

# Регуляторные аспекты доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов

А.А. Таубэ

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский б-р, д.8, стр.2,

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Таубэ Александра Альбертовна – ведущий научный сотрудник Центра планирования и координации НИР ФГБУ НЦЭСМП Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (911) 714-33-23. E-mail: [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0001-5594-4859

## РЕЗЮМЕ

С 2014 г. в РФ регистрационное досье подается в форме ОТД в соответствии с требованиями ICH. Признание неклинических и клинических исследований (КИ), проведенных по единому принятому стандарту в других странах, приводит к значительному сокращению времени вывода нового лекарственного препарата на рынок. Были проведены сравнительные исследования регуляторных требований к подаче в составе регистрационного досье результатов доклинических исследований (ДКИ) и КИ лекарственных препаратов в США, ЕС и РФ. Выявлены основные отличия в терминах, требованиях к подготовке и оформлению документов результатов неклинических и КИ в регуляторные органы США, ЕС, РФ для маркетинговой авторизации или регистрации. Сравнительный анализ требований к оформлению и подаче документов в составе регистрационного досье показал, что в настоящий момент основные нормы, регулирующие неклинические и КИ в России гармонизированы с мировой практикой. Основной сложностью является отсутствие мирового признания результатов исследований, проведенных в России. Это связано с тем, что отечественные лаборатории не аккредитованы на соответствие международным требованиям.

Гармонизация требований к КИ является самой трудоемкой работой. Международные организации WHO и ICH создают нормативно-правовую базу для функционирования единого пространства для неклинических и КИ.

**Ключевые слова:** государственная регистрация лекарственных препаратов, общий технический документ, CTD, GLP, GCP, доклинические исследования, клинические исследования.

**Для цитирования:** Таубэ А.А. Регуляторные аспекты доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов. Фармация, 2020; 69 (6): 38–45. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-07>

## REGULATORY ASPECTS OF PRECLINICAL AND CLINICAL TRIALS OF DRUGS

A.A. Taube

*Saint Federal state budgetary institution «Scientific center expertise of medical devices» of the Ministry health care of the Russian Federation, Petrovsky b-R, 8, p.2, Moscow, 127051, Russian Federation*

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Taube Aleksandra Al'bertovna – FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, PhD. Tel.: +7 (911) 714-33-23. E-mail: [aleksandra.taube@pharminnotech.com](mailto:aleksandra.taube@pharminnotech.com). ORCID: 0000-0001-5594-4859

## SUMMARY

Since 2014, the registration dossier in the Russian Federation has been submitted as a general technical document in accordance with the ICH requirements. The recognition of nonclinical and clinical trials conducted according to a single accepted standard in other countries leads to a considerable reduction in the time to market for a new drug. There have been comparative studies of the regulatory requirements for submitting the results of preclinical and clinical trials of drugs to the registration dossier in the United States (US), the European Union (EU), and the Russian Federation (RF). Main differences have been found in terms, requirements for the preparation and execution of documents of the results of nonclinical and clinical trials to the regulatory authorities in the USA, EU, and RF for marketing authorization or registration. A comparative analysis of the requirements for the registration and submission of documents as part of the registration dossier has shown that at the moment the main norms that govern non-clinical and clinical trials in Russia are harmonized with world practice. The main difficulty is the lack of worldwide recognition of the results of studies conducted in Russia. This is due to the fact that Russian laboratories are not accredited for compliance with international requirements.

Harmonizing clinical research requirements is the most labor-intensive work. The international organizations WHO and ICH create a regulatory framework for the functioning of a single space for nonclinical and clinical trials.

**Key words:** state registration of medicines; general technical document; CTD, GLP, GCP, preclinical trials, clinical trials.

**For reference:** Taube A.A. Regulatory aspects of preclinical and clinical trials of drugs. *Farmatsiya*, 2020; 69 (6): 38–45. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-06-07>

### Введение

Гармонизация регуляторных требований, предъявляемых к стандартным процедурам, помогает достичь сразу нескольких целей, в числе которых – ускорение всеобщего доступа граждан к эффективным и безопасным лекарственным препаратам (ЛП) так называемой прорывной терапии, а также сокращение расходов каждой из стран на регуляторные процедуры и доказательную базу. Признание испытаний, проведенных по единому принятому стандарту в других странах, приводит к значительному сокращению времени вывода нового ЛП на рынок и позволяет создать единую систему фармаконадзора за выявлением, сбором и анализом нежелательных реакций на ЛП во всех странах мира, в которых данный ЛП используется. Таким образом, достигаются как личная, так и общественная польза, как экономические, так и социальные выгоды.

В основе современной концепции системы контроля качества лежит принцип контроля качества ЛП на всех этапах жизненного цикла, а не контроль конечного продукта, как это было ранее. Все надлежащие практики вписываются в общую систему менеджмента качества (СМК) предприятия и являются процессно-ориентированными подходами к контролю и обеспечению качества. Одним из всемирно признанных стандартов является ISO 9001. Одна из наиболее широко применяемых в мире СМК – ISO 9001:2015. Данный стандарт управления качеством требует от организаций выявления и определения всех организационных процессов для улучшения качества посредством прозрачности, документации и системных подходов к улучшению.

В настоящий момент в странах принявших стандарт Международного Совета по гармонизации технических требований (ICH), регистрационное досье в форме CTD (Common Technical Document) является основным документом на ЛП. В России в соответствии с ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» (2010) регистрационное досье носит название общего технического документа (ОТД). Регистрационное досье формируется и подается на экспертизу регуляторному органу при государственной регистрации (marketing authorisation) ЛП, в него

вносится вся известная информация, которая обновляется по мере необходимости привнесения различных изменений, в том числе в производственный процесс, административные или при получении новых сведений в результате деятельности фармаконадзора. ОТД (CTD) формат в соответствии с требованиями ICH [1] состоит из 5 модулей. Первый модуль содержит информацию административного характера и может различаться при регистрации в разных странах и не является частью ОТД. Модули 2, 3, 4 и 5 гармонизированы и одинаковы для всех стран, принявших стандарт ICH. Модуль 2 содержит краткое резюме информации из последующих модулей, а именно модуль 3 – информация по качеству (фармацевтическая разработка), модуль 4 – безопасности (доклинические (неклинические) исследования – ДКИ), модуль 5 – эффективности (клинические исследования – КИ). Также обязательны сведения о функционировании системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения. Создание ОТД является результатом стремления регуляторных органов по гармонизации требований, предъявляемым к экспертизе качества и безопасности лекарственных средств с целью рационализации регуляторного надзора за фармацевтической отраслью. Требования к производству лекарственных средств (Модуль 3 CTD) в большой мере гармонизированы и унифицированы. Например, подписано соглашение о взаимном признании результатов инспекций производств на соответствие требованиям надлежащей производственной практики (GMP) между США и ЕС [2]. Также регуляторный орган США FDA направляет усилия по модернизации своих программ инспекций производства. Управление по регулированию и надзору FDA (ORA) продвигает проект нового протокола инспекций (NIPP). Новая унифицированная форма протокола инспекций позволит сделать отчет по проведению инспекции фармацевтического производства более информативным и доступным для всех регуляторов.

Иначе обстоит дело с регулированием представления документов результатов ДИ и КИ (Модули 4 и 5). ДКИ и КИ являются ключевыми этапами для вывода на рынок нового ЛП. К примеру, по данным Grand View Research, Inc. (США) [3] в

настоящее время на доклиническую и клиническую разработку продуктов онкологической терапии тратится более 38,0 млрд долларов США. Кроме того, цифровизация и внедрение новых технологий в биомедицинских исследованиях позволяет стандартизировать организацию исследований, а следовательно легче контролировать и получать более предсказуемые результаты, стимулирует спонсоров больше вкладывать в разработку новых ЛП.

Регуляторами ведущих стран мира разработано и выпущено большое количество руководств, помогающих разработчикам лекарственных средств исполнять требования нормативных документов [4–6]. В различных руководствах описаны требования к планированию, структуре, содержанию, оформлению результатов ДКИ и КИ. Примером стремления к гармонизации технических требований к лекарственным средствам является создание ICH, которой разработаны различные стандарты и нормативные требования, такие как надлежащие практики. В 2009 г. между EMA и FDA было заключено соглашение EMEA FDA GCP Initiative, [7] целью которого является проведение исследований в США, ЕС в других регионах мира в соответствии с надлежащей клинической практикой (GCP), этическими принципами и утвержденным протоколом/планом исследования. Достигнуть целей предложено путем регулярных встреч, консультаций.

Задачей настоящего исследования явилось изучение различий в регуляторных требованиях к подаче в составе регистрационного досье результатов ДКИ и КИ ЛП.

**Доклинические исследования.** Ярким примером гармонизации требований к качеству, эффективности и безопасности ЛП является создание организации экономического сотрудничества и развития – ОЭСР (OECD – Organisation for Economic Cooperation and Development). В настоящий момент в нее входит порядка 36 стран – страны ЕС, Австралия, США, Канада, Япония, Турция, Чили, Новая Зеландия. Несмотря на то, что область деятельности организации носит широкий характер, ею принят документ Guide 1:1998\* «Принципы надлежащей лабораторной практики» (OECD principles of Good Laboratory Practice). Стандарт используется странами-членами ОЭСР при проведении ДКИ. Результаты исследований, проведенных в соответствии с данным стандартом, принимаются во всех остальных странах ОЭСР.

Помимо стандарта ОЭСР в США надлежащая лабораторная практика (GLP) регламентируется в своде федеральных постановлений США (CFR) 21 CFR часть 58. Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies (Надлежащая лабораторная практика для неклинических лабораторных испытаний).

Несмотря на то, что в России приняты правила надлежащей лабораторной практики (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики») существуют некоторые различия с международными требованиями к проведению ДКИ (табл. 1).

В настоящий момент в РФ действует межгосударственный стандарт ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (ОСТ ISO/IEC 17025-2019. Межгосударственный стандарт. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий) в качестве национального, который идентичен международному документу OECD. Оба документа призваны обеспечить регулирование требований к персоналу, документам, ресурсам, помещениям, оборудованию, материалам, методологии, а также к архивированию документации. Также в РФ переведены и действуют международные стандарты, подготовленные Комитетом по оценке соответствия (CASCO) Международной организации по стандартизации (ISO), например ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 (Межгосударственный стандарт. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий).

Сравнительный анализ (см. табл. 1) отмечает незначительные различия в ряде определений, порядке ведения испытаний и оформления документации. Вполне вероятно, что большинство отличий в определениях связано с различными аспектами перевода. Например, термины «необработанные (исходные) данные» в России называются первичными данными; термин «тестируемый образец» более корректно переводится на русский язык как «исследуемый препарат». Сам термин «доклинические исследования» традиционный в России, дословно переводится с английского как «неклинические исследования» и в настоящее время оба термина являются синонимичными. Требования ОЭСР не считают принципиальным порядок процесса согласования между Спонсором и ИЦ, поэтому оставляют этот момент на национальные законодательства. Тот же принцип перенесен в российские правила. В США процедура уточняется, сначала протокол

Таблица 1

**Особенности оформления доклинических испытаний в РФ и за рубежом**

Table 1

**Features of executing preclinical trials in the Russian Federation and foreign countries**

п/п	США	ЕС	РФ
Определения	«Протокол исследования», «Научные сотрудники» необработанные (исходные данные (rawdata), «Тестируемый объект»	«План исследования», «Главный исследователь» «Ответственный исследователь», необработанные (исходные данные (rawdata), «Тестируемый образец» (testitem)	«План исследования», «Главный исследователь» «Ответственный исследователь», «Первичные данные исследования», «Исследуемый препарат»
Согласование Плана исследования между спонсором и исследовательским центром (ИЦ)	Спонсор утверждает, Руководитель исследования (ИЦ) подписывает	Национальный регулятор определяет процедуру согласования	Порядок согласования не регламентируется
Количество руководителей исследования	1 для каждого исследования	1 в каждый момент, можно поменять	
Аккредитация	Обязательна	Обязательна	Необязательна
Архивирование результатов	Не менее 2 лет с даты завершения исследования, если использовалось для обоснования заявки на исследования или сбыт. 5 лет с подачи в составе заявки (IND) на исследование или сбыт	По национальным законодательствам: Германия – 15 лет, Швейцария – 10 лет	Не регламентировано. Срок хранения устанавливается Спонсором
Специфические регуляторные требования	В отношении операционных процедур по установке и обслуживанию оборудования	Дает основные рекомендации для национальных требований, менее детализированные руководства, чем в США	Несут рекомендательный характер
Инспектирование	Обязательно инспекции регулятора на соответствие GLP		Нет
Использование животных	Часто используются грызуны, среди крупных животных – нечеловекообразные приматы и собаки. Используются SPF-животные	Как правило, используются грызуны и кролики. Крупные животные используются крайне редко. SPF-животные практически не используются	

исследования утверждает спонсор, далее подписывает руководитель исследования. Стандарт США (CFR) 21 CFR ч. 58. «Надлежащая лабораторная практика для неклинических лабораторных испытаний» не распространяется на полевые испытания на животных, в то время как ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» распространяется на полевые испытания.

Аккредитация лабораторий в РФ проводится Федеральной службой по аккредитации России (Росаккредитация, <https://fsa.gov.ru>), но в отличие от стран ОЭСР не является обязательной. Также добровольной является сертификация лаборато-

рий на соответствие правил ГОСТ 33044-2014, которая осуществляется органом по сертификации, аккредитованным Росаккредитацией [8].

Помимо основного документа по GLP регуляторными органами выпускаются многочисленные руководства для неклинических испытаний различных групп препаратов. Особенности проведения испытаний на токсичность определяются отдельно выпускаемыми руководствами национальных регуляторов. На сайте FDA публикуются руководства для спонсоров для подготовки протоколов исследований по различным группам лекарственных средств. В Руководствах содержится информация о необходимом объеме результатов

неклинических исследований для получения разрешения КИ на человеке. Все руководства до их введения публикуются на официальном сайте FDA для обсуждения и внесения поправок. Например, в ЕС согласно директиве №1394/2007, для ЛП для прорывной терапии часть ДКИ можно заменить КИ [4, 9]. В РФ такая возможность законодательно не предусмотрена.

*Клинические исследования* носят глобальный характер и проводятся на всех континентах земного шара. По данным *Grand View Research, Inc., USA* [3], мировой рынок КИ в 2018 г. оценивался в 44,2 млрд долларов, и по прогнозам, планируется увеличение его роста. Это связано с выходом значительного количества оригинальных ЛП из-под патентной защиты и необходимостью инвестиций в разработку новых ЛП. По данным *Industry Journals, Annual Reports, Investor Presentations, Primary Interviews, Grand View Research* в период до 2026 г. Планируется наибольший рост КИ фазы 2. В июне 2015 г. французская биотехнологическая компания представила компании *Venn Life Sciences* контракт на сумму 1,09 млн долларов США. Контракт был заключен на привлечение пациентов для проекта по Т-клеточному лейкозу в КИ I и II фазы, поэтому сближение требований и принятие результатов КИ представляется наиболее важным.

Общим руководством для проведения КИ для стран-участниц ИСН является гармонизированное трехстороннее руководство ИСН (блок E). В ЕС также действуют директивы 2001/20/ЕС, хотя формально вступил в силу Регламент №536/2014 Европейского парламента (сроки начала его действия переносятся) и №1394/2007 [10–12]. В США надлежащая клиническая практика регулируется федеральным постановлением США CFR 21 ч. 312. Положения, изложенные в нем, соответствуют рекомендациям ИСН. Кроме того публикуются различные предписания, обязательные к исполнению, и методические рекомендации, отражающие видение регулятора каким образом можно выполнить обязательные требования. В США принята широкая практика обсуждения проектов документов с научным сообществом и профессиональными исполнителями, а также публикация подробных экономических последствий принимаемых регуляторных решений.

Также как и в требованиях к ДКИ принципы, методы, цели, задачи, а также последовательность и форма подачи информации о результатах КИ в регистрационном досье на ЛП строго регламентирована. Однако существует разница в тре-

бованиях к подходам к оформлению, документированию и особенностях экспертизы результатов КИ регулятором (табл. 2). Важной особенностью проведения КИ в США является необязательный характер страхования субъектов КИ. В целом подход к содержанию информированного согласия для пациентов в США гармонизирован с требованиями ИСН, идентичен требованиям в ЕС и РФ. Но даже Регламент № 536/2014 Европейского парламента предполагает национальный характер требований к информированному согласию документа. Таким образом, полная идентичность информированного согласия для участников КИ не предусматривается, нормируются только этические принципы.

В РФ и США разрешение на проведение КИ выдает национальный регулятор. Другая ситуация в ЕС, поскольку в ЕС возможна авторизация нового ЛП как по национальному законодательству, так и по европейскому, то в случае авторизации ЛП по национальному законодательству разрешение на КИ выдает национальный регулятор. В случае если действует законодательство ЕС и авторизация проходит сразу на все территории ЕС, то разрешение на проведение КИ выдает ЕМА. Кроме того, как в США, так и в ЕС в соответствии с директивой 2001/20/ЕС действует концепция молчаливого разрешения. В РФ в настоящий момент такая концепция отсутствует.

В США функционирует *Clinical Trials. Gov*-база данных частных и финансируемых государством КИ. Каждая запись исследования включает резюме протокола исследования, включая цель, дизайн, критерии приемлемости, места проведения исследований и контактные данные. Европейская директива заглядывает в будущее, когда пациентов для КИ будут подбирать по геному, поэтому в целях упрощения процедур представления заявки на разрешение КИ директива рекомендует избегать многократного представления в основном идентичной информации каждому государству-члену и заменить на единую форму заявки и подавать на единый портал КИ. Законодательство ЕС регламентирует правила предоставления отчетности на ресурс *EudraCT* по технике безопасности: протокол исследований может предусматривать, что не все неблагоприятные события (АЕ) и серьезные неблагоприятные события регистрируются и сообщаются; для КИ, включающего более одного исследуемого лекарственного средства может быть представлен один отчет о безопасности.

Таблица 2

**Регуляторные особенности при оформлении и проведении клинических испытаний в РФ и за рубежом**

Table 2

**Regulatory features in the execution and conduction of clinical trials in the Russian Federation and foreign countries**

Требования РФ	Требования ЕМА	Требования FDA
Разрешение на КИ выдает национальный регулятор	В зависимости от выбранной процедуры регистрации: – национальный регулятор – Европейская комиссия	Разрешение на КИ выдает национальный регулятор
Страхование пациентов обязательно		Страхование пациентов необязательно
Возраст взрослых 18–60	Возраст взрослых 18–64	Возраст взрослых 18–64
Срок выдачи разрешения на КИ – 90 дней	Срок выдачи разрешения на КИ – принцип молчаливого согласия	Срок выдачи разрешения на КИ – 30 дней
Спонсор составляет и подписывает отчет.	Спонсор готовит окончательный отчет об исследовании и направляет его каждому исследователю для подписания. После получения подписей отчет отправляется на одобрение регуляторного органа	Исследователь КИ составляет отчет для спонсора. Спонсор подает отчет регулятору
Независимые аудиты законодательно необязательны.	Независимые аудиты обязательны	
Реестр выданных разрешений на КИ ведет МЗ РФ. Регистрация в личном кабинете МЗ РФ	Планируется подача заявки спонсором самостоятельно на единый портал и базу данных	Спонсоры самостоятельно подают заявку на сайте ClinicalTrials.gov (Формы FDA 1571 и 1572 для IND продуктов)
Форма финансовой незаинтересованности для исполнителей необязательна	Форма финансовой незаинтересованности для исполнителей обязательна	Форма финансовой незаинтересованности для исполнителей обязательна. Спонсор должен вести полные и точные записи, показывающие финансовую заинтересованность, выплачиваемую исследователям
Принимаются КИ из других стран при условии, что проведено хотя бы одно исследование в России	Принимают данные КИ из стран ICH. КИ, проводимые за пределами ЕС, также должны проводиться в соответствии с принципами, эквивалентными принципам регулирования в отношении прав и безопасности субъекта, а также надежности и надежности данных, полученных в ходе КИ	Принимают данные КИ из стран ICH
После получения РУ КИ без дополнительного запроса МЗ проводить не принято, так как законодательно не требуется	Принято проводить крупные исследования после авторизации в маркетинговых целях (законодательно не требуется)	
Выполняются только требования, имеющие законодательное основание в РФ	Выполняются требования и международных организаций (ВОЗ, ICH), и научного сообщества которые не требуются законодательно	

Предполагаемые непредвиденные серьезные побочные реакции (SUSARs) можно сообщить через базу данных Eudravigilance. Также под эгидой ВОЗ в настоящий момент создана платформа регистрации международных КИ – база данных ICTRP.

В ЕС и США предусмотрены встречи спонсора с регулятором перед началом каждого этапа КИ, для определения целей задач и конечных точек исследования, а также для предоставления текущей информации регулятору. В РФ система

консультирования спонсора с регулятором развития слабо и находится в стадии интенсивного развития.

В ЕАЭС в отношении ДКИ и КИ принят ряд нормативно-правовых актов, являющихся идентичными документам ЕС. Новшеством является принятие общих для государств-членов ЕАЭС надлежащей лабораторной практики и надлежащей клинической практики [13, 14]. В соответствии с ними результаты ДКИ и КИ, проведенных в одном из государств-членов ЕАЭС, будут приниматься при регистрации во всех остальных государствах-членах, как по децентрализованной процедуре, так и по процедуре взаимного признания. При этом референтное государство при рассмотрении результатов таких исследований вправе инициировать внеплановую инспекцию на соответствие учреждений, проводивших ДКИ или КИ на соблюдение требований соответствующих надлежащих практик. ДКИ и КИ, проведенные в государствах, не являющихся членами Союза, будут рассматриваться при экспертизе при условии, что они проведены в соответствии с требованиями, эквивалентными требованиям Союза.

Гармонизация требований к КИ является самой трудоемкой работой и не означает полной идентичности требований всех регуляторов, возможны национальные различия. К примеру, регистрация в ЕС предполагает как по национальным законодательствам, так и централизованную процедуру. К настоящему времени в РФ началась регистрация ЛП по законодательству ЕАЭС в соответствии с действующим Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №78 (ред. от 14.06.2018) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». Приложение № 1 к этим Правилам является переводом приложения 1 к Директиве ЕС 2001/83/ЕС. Приложения № 13–15 и 23 к Правилам регистрации и экспертизы идентичны указаниям ЕМА по заполнению экспертных отчетов по фармацевтической, доклинической и клинической частям регистрационного досье.

### Заключение

Одно из основных направлений деятельности национальных и международных регуляторных органов – поиск оптимальных процедур, критических точек, конечных целей в процессе ввода в гражданский оборот лекарственных средств. Международные организации ВОЗ

и ИСН создают нормативно-правовую базу для функционирования единого пространства для ДКИ и КИ. Сравнительный анализ требований к оформлению и подаче документов в составе регистрационного досье показал, что в настоящий момент основные нормы, регулирующие ДКИ и КИ в России гармонизированы с мировой практикой. Основной сложностью является отсутствие мирового признания результатов исследований, проведенных в России. Это связано с тем, что отечественные лаборатории не аккредитованы на соответствие международным требованиям.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

### Conflict of interest

The author declare no conflict of interest

### Литература

1. ICH M4: The Common Technical Document. [Electronic resource]. Access mode: [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD\\_triangle.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD_triangle.pdf)
2. Wechsler J. More Consistent Drug Inspection System on Horizon. *Bio. Pharm. International*. 2019; 32 (11): 8–9.
3. Clinical Trials Market Size, Share & Trends Analysis By Phase (Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV), By Study Design (Interventional, Observational, Expanded Access), By Indication, And Segment Forecasts, 2020 – 2027. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/global-clinical-trials-market/request/rs2> [circulation date 12 Dec, 2019]
4. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А. и др. Анализ международных требований к комплексному проектированию клинических исследований лекарственных средств. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 2 (15): 172–8.
5. Бурова Д.Е., Ходько С.В., Гущина С.В. и др. Управление рисками для обеспечения качества доклинических исследований лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017; 7 (1): 25–32.
6. Тихоминова А.В., Горячев Д.В., Меркулов В.А. и др. Доклинические и клинические аспекты разработки биомедицинских клеточных продуктов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018; 8 (1): 23–35. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-23-35
7. «EMA FDA GCP initiative» Doc. Ref. General-EMA/INS/GCP/541006/2008 31 July 2009. [Electronic resource]. Access mode: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-food-drug-administration-good-clinical-practice-initiative\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-food-drug-administration-good-clinical-practice-initiative_en.pdf)
8. Крылатова А.А., Шохин И.Е., Образцова Е.П. и др. Опыт сертификации биоаналитической лаборатории согласно ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 4 (17): 218–21.

9. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Бондарев В.П., Мосягин В.Д. Регистрация неоригинальных биотерапевтических (биоподобных) препаратов в США. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019; 19 (1): 17–27. DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-1-17-27

10. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. [Electronic resource]. Access mode: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)

11. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use. [OJL 158, 27.5.2014].

12. Regulation (EC) №1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 Nov. 2007 on advanced therapy medicinal product and amending Directive 2001/83/EC and regulation (EC) №726/2004. [Electronic resource]. Access mode: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=ET>

13. «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №81.

14. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №79.

## References

1. ICH M4: The Common Technical Document. [Electronic resource]. Access mode: [https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD\\_triangle.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD_triangle.pdf)

2. Wechsler J. More Consistent Drug Inspection System on Horizon. Bio.Pharm.International. 2019; 32 (11): 8–9.

3. Clinical Trials Market Size, Share & Trends Analysis By Phase (Phase I, Phase II, Phase III, Phase IV), By Study Design (Interventional, Observational, Expanded Access), By Indication, And Segment Forecasts, 2020 – 2027. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/global-clinical-trials-market/request/rs2> [circulation date 12 Dec, 2019].

4. Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A. et al. Analysis of international requirements for designing of clinical trials. Razrabotka i registratsiya lekarstvennikh sredstv. 2016; (2): 172–8 (in Russian).

5. Burova E.D., Khodko S.V., Gushchina S.V. et al. Risk management for quality assurance of preclinical research. Vedomosti Nauchnogo Tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya. 2017; 7 (1): 25–32 (in Russian).

6. Tikhominova A.V., Goryachev D.V., Merkulov V.A. et al. Preclinical and clinical aspects of the development of biomedical cell products. Vedomosti Nauchnogo Tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya. 2018; 8 (1): 23–35. DOI:10.30895/1991-2919-2018-8-1-23-35 (in Russian).

7. «EMEA FDA GCP initiative» Doc. Ref. General-EMEA/INS/GCP/541006/2008 31 July 2009. [Electronic resource]. Access mode: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-food-drug-administration-good-clinical-practice-initiative\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-food-drug-administration-good-clinical-practice-initiative_en.pdf)

8. Krylatova A.A., Shohin I.E., Obrazcova E.P. et al. Experience of certification bioanalytical laboratory according to requirements of GOST 33044-2014 «Principles of Good Laboratory Practice» (GLP). Razrabotka i registratsiya lekarstvennikh sredstv. 2016; 4: 218–21 (in Russian).

9. Soldatov A.A., Avdeeva Z.I., Bondarev V.P., Mosyagin V.D. Authorisation of Non-Innovator Biotherapeutic (Biosimilar) Products in the USA. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019; 19 (1): 17–27. DOI:10.30895/2221-996X-2019-19-1-17-27 (in Russian).

10. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. [Electronic resource]. Access mode: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)

11. Regulation (EU) №536/2014 of the European Parliament and of the Council on clinical trials on medicinal products for human use. [OJL 158, 27.5.2014].

12. Regulation (EC) №1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 Nov. 2007 on advanced therapy medicinal product and amending Directive 2001/83/EC and regulation (EC) №726/2004. [Electronic resource]. Access mode: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=ET>

13. «On approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union». Resheniye Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. №81 (in Russian).

14. «On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union». Resheniye Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 3 noyabrya 2016 g. №79. (in Russian).

Поступила 18 июня 2020 г.

Received 18 June 2020

Принята к публикации 12 августа 2020 г.

Accepted 12 August 2020