP. В то же время при описании требований к Модулю 4 для радиофармацевтических препаратов (раздел 13.1.2) отсутствует информация о необходимости следовать правилам GLP.

Международные регуляторные органы (например, ЕМА) признают, что из-за специфических характеристик радиофармпрепаратов может оказаться невозможным проведение всех исследований в соответствии с требованиями GLP²². При этом исследования безопасности нерadioактивной части РФЛП рекомендуется проводить в соответствии с правилами GLP.

В США после предварительных консультаций с FDA предусмотрена возможность проведения токсикологических исследований РФЛП в других контролируемых лабораториях, например в университетских отделениях сравнительной анатомии или ветеринарной медицины [14]. Необходимо отметить, что данный подход не признан европейскими и канадскими регуляторными органами. Так, в руководстве МАГАТЭ²³ указано, что доклинические токсикологические исследования должны проводиться в соответствии с процедурами GLP и в лаборатории, сертифицированной по GLP.

Таким образом, в Европейском союзе, в отличие от США, токсикологические исследования должны проводиться по правилам GLP, и на данный момент нет никакой информации о том, что ситуация может измениться [15]. В Руководстве Министерства здравоохранения Канады²⁴ в разделе, посвященном GLP, также указано, что принципы GLP необходимо соблюдать при проведении ДКИ безопасности РФЛП (в том числе экологической) в целях их регистрации или лицензирования.

Важно отметить, что фармакологические исследования, включая визуализацию и исследования биораспределения, могут проводиться вне правил GLP [15]. В руководстве Министер-

¹⁸ Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 8 IAEA 22-01558. IAEA; 2023.

¹⁹ Zvonova I, Chipiga L. Key elements of radiation safety in a nuclear medicine department — in Russian. <https://www.iaea.org/resources/webinar/key-elements-of-radiation-safety-in-a-nuclear-medicine-department-in-russian>

²⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

²¹ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (Прил. № 13 «Указания по составлению экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований»).

²² Guideline on the non-clinical requirements for radiopharmaceuticals. Draft. EMA/CHMP/SWP/686140/2018. EMA; 2018.

²³ Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. IAEA Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 8 IAEA 22-01558. IAEA; 2023.

²⁴ Radiopharmaceuticals, kits and generators: submission information for schedule C drugs. Guidance document. Health Canada; 2019.

ства здравоохранения Канады²⁵, которое посвящено ДКИ РФЛП, также отмечено, что фундаментальные исследования не требуют соблюдения правил GLP.

Мнение международного научного сообщества и гармонизация подходов к доклиническим исследованиям РФЛП

Несмотря на значительное количество зарубежных документов, посвященных ДКИ РФЛП, результаты анализа публикаций свидетельствуют о наличии проблем, препятствующих развитию данной отрасли [16]. Так, при анализе глобального рынка РФЛП²⁶ в качестве сдерживающих факторов его развития наряду с высокими производственными и эксплуатационными затратами указано строгое национальное регулирование, которое усложняет процесс разработки РФЛП. При этом аналитики не ставят под сомнение необходимость строгих правил для поддержания целостности отрасли, обеспечения надежности продукта и укрепления доверия потребителей. Определенной критике подвергаются также регионы с хорошо структурированной нормативно-правовой базой, поскольку она не учитывает особенности и уникальность РФЛП, что существенно усложняет их разработку [17]. Отмечается, что различия в национальных нормативных требованиях, которые зачастую обусловлены политикой государственного регулирования, а не научными данными, могут препятствовать глобальному сотрудничеству, увеличивать расходы и замедлять прогресс в данной области [14].

Для преодоления этих различий профессиональные организации ядерной медицины, регуляторные органы и международные агентства в настоящее время начали выявлять общие черты в нормативных актах для их гармонизации. Так, S.W. Schwarz и соавт. [14] отмечают, что США и Европейский союз, по-видимому, движутся в схожем направлении, уделяя особое внимание и уточняя требования к доклиническим данным по безопасности как для диагностических, так и для терапевтических РФЛП.

Рационального подхода к разработке РФЛП в разных странах можно добиться путем установления согласованных требований к ДКИ

и стандартам производства [14]. В ситуации, когда какая-либо группа РФЛП получает широкое применение и приобретает достаточный опыт, касающийся взаимосвязи между данными доклинической оценки и эффектами у человека, регуляторные органы должны стремиться стандартизировать применяемые методологии неклинической оценки, выпускать специальные руководства по проведению ДКИ для препаратов этой группы и обучать сообщество исследователей, что поможет ускорить разработку и продвижение РФЛП как в клинических, так и в исследовательских целях [9]. Для поддержки инноваций без ущерба для безопасности медицинского применения и внедрения в клиническую практику новых радионуклидов, используемых в тераностике, демонстрирующей огромный потенциал, также необходима адаптация законодательства и вспомогательных руководств к современному уровню знаний [18].

Таким образом, отсутствие гармонизированных руководств по ДКИ РФЛП является общемировой проблемой, в связи с чем при разработке национального руководства по ДКИ необходимо соблюсти баланс между излишней зарегулированностью и гарантией безопасности РФЛП. Этому может способствовать внедрение риск-ориентированного подхода к программе ДКИ, учитывающего высокую вариабельность используемых структур нацеливания современных РФЛП, а также подготовка специальных руководств по проведению ДКИ (по мере накопления данных и стандартизации методов) для отдельных групп препаратов.

Доклинические исследования безопасности таргетных РФЛП и экспертная оценка результатов

Главной целью ДКИ лекарственного средства является прогностическая оценка его безопасности для получения характеристики потенциального риска и условий первого применения нового препарата у человека. На доклиническом этапе оценивают специфическую активность препарата, его токсические свойства, фармакокинетические и фармакодинамические параметры [12].

Единый порядок проведения ДКИ безопасности лекарственных препаратов изложен

²⁵ Там же.

²⁶ Global radiopharmaceuticals market size, share, and trends analysis report – Industry overview and forecast to 2032. <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-radiopharmaceuticals-market>

в Руководстве ЕАЭС²⁷. Необходимо отметить, что этот подход полностью соответствует позиции зарубежных регуляторных органов, которые в качестве базового документа рассматривают руководство ICH M3R2²⁸, однако рекомендуют обязательно учитывать специфику РФЛП. В связи с отсутствием национальных руководств, посвященных доклинической разработке РФЛП, представляет интерес изучение международных подходов к проведению регистрационных ДКИ и экспертному рассмотрению полученных результатов.

В.В. Nelson и соавт. (2024) в научных рекомендациях по доклинической разработке тераностических РФЛП выделяют следующие этапы [19]:

- определение мишени (основные требования: высокая экспрессия в пораженных тканях и низкая – в здоровых);
- выбор и разработка таргетирующих векторов для доставки радионуклида (антитела, пептиды, нуклеиновые кислоты, малые молекулы, наночастицы и др.);
- выбор хелаторов для присоединения радионуклидов к векторам;
- выбор радионуклида (радионуклиды для визуализации и терапии обладают различными свойствами излучения, их выбирают в соответствии с химическими и физическими свойствами целевого вектора);
- синтез РФЛП;
- автоматизация и контроль качества;
- ДКИ тераностического препарата:
 - оценка специфичности связывания в культуре клеток (рекомендуется использовать несколько клеточных линий, в том числе для отрицательного контроля);
 - изучение активности *in vitro* (с определением полумаксимальной ингибирующей концентрации IC₅₀);
 - оценка цитотоксичности;
 - выбор подходящей модели для исследований *in vivo* для доклинической визуализации и изучения фармакокинетики (необходимо обосновать релевантность экспериментальных животных, способ и объем введения препарата, используемые препараты для анестезии, определить критерии включения и исключения животных из экспериментов и др.);

- при благоприятном биораспределении переходят к комбинированным исследованиям с визуализацией и терапией;
- при получении положительных результатов оценки доклинической визуализации и благоприятного биораспределения переходят к оценке терапевтической активности на животных с опухолями;
- дозиметрия;
- токсикологические исследования;
- подготовка к трансляции в клинические исследования.

После одобрения EMA препаратов Lutathera ([¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE), Pluvicto ([¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617) и их дополнительных диагностических средств визуализации Netspot ([⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE) и Locametz ([⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) таргетные РФЛП привлекают все большее внимание клиницистов и исследователей из-за их высокой эффективности, особенно у пациентов с рефрактерным и метастатическим раком, которые получают ограниченную пользу от химиотерапии или других методов лечения [20]. Российские специалисты подтверждают целесообразность наличия на рынке ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE с соответствующей диагностической парой [21]. В этой связи представлялось важным проанализировать сведения о результатах ДКИ, представленные в EMA при регистрации таргетных препаратов (в том числе составляющих тераностические пары), и оценить их соответствие требованиям, предъявляемым при регистрации РФЛП в ЕАЭС. РФЛП могут быть отнесены к оригинальным, воспроизведенным, биоаналогичным ЛП, а также к препаратам с хорошо изученным медицинским применением [22].

В таблицах 1–4 приведены краткие сведения об основных фармакокинетических и токсикологических показателях препарата SomaKit ТОС (который был рассмотрен как препарат с хорошо изученным медицинским применением) и трех оригинальных препаратов: Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide (терапевтический), Gozetotide (PSMA-11) (для получения диагностического препарата ⁶⁸Ga-PSMA-11) и ¹⁷⁷Lu vipivotide tetraxetan (терапевтический). Два последних препарата представляют тераностическую пару.

Правовой основой для рассмотрения всех РФЛП являлась Директива 2001/83/ЕС Евро-

²⁷ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

²⁸ ICH Topic M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95. EMA; 2008.

пейского парламента²⁹, которая определяет обращение лекарственных средств в государствах — членах Европейского союза и содержит стандарты подтверждения безопасности и эффективности, а также необходимости доказательства положительного баланса пользы и рисков при применении лекарственного препарата.

Препарат SomaKit TOC (международное непатентованное название edotreotide) был рассмотрен как препарат с хорошо изученным

медицинским применением (well-established medicinal use), поскольку заявитель продемонстрировал, что эдотреотид широко применяется в медицинских целях в течение как минимум 10 лет, обладает признанной эффективностью и приемлемым уровнем безопасности, прошло не менее 10 лет с момента его первого систематического и документально подтвержденного применения в качестве лекарственного средства в Европейском союзе, и он широко использовался в течение 10-летнего периода в Европе.

Таблица 1. Характеристика препарата SomaKit TOC

Table 1. Characteristics of SomaKit TOC

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	SomaKit TOC
Международное непатентованное наименование	Edotreotide (эдотреотид) — это «холодный» химический прекурсор, предназначенный для радиоактивной маркировки радионуклидом ⁶⁸ Ga с целью получения клинически значимого активного вещества [⁶⁸ Ga] edotreotide, используемого в качестве диагностического радиофармпрепарата для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)
Правовой основой для заявления является статья 10(а) Директивы 2001/83/ЕС, касающаяся заявлений для препаратов с хорошо изученным медицинским применением, подтвержденным научной литературой. Представленная заявка состоит из административной информации, полных данных о качестве, доклинических и клинических данных, основанных на информации из научной литературы, заменяющей доклинические и клинические исследования	
Показания к применению	Препарат предназначен для диагностического применения. После радиоактивного мечення раствором хлорида галлия (⁶⁸ Ga) активное вещество представляет собой пептид, состоящий из 8 аминокислот и ковалентно связанного хелатирующего агента (DOTA). Полученный раствор эдотреотида галлия (⁶⁸ Ga) показан для ПЭТ определения избыточной экспрессии рецепторов соматостатина у взрослых пациентов с дифференцированными гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, GEP-NET), для локализации первичных опухолей и их метастазов
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Представлены данные литературы о биораспределении эдотреотида у здоровых грызунов и на моделях опухолей с использованием как терапевтических, так и диагностических радионуклидов
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: представлены данные литературы — связывание <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> с тканями мишеней. Вторичная фармакодинамика: исследования не проводились. Фармакологическая безопасность: сведения не представлены. Фармакодинамические взаимодействия: сведения не представлены
Токсикологические исследования	Расширенное исследование токсичности при однократном внутривенном введении: данные литературы. Немеченый эдотреотид у здоровых крыс (2 мг/кг, максимально переносимая доза, эквивалентная 500 терапевтическим дозам); меченый эдотреотид у крыс с опухолью (0,010–0,014 мг/кг). Исследования токсичности при повторном введении эдотреотида не представлены. Генотоксичность: сведения не представлены. Канцерогенность: сведения не представлены. Репродуктивная токсичность: сведения не представлены. Токсикокинетические исследования: не проводились. Местная переносимость: данные литературы об исследовании ⁶⁸ Ga-эдотреотида на кроликах. Прочие исследования токсичности: данные литературы о доклинических исследованиях аналогичных прекурсоров и препаратов. Представлено обоснование безопасности нового вспомогательного вещества 1,10-phenanthroline Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлены расчеты по данным литературы для ⁶⁸ Ga-эдотреотида

Таблица составлена авторами по данным³⁰. Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³⁰. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

²⁹ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.

³⁰ SomaKit TOC. International non-proprietary name: edotreotide. Assessment report. EMA/734748/2016. EMA; 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/somakit-toc-epar-public-assessment-report_en.pdf

Таблица 2. Характеристика препарата LUTATHERA

Table 2. Characteristics of LUTATHERA

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	LUTATHERA
Международное непатентованное наименование	Lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide
Заявитель просил рассматривать радиофармацевтическое вещество Lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide в качестве нового активного вещества, поскольку оно является компонентом, ранее не разрешенным к применению в качестве лекарственного средства в Европейском союзе, а механизм соединения лиганда и радионуклида ранее не был одобрен в Европейском союзе	
Показания к применению	Лечение неоперабельных или метастатических прогрессирующих хорошо дифференцированных (G1 и G2) гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей с положительной реакцией на соматостатиновые рецепторы (GEP-NETs) у взрослых пациентов
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Фармакокинетические свойства октреотида были изучены в доклинических исследованиях на мышах и обезьянах cynomolgus после однократного внутривенного введения. ^{177}Lu -oxodotreotide: биораспределение у интактных крыс и крыс с опухолями; выведение. ^{177}Lu -oxodotreotide: связывание с белками плазмы, метаболизм. Анализ данных по биораспределению ^{177}Lu -DOTA пептидов и свободного ^{177}Lu
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: данные литературы и результаты собственных исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (на модели опухоли у крыс в дозах от 4 до 20 мКи/кг, 3 дозы с интервалом 30 сут) Вторичная фармакодинамика: сведения заявителем не представлены, эксперт ЕМА отмечает, что, учитывая известные мишени биологической активности аналогов соматостатина, проведение дополнительных исследований ^{177}Lu -oxodotreotide не требуется. Фармакологическая безопасность (GLP): изучено влияние «холодного» препарата ^{177}Lu -oxodotreotide после однократного внутривенного введения на ток hERG-каналов, артериальное давление, электрокардиограмму, частоту сердечных сокращений, температуру тела у собак, на дыхание у наркотизированных крыс. Фармакодинамические взаимодействия: сведения не представлены
Токсикологические исследования	Токсичность при однократном внутривенном введении «холодного» препарата ^{177}Lu -oxodotreotide крысам (до 20455 мкг/кг, максимально переносимая доза) и собакам (до 10000 мкг/кг, максимально переносимая доза). Токсичность при повторном внутривенном введении с исследованием токсикокинетики (GLP) «холодного» препарата ^{177}Lu -oxodotreotide каждые 2 нед.: крысам (до 20000 мкг/кг, в течение 42 сут, NOEL 1250 мкг/кг, соответствует 40 терапевтическим дозам) и собакам (до 3200 мкг/кг, в течение 43 сут). Генотоксичность (GLP) ^{177}Lu -oxodotreotide (тест Эймса, генные мутации в тесте мышиной лимфомы). Канцерогенность: сведения не представлены. Репродуктивная токсичность: сведения не представлены. Токсикокинетические исследования: проведены с использованием ^{177}Lu -oxodotreotide (при изучении общетоксического действия). Местная переносимость: сведения не представлены, при обсуждении результатов доклинических исследований не указано на наличие эффектов в месте введения препарата. Прочие исследования токсичности: сведения не представлены. Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлены результаты собственных исследований

Таблица составлена авторами по данным³¹. Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³¹. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

Для препарата SomaKit ТОС заявителем были предоставлены данные литературы об изучении фармакокинетики (биораспределения), первичной фармакодинамики, расширенном исследовании токсичности при однократном введении немеченого эдотреотида у интактных крыс и радиоактивного у крыс с опухолями, о риске для окружающей среды ^{68}Ga -эдотреотида, а так-

же обоснование безопасности нового вспомогательного вещества 1,10-phenanthroline.

Заявитель просил ЕМА рассматривать радиофармацевтическое вещество Lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide в качестве нового активного вещества, поскольку оно является компонентом, ранее не разрешенным к применению в качестве лекарственного средства в Европейском союзе,

³¹ LUTATHERA. International non-proprietary name: lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide. Assessment report. EMA/506460/2017. EMA; 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lutathera-epar-public-assessment-report_en.pdf

Таблица 3. Характеристика препарата Locametz

Table 3. Characteristics of Locametz

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	Locametz
Международное непатентованное наименование	Gozetotide (Гозетотид) Gozetotide (PSMA-11) — это «холодный» химический прекурсор, предназначенный для радиоактивной маркировки радионуклидом ^{68}Ga с целью получения клинически значимого активного вещества [^{68}Ga] гозетотид, используемого в качестве диагностического радиофармпрепарата для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)
Заявитель просил рассматривать активное вещество [^{68}Ga] гозетотид в качестве нового активного вещества, поскольку заявитель утверждает, что оно не входит в состав лекарственного средства, ранее разрешенного в Европейском союзе	
Показания к применению	Одобрением показанием к применению препарата Locametz после радиомаркировки ^{68}Ga является выявление очагов, позитивных на простат-специфический мембранный антиген (PSMA), с помощью ПЭТ у взрослых с раком предстательной железы в оговоренных клинических условиях
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Изучены фармакокинетические свойства (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) и фармакокинетические взаимодействия PSMA-11
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: данные литературы и результаты собственных исследований. Вторичная фармакодинамика: результаты собственных исследований связывания с 87 мишенями (рецепторы, ионные каналы, ферменты и транспортеры). Фармакологическая безопасность: изучено влияние PSMA-11 на ток hERG-каналов. Исследования влияния на центральную нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы <i>in vivo</i> проведены на крысах (до 0,75 мг/кг, внутривенно) и карликовых свиньях (до 0,29 мг/кг, внутривенно). Фармакодинамические взаимодействия: исследования не проводили, поскольку известна высокая специфичность и селективность гозетотида галлия к PSMA
Токсикологические исследования	Расширенное исследование токсичности при однократном внутривенном введении (GLP) немеченого PSMA-11 крысам в дозах 0,67 и 1,33 мг/кг. Исследования токсичности при повторном введении ^{68}Ga -PSMA-11 или прекурсора PSMA-11 не проводили. Генотоксичность: исследования не проводили. Канцерогенность: исследования ^{68}Ga -PSMA-11 и прекурсора PSMA-11 не проводили. Репродуктивная токсичность: исследования ^{68}Ga -PSMA-11 и прекурсора PSMA-11 не проводили. Токсикокинетические исследования: проведены с использованием PSMA-11. Местная переносимость: оценена при проведении расширенного исследования токсичности при однократном введении. Прочие исследования токсичности: SAR-анализ (structure–activity relationship) мутагенности PSMA-11 <i>in silico</i> . Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлены результаты собственных исследований

Таблица составлена авторами по данным³². Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³². See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

а механизм соединения лиганда и радионуклида ранее не был одобрен в Европейском союзе. Активные вещества [^{68}Ga] gozetotide и Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan были рассмотрены ЕМА в качестве новых активных веществ, поскольку заявители утверждали, что они не входят в состав лекарственных препаратов, ранее разрешенных в Европейском союзе.

Заявители представили ЕМА сведения о расширенном изучении токсичности при однократном введении как диагностического, так и терапевтических лекарственных средств. Были использованы «холодные» препараты, изучены прекурсоры. Токсичность при повторном введении изучена только для терапевтических

препаратов, содержащих стабильные изотопы. Местную переносимость диагностического и терапевтических препаратов оценивали при изучении общетоксического действия, что полностью соответствует рекомендациям руководства ICH M3R2. Заявители предоставили в регуляторный орган сведения о результатах токсико-кинетических исследований, проведенных при изучении общетоксического действия. Исследования генотоксичности (с использованием 1–2 тестов) были проведены как для диагностического, так и для терапевтических препаратов. Поскольку изучение канцерогенности и репродуктивной токсичности нецелесообразно для препаратов данной фармакотерапевтической группы, эти

³² Locametz. International non-proprietary name: gozetotide. Assessment report. EMA/CHMP/954737/2022. EMA; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/locametz-epar-public-assessment-report_en.pdf

Таблица 4. Характеристика препарата Pluvicto

Table 4. Characteristics of Pluvicto

Характеристика <i>Characteristics</i>	Описание <i>Description</i>
Торговое наименование	Pluvicto
Международное непатентованное наименование	Lutetium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tetraxetan
Заявитель просил рассматривать активное вещество Lutetium (¹⁷⁷ Lu) vipivotide tetraxetan в качестве нового активного вещества, поскольку заявитель утверждает, что оно не входит в состав лекарственного средства, ранее разрешенного в Европейском союзе	
Показания к применению	Pluvicto показан для лечения взрослых пациентов с положительным по отношению к простат-специфическому мембранному антигену (PSMA) метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (mCRPC), которые получали ингибиторы андрогенных рецепторов (AR) и химиотерапию на основе таксана
Доклинические (неклинические) аспекты	
Фармакокинетика	Изучены фармакокинетические свойства (всасывание, распределение, метаболизм, выведение), биораспределение и фармакокинетическое взаимодействие «холодного» препарата ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 и прекурсора PSMA-617, Связывание активного препарата ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 с клетками опухоли у мышей
Фармакологические исследования	Первичная фармакодинамика: результаты собственных исследований <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Вторичная фармакодинамика: результаты собственных исследований связывания ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 с 87 мишенями (рецепторы, ионные каналы, ферменты и транспортеры). Фармакологическая безопасность: изучено влияние «холодного» препарата и прекурсора ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617/PSMA-617 на ток hERG-каналов. Исследования <i>in vivo</i> проведены на крысах и карликовых свиньях (влияние на центральную нервную, сердечно-сосудистую и дыхательную системы). Фармакодинамические взаимодействия: исследования не проводили, Lutetium vipivotide tetraxetan связывается с PSMA, который специфически экспрессируется при раке предстательной железы
Токсикологические исследования	Проведены расширенные исследования при однократном внутривенном введении нерадиоактивной смеси «холодного» препарата ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 и прекурсора PSMA-617 крысам (до 4 мг/кг, максимально переносимая доза, эквивалентная 150 терапевтическим дозам) и карликовым свиньям (до 1,8 мг/кг, максимально переносимая доза, эквивалентна 400 терапевтическим дозам). Исследования токсичности при повторном внутривенном введении немеченого PSMA-617 проведены на крысах (4 введения 1 раз/нед. в дозах от 0,04 до 0,4 мг/кг, NOAEL, превышает эквивалентную терапевтическую дозу человека, 275 мкг, в 15 раз). Генотоксичность: изучен немеченый PSMA-617 в тесте Эймса. Канцерогенность: исследования ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 или немеченого прекурсора PSMA-617 не проводили. Репродуктивная токсичность: исследования ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617, ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 или немеченого прекурсора PSMA-617 не проводили. Токсикокинетические исследования: проведены на крысах и карликовых свиньях с использованием нерадиоактивного ¹⁷⁵ Lu-PSMA-617 и немаркированного PSMA-617. Местная переносимость: оценена при проведении расширенного исследования токсичности при однократном введении и при изучении токсичности при повторном введении. Экотоксичность / риск для окружающей среды: представлено обоснование нецелесообразности изучения

Таблица составлена авторами по данным³³. Перевод опубликован на сайте журнала / The table is adapted by the authors from³³. See the English version at the journal website. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tab1>

исследования не проводили для всех рассмотренных препаратов.³³

В регистрационном досье препарата Lutetium (¹⁷⁷Lu) oxodotreotide представлены результаты исследования экотоксичности / риска для окружающей среды, для препарата Gozetotide (PSMA-11) помимо того проведен SAR-анализ (structure–activity relationship) му-

тагенности. В регистрационное досье оригинального препарата Lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan включено обоснование нецелесообразности проведения такого исследования.

Анализ экспертных отчетов EMA показал следующее.

1. Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических)

³³ Pluvicto. International non-proprietary name: Lutetium (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan. Assessment report. EMA/871459/2022. EMA; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pluvicto-epar-public-assessment-report_en.pdf

исследований ЕАЭС, согласно приложению № 6 Правил регистрации и экспертизы ЕАЭС³⁴, в целом соответствует общему формату отчета европейских экспертов.

2. Объем фармакологических исследований РФЛП в Европейском союзе и ЕАЭС в части оценки фармакодинамики в целом соответствует объему исследований, которые проводят для препаратов, не обладающих радиоактивностью. Отличием является то, что при изучении РФЛП используют препараты, содержащие как целевой радиоактивный, так и стабильный изотоп. Препараты с целевым изотопом используют при экспериментальной оценке первичной фармакодинамики (функциональной пригодности, которая определяет возможность использования препарата с конкретной радиодиагностической или терапевтической целью [1]) и биораспределения. Для изучения вторичной фармакодинамики (нецелевого связывания), фармакологической безопасности (влияния на функцию жизненно важных систем организма, прежде всего сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной), процессов поглощения, распределения, метаболизма и выведения в фармакокинетических исследованиях используют «холодные» препараты, содержащие стабильные изотопы. Для оценки токсичности при однократном введении как диагностического, так и терапевтических препаратов были проведены расширенные исследования токсичности.

Необходимо пояснить, что, согласно разъяснениям ЕМА³⁵, расширенное исследование токсичности при однократном введении (термин, используемый в руководстве ICH M3R2 и, соответственно, в решении Коллегии ЕЭК № 202³⁶) проводится для получения гематологических, биохимических и гистопатологических дан-

ных после однократного введения препарата с дополнительной оценкой через две недели для выявления отсроченных токсических эффектов и их обратимости. Информация, полученная в расширенном исследовании, более информативна по сравнению с результатами стандартных исследований токсичности при однократном введении.

Специфической особенностью РФЛП является радиоактивность, которая определяет биологический эффект и одновременно риск нежелательного воздействия на человека (пациента и персонал, проводящий исследования). Поэтому при применении РФЛП необходимо гарантировать радиационную безопасность. В Российской Федерации радиационная безопасность для персонала, населения и окружающей среды считается обеспеченной, если соблюдены принципы нормирования, обоснования, оптимизации и выполнены требования радиационной защиты³⁷, при этом также учитываются рекомендации Международной комиссии по радиологической защите³⁸ и МАГАТЭ³⁹ [13]. Необходимость проведения дозиметрии принципиально отличает доклиническую разработку РФЛП от прочих лекарственных средств.

Ранее был выполнен ретроспективный анализ 6 протоколов клинических исследований РФЛП с целью систематизации запросов экспертной организации [23]. В продолжение этой темы в рамках текущего исследования авторы провели ретроспективный анализ результатов ДКИ безопасности для этих 6 препаратов на основании брошюры исследователя. Требования к оформлению и содержанию брошюры исследователя установлены Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС⁴⁰.

Для двух препаратов представленные результаты позволили судить о возможности

³⁴ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

³⁵ Questions and answers on the withdrawal of the "Note for guidance on single dose toxicity". EMA/CHMP/SWP/81714/2010. EMA; 2010.

³⁶ Решение Коллегии ЕЭК от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов».

³⁷ Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ «О радиационной безопасности населения».

Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».

Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09 Нормы радиационной безопасности НРБ-99/2009.

Санитарные правила и нормативы СП 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ 99/2010).

³⁸ Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103, Ann. ICRP 37 (2–4). ICRP; 2007a.

Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: A Compendium of current information related to frequently used substances. ICRP Publication 128, Ann. ICRP 44 (25). ICRP; 2015a.

³⁹ Applying radiation safety standards in nuclear medicine. Safety Reports Series No. 40. IAEA; 2005.

⁴⁰ Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

проведения клинического исследования без запроса дополнительной информации о результатах ДКИ. Для остальных препаратов запросы были связаны: 1) с ограниченными патогистологическими данными при изучении общетоксического действия; 2) с несоответствием доз, изученных в эксперименте на животных, терапевтической дозе для человека; 3) с отсутствием сведений об изучении токсичности при повторном введении для оригинального препарата. Во всех случаях было рекомендовано предоставить дополнительное/расширенное обоснование безопасности участников клинического исследования. Еще один запрос был инициирован непредоставлением разработчиком информации (данных литературы) о таргетном лиганде.

В завершении краткого анализа результатов ДКИ оригинальных российских препаратов, которые были рассмотрены в связи с проведением клинических исследований, необходимо отметить следующий важный момент. В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС⁴¹ регистрации не подлежат РФЛП, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными органами государств-членов. Однако если такой препарат планируется использовать в клиническом исследовании (например, в составе тераностической пары), для получения разрешения на его проведение необходимо в брошюре исследователя предоставить информацию о результатах ДКИ также РФЛП, изготовленного в медицинской организации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К ДКИ РФЛП применимы общие принципы проведения ДКИ с обязательным учетом особого

свойства таких препаратов — радиоактивности. В Российской Федерации и ЕАЭС в настоящее время отсутствуют специальные руководства по проведению ДКИ РФЛП. Анализ нормативных и методических документов, принятых в ЕАЭС и за рубежом, показал, что, несмотря на расхождения по отдельным вопросам, имеется принципиальное сходство подходов к проведению ДКИ эффективности и безопасности РФЛП и экспертной оценке их результатов.

При проведении экспертизы таргетных РФЛП оценке подлежат данные первичной и вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности, общетоксического действия, результаты изучения токсикокинетики, местной переносимости, экотоксичности. Препараты с целевым изотопом используют при экспериментальной оценке первичной фармакодинамики и биораспределения. При проведении токсикологического эксперимента допустимо использовать «холодные» препараты, также необходимы сведения об исследованиях таргетных лигандов.

Создание единого универсального нормативного документа для всех групп РФЛП, которые могут иметь разный состав радионуклидов, средств доставки, диагностическую и/или терапевтическую направленность, представляется весьма проблематичным и нерациональным. Более целесообразным может стать составление методических рекомендаций по отдельным группам РФЛП на базе актуализации накопленных научных данных по разработке новых препаратов. Учитывая интенсивное развитие медицинских технологий, при создании новых РФЛП может потребоваться использование нестандартных альтернативных подходов и методов ДКИ.

Литература / References

1. Клементьева ОЕ, Смирнова АВ, Кульбачевская НЮ и др. Доклинические исследования радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ зарубежной и отечественной практики нормативного регулирования (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):251–64. Klementyeva OE, Smirnova AV, Kulbachevskaya NYu, et al. Non-clinical studies of radiopharmaceuticals: analysis of national and international regulatory practice (Review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):251–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-251-264>
2. Воронцова МС, Кармакова ТА, Панкратов АА, Каприн АД. Современные тенденции развития таргетной радионуклидной терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2021;66(6):63–70. Vorontsova MS, Karmakova TA, Pankratov AA, Kaprin AD. Current
3. Зырянов СК, Затолочина КЭ. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ. *Качественная клиническая практика*. 2018;(2):51–7. Zyryanov SK, Zatolochina KE. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Good Clinical Practice*. 2018;(2):51–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10044>
4. Безбородова ОА, Панкратов АА, Немцова ЕР и др. Противоопухолевые лекарственные препараты: планирование доклинических исследований по оценке эффективности и безопасности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского*

trends in targeted radionuclide therapy development. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2021;66(6):63–70 (In Russ.).

<https://doi.org/10.12737/1024-6177-2021-66-6-63-70>

⁴¹ Федеральный закон от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

- применения. 2020;10(2):96–110.
Bezborodova OA, Pankratov AA, Nemtsova ER, et al. Anti-tumour drugs: Planning preclinical efficacy and safety studies. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):96–110 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-96-110>
5. Ковальчук МВ, Деев СМ, Сергунова КА. Таргетная ядерная медицина. Достижения, проблемы и перспективы. *Российские нанотехнологии*. 2023;18(4):436–55.
Kovalchuk MV, Deev SM, Sergunova KA. Targeted nuclear medicine. Achievements, problems and prospects. *Russian Nanotechnologies*. 2023;18(4):436–55 (In Russ.).
<https://doi.org/10.56304/S1992722323040088>
 6. Лунев АС, Петросова КА, Терновская КЭ и др. Анализ действующих норм и правил проведения доклинических исследований радиофармацевтических препаратов. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(1):81–90.
Lunev AS, Petrosova KA, Ternovskaya KE, et al. Analysis of current rules and regulations for preclinical studies of radiopharmaceuticals. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(1):81–90 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-1-81-90>
 7. Завалева ЕВ, Завалев ВИ, Андрузская АГ, Зябкин ИВ. Вопросы нормативно-правового регулирования проведения доклинических (неклинических) исследований: достижения, проблемы и перспективы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024;(3):90–5.
Zavaleva EV, Zavalev VI, Andruszkaya AG, Zybkin IV. Issues of regulatory regulation of preclinical (non-clinical) studies: Achievements, problems and prospects. *Kremlin Medicine Journal*. 2024;(3):90–5 (In Russ.).
<https://doi.org/10.48612/cgma/23m1-3xax-nahf>
 8. Пономарева ДВ. Правовой режим обращения высокотехнологичных лекарственных препаратов: опыт межгосударственных интеграционных объединений. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46.
Ponomareva D.V. Legal regime for circulation of high-tech medicinal products: Experience of interstate integration associations. *Lex Genetica*. 2025;4(2):28–46 (In Russ.).
<https://doi.org/10.17803/lexgen-2025-4-2-28-46>
 9. Korde A, Mikolajczak R, Kolenc P, et al. Practical considerations for navigating the regulatory landscape of non-clinical studies for clinical translation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2022;7(1):18.
<https://doi.org/10.1186/s41181-022-00168-x>
 10. Философов ДВ, Баймуханова АЕ, Куракина ЕС и др. Радиохимические исследования в области радиофармацевтической ядерной медицины в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ. *Физика элементарных частиц и атомного ядра*. 2023;54(4):377–450.
Filosofov DV, Baïmukhanova AE, Kurakina ES, et al. Radiochemistry for radiopharmaceutical nuclear medicine at the Laboratory of nuclear problems of JINR. *Physics of Elementary Particles and Atomic Nuclei*. 2023;54(4):377–450 (In Russ.). EDN: YITIYA
 11. Nelson BJB, Krol V, Bansal A, et al. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2024;14(17):6446–70.
<https://doi.org/10.7150/thno.100339>
 12. Косенко ВВ, Трапкова АА, Калмыков СН. Регулирование обращения радиофармацевтических препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(4):379–88.
Kosenko VV, Trapkova AA, Kalmykov SN. Regulation of radiopharmaceutical products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(4):379–88 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-379-388>
 13. Кодина ГЕ, Малышева АО. Основные проблемы обеспечения качества радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):216–30.
Kodina GE, Malysheva AO. The main issues of quality assurance of radiopharmaceuticals. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):216–30 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-216-230>
 14. Schwarz SW, Decristoforo C, Goodbody AE, et al. Harmonization of United States, European Union and Canadian first-in-human regulatory requirements for radiopharmaceuticals – is this possible? *J Nucl Med*. 2018;jnumed.118.209460.
<https://doi.org/2967/jnumed.118.209460>
 15. Schwarz SW, Decristoforo C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4(1):10.
<https://doi.org/10.1186/s41181-019-0059-2>
 16. Perera M, Morris MJ. From concept to regulatory drug approval: Lessons for theranostics. *J Nucl Med*. 2022;63(12):1793–801.
<https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263301>
 17. Korde A, Mikolajczak R, Kolenc P, et al. Practical considerations for navigating the regulatory landscape of non-clinical studies for clinical translation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2022;7(1):18.
<https://doi.org/10.1186/s41181-022-00168-x>
 18. Decristoforo C, Neels O, Patt M. Emerging radionuclides in a regulatory framework for medicinal products – How do they Fit? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:678452.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.678452>
 19. Nelson BJB, Krol V, Bansal A, et al. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2024;14(17):6446–70.
<https://doi.org/10.7150/thno.100339>
 20. Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):1.
<https://doi.org/10.1038/s41392-024-02041-6>
 21. Антоных АВ, Кожухар ЮВ, Иванова ТМ, Синолиц АВ. Обзор и перспективы применения в России препаратов ¹³¹I-МИБГ (Azedra) и ¹⁷⁷Lu-dotatate (Lutathera) и их диагностических пар для визуализации и терапии нейроэндокринных опухолей. В кн.: *Сборник тезисов II Всероссийского конгресса с международным участием «ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА – 2023»*. СПб: ФГБУ РНЦРХТ им. А.М. Гранова Минздрава России; 2023. С. 19–20.
Antonyuk AV, Kozhukhar YuV, Ivanova TM, Sinolits AV. Review and prospects of use in Russia of ¹³¹I-MIBG (Azedra) and ¹⁷⁷Lu-dotatate (Lutathera) drugs and their diagnostic pairs for visualization and therapy of neuroendocrine tumors. In: *Collection of abstracts of the II All-Russian Congress with international participation "NUCLEAR MEDICINE – 2023"*. St. Petersburg: Granov RRCRST; 2023. P. 19–20 (In Russ.).
 22. Горячев ДВ, Лысикова ИВ, Черная АА, Бешлиева ЕД. Рекомендации по формированию досье при регистрации радиофармацевтических лекарственных препаратов по процедурам ЕАЭС. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(4):451–60.
Goryachev DV, Lysikova IV, Chernaya AA, Beshlieva ED. Developing marketing authorisation dossier of a radiopharmaceutical: the EAEU procedure. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(4):451–60 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-4-451-460>
 23. Горячев ДВ, Лысикова ИВ, Черная АА, Кушнир ДД. Планирование клинических исследований радиофармацевтических лекарственных препаратов: анализ международных рекомендаций и экспертного опыта. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):105–20.
Goryachev DV, Lysikova IV, Chernaya AA, Kushnir DD. Planning a clinical development programme for radiopharmaceuticals: An analysis of international guidelines and expertise. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):105–20 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-1-105-120>

Дополнительная информация. Перевод таблиц 1–4 размещен на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

Additional information. Table 1–4 translations are published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-13-3-247-262-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад распределен следующим образом: Г.Н. Енгальчева — концепция работы, анализ и систематизация данных литературы, написание текста рукописи; Р.Д. Сюбаев — критический пересмотр содержания, переработка, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.В. Куликова — систематизация данных регуляторных документов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Galina N. Engalycheva conceptualised the study, analysed and systematised literature data, and drafted the manuscript. Rashid D. Syubaev critically revised the content, edited the manuscript, and approved the final version for publication. Anna V. Kulikova systematised regulations.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Енгальчева Галина Нинелевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Сюбаев Рашид Даутович, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Куликова Анна Владимировна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3790-6619>

Поступила 30.06.2025

После доработки 22.07.2025

Принята к печати 11.09.2025

Galina N. Engalycheva, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5121-0858>

Rashid D. Syubaev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6729-2349>

Anna V. Kulikova

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3790-6619>

Received 30 June 2025

Revised 22 July 2025

Accepted 11 September 2025