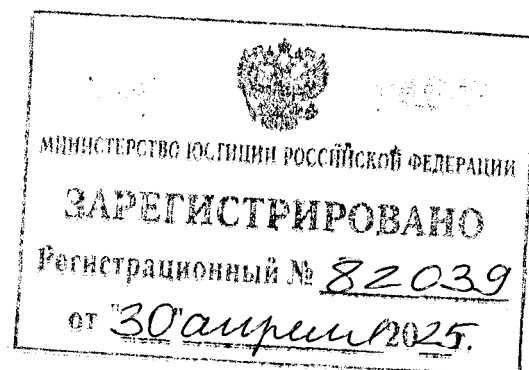




**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минсельхоз России)

П Р И К А З

от 14 марта 2025 г.

№ 153

Москва

**Об утверждении Правил проведения доклинического исследования
лекарственного средства для ветеринарного применения,
клинического исследования лекарственного препарата для
ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности
лекарственного препарата для ветеринарного применения**

В соответствии с частью 2 статьи 12 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и подпунктом 5.2.25(29) пункта 5 Положения о Министерстве сельского хозяйства Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 12 июня 2008 г. № 450, п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить прилагаемые Правила проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения (далее – Правила).

2. Установить, что Правила применяются к исследованиям, проводимым в рамках доклинических исследований лекарственных средств для ветеринарного применения и клинических исследований лекарственных препаратов для ветеринарного применения, планы проведения которых утверждены разработчиками лекарственных средств для ветеринарного применения после вступления в силу настоящего приказа.

3. Признать утратившими силу:
приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 6 марта 2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для

ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 5 июня 2018 г., регистрационный № 51296);

пункт 4 изменений, которые вносятся в некоторые нормативные правовые акты Министерства сельского хозяйства Российской Федерации по вопросам обращения лекарственных препаратов для ветеринарного применения, утвержденных приказом Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 5 июня 2020 г. № 309 (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 14 июля 2020 г., регистрационный № 58934).

4. Настоящий приказ вступает в силу с 1 сентября 2025 г. и действует до 1 сентября 2031 г.

Министр

О.Н. Лут

УТВЕРЖДЕНЫ

приказом Минсельхоза России
от 14 марта 2025 г. № 153

П Р А В И Л А

**проведения доклинического исследования лекарственного средства
для ветеринарного применения, клинического исследования
лекарственного препарата для ветеринарного применения,
исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для
ветеринарного применения**

I. Общие положения

1. Доклиническое исследование лекарственного средства для ветеринарного применения¹ (далее – доклиническое исследование), клиническое исследование лекарственного препарата для ветеринарного применения² (далее – клиническое исследование), исследование биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения³ (далее – исследование биоэквивалентности) проводятся по утвержденному разработчиком лекарственного средства (препарата) для ветеринарного применения⁴ (далее – разработчик) плану с ведением протоколов этих исследований и составлением отчетов, в которых содержатся результаты таких исследований⁵.

2. Для организации и проведения доклинического исследования, клинического исследования разработчик может привлекать организации, имеющие необходимую материально-техническую базу, и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования (далее – сторонняя организация)⁶.

3. Лица, ответственные за проведение доклинического, клинического исследований, а также лица, ответственные за осуществление исследований, проводимых в рамках доклинического, клинического исследований, должны быть ознакомлены разработчиком с результатами ранее проведенных исследований в части исследуемого лекарственного средства (препарата) для ветеринарного применения.

4. Отчеты о результатах доклинического и клинического исследований составляются разработчиком с учетом заключений сторонних организаций, принимавших участие в организации и проведении этих исследований (в случае привлечения таких организаций)⁷.

¹ Пункт 40 статьи 4 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее – Федеральный закон № 61-ФЗ).

² Пункт 41 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

³ Пункт 45 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

⁴ Пункт 30 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

⁵ Часть 3 статьи 12 Федерального закона № 61-ФЗ.

⁶ Часть 4 статьи 12 Федерального закона № 61-ФЗ.

⁷ Часть 7 статьи 12 Федерального закона № 61-ФЗ.

5. Документы, оформляемые при проведении доклинического и клинического исследований в соответствии с пунктами 31, 41, 42, 46, 51 – 55, 85, 93, 94, 98, 103, 104, 107 – 109 настоящих Правил, подлежат учету в электронном и (или) бумажном виде организацией, их оформившей, в журнале (журналах) учета.

В журнале (журналах) учета указываются наименование, дата, номер документа (при наличии), а также фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, осуществившего запись (записи) в журнале (журналах) учета.

При проведении доклинического и клинического исследований документы, оформляемые в ходе таких исследований, или их копии хранятся у разработчика либо в течение 3 лет у сторонних организаций (в случае их привлечения) при оформлении ими таких документов.

II. Проведение доклинического исследования

6. При проведении доклинического исследования изучаются:

фармакодинамика действующего вещества (действующих веществ) лекарственного средства для ветеринарного применения (далее – лекарственное средство), включающее изучение специфической (фармакологической) активности лекарственного средства;

общетоксические свойства лекарственного средства (в том числе острой, субхронической и (или) хронической токсичности, местно-раздражающего действия лекарственного средства);

специфическая токсичность лекарственного средства (в том числе иммунотоксичности, аллергенности, репродуктивной токсичности, тератогенности, эмбриотоксичности, мутагенности с прогнозом канцерогенности);

фармакокинетика действующего вещества (действующих веществ) лекарственного средства и (или) его метаболита (метаболитов) в организме животных, которым предназначается исследуемое лекарственное средство (далее – целевые животные);

сроки выведения остаточных количеств действующего вещества (действующих веществ) и (или) его метаболита (метаболитов) из организма целевых животных, разводимых для получения продукции животного происхождения, в целях обеспечения безопасности такой продукции после применения исследуемого лекарственного средства в максимальной рекомендованной разработчиком дозе (изучение сроков выведения остаточных количеств исследуемого лекарственного средства из организма рыб проводится на двух видах рыб: карпе (*Cyprinus carpio*), форели радужной (*Oncorhynchus mykiss*); срок выведения препарата из организма рыб определяется в градусо-днях, рассчитываемых посредством умножения периода выведения лекарственного препарата на температуру воды, в которой содержатся рыбы этих видов).

7. Для лекарственных средств, действующие вещества которых входят в состав других зарегистрированных в Российской Федерации

лекарственных препаратов для ветеринарного применения⁸ (далее – лекарственный препарат), вместо отчетов по изучению фармакодинамики и специфической токсичности допускается при наличии научного обоснования представление обзора научных работ.

8. Лица, ответственные за проведение доклинического исследования, лица, ответственные за проведение исследований, проводимых в рамках доклинического исследования, и лица, участвующие в проведении доклинического исследования, должны быть ознакомлены под роспись руководителем организации, проводящей исследование, с:

планом доклинического исследования;

полномочиями, обязанностями при проведении доклинического исследования;

информацией об исследуемом лекарственном средстве;

информацией о возможных опасностях, возникающих при работе с лекарственным средством.

9. Лицами, ответственными за проведение доклинического исследования:

не допускаются отклонения от плана доклинического исследования, внесение в него изменений без утверждения разработчиком, за исключением случаев, необходимых для устранения угрозы жизни и здоровью людей и необоснованной гибели животных, используемых при проведении доклинического исследования (далее – экспериментальные животные);

обеспечивается сбор полученных результатов;

обеспечивается фиксация всех отклонений от плана доклинического исследования, которые оформляются в виде приложения к отчету об исследовании, содержащего причины таких отклонений и оценку влияния внесенных изменений на полученные результаты;

принимаются меры по устранению выявленных отклонений, за исключением случаев, необходимых для устранения угрозы жизни и здоровью людей и необоснованной гибели экспериментальных животных;

обеспечивается анализ получаемых результатов, подготовка отчета о результатах доклинического исследования, а также конфиденциальность информации о полученных результатах.

10. Руководитель организации, проводящей доклиническое исследование, должен обеспечивать выполнение требований, установленных планом доклинического исследования, объективность и независимость проведения исследования, а также достоверность получаемых результатов.

11. Доклинические исследования проводятся в помещениях, конструктивными особенностями которых обеспечиваются условия, необходимые для проведения доклинического исследования, в том числе:

⁸ Часть 1 статьи 13 Федерального закона № 61-ФЗ.

изолированное содержание экспериментальных животных, вновь поступивших в организацию, проводящую доклиническое исследование, экспериментальных животных, больных экспериментальных животных и экспериментальных животных, подозреваемых в заболевании;

изолированное хранение кормов, оборудования и инвентаря для ухода за экспериментальными животными от мест содержания экспериментальных животных;

изолированное хранение образцов исследуемых лекарственных средств, в том числе архивных образцов таких лекарственных средств;

изолированное хранение реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных веществ;

изолированное хранение получаемых при проведении доклинического исследования отходов до их утилизации или уничтожения;

изолированное хранение документов;

возможность проведения вскрытия павших экспериментальных животных;

проведение мойки, дезинфекции инвентаря для ухода за экспериментальными животными, подготовки кормов и удаление отходов, получаемых при проведении доклинического исследования.

12. В помещениях, предназначенных для проведения доклинического исследования, должна быть исключена возможность несанкционированного доступа посторонних лиц, не осуществляющих проведение такого исследования.

13. Помещения, предназначенные для проведения доклинического исследования, в соответствии с графиком, установленным руководителем организации, проводящей доклиническое исследование, подвергаются влажной уборке с использованием дезинфицирующих средств, обеспечивающих безопасность работы в таких помещениях, но не оказывающих влияния на достоверность результатов доклинического исследования.

14. При проведении доклинического исследования применяются средства измерений, которые прошли поверку в соответствии с требованиями Федерального закона от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений».

15. При проведении доклинического исследования должны использоваться средства измерений и испытательное оборудование (далее – оборудование), эксплуатация и обслуживание которых осуществляются в соответствии с документацией на такое оборудование (далее – документация на оборудование).

16. Работникам организации, проводящей доклинические исследования, эксплуатирующим оборудование или обеспечивающим его обслуживание, должны быть доступны следующие сведения:

наименование оборудования, его производителя;

модель оборудования, серийный (заводской) номер (при наличии), дата получения и постановки на учет, дата запуска в эксплуатацию,

инвентарный номер;

место расположения оборудования;

место хранения документации на оборудование;

фамилия, имя, отчество (при наличии), должность работника, ответственного за использование оборудования;

фамилия, имя, отчество (при наличии) работника, ответственного за техническое обслуживание оборудования;

о плановом обслуживании оборудования и результатах проведения профилактических осмотров с указанием даты и подписи сотрудника, ответственного за техническое обслуживание оборудования;

о повреждениях, отказах в работе, ремонте оборудования с указанием даты и подписи сотрудника, ответственного за техническое обслуживание оборудования.

17. Используемые при проведении доклинического исследования реактивы и реагенты, стандартные вещества и тест-системы должны соответствовать требованиям, указанным в плане доклинического исследования, а также применяться до истечения срока их годности и иметь маркировку, позволяющую их идентифицировать.

18. Хранение реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных веществ должно осуществляться в условиях, обеспечивающих их стабильность в процессе хранения и установленных производителем, а также в упаковке, обеспечивающей защиту от загрязнения или порчи.

Хранение реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных веществ должно осуществляться в отдельной зоне помещения, предназначенного для проведения доклинического исследования, с ограниченным доступом. Параметры окружающей среды зоны помещения, предназначенного для хранения реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных веществ, систематически регистрируются в соответствии с требованиями организации, проводящей доклиническое исследование.

19. Процедуры, связанные с уходом за экспериментальными животными (в том числе кормление, поение, смена подстилки, пересаживание, мытье клеток, уборка помещений, в которых содержатся животные), подлежат учету на бумажном носителе и (или) в электронном виде.

20. Вновь поступившие в организацию, проводящую доклиническое исследование, экспериментальные животные для оценки их состояния здоровья содержатся изолированно от других экспериментальных животных.

21. На экспериментальных животных, поступивших в организацию, проводящую доклиническое исследование, должны быть оформлены ветеринарные сопроводительные документы⁹.

22. Больные экспериментальные животные и экспериментальные животные, являющиеся источником возбудителя заразной болезни

⁹ Статья 4.5 Закона Российской Федерации от 14 мая 1993 г. № 4979-1 «О ветеринарии».

животных¹⁰, должны быть изолированы от иных экспериментальных животных.

23. Для обеспечения индивидуального наблюдения в процессе проведения доклинического исследования экспериментальные животные должны быть идентифицированы посредством указания информации о таком животном, в том числе его виде. В отношении представителей отряда грызунов допускается групповая идентификация.

24. Экспериментальные животные, используемые при проведении доклинического исследования одного лекарственного средства, должны содержаться изолированно от экспериментальных животных, используемых при проведении доклинического исследования иного лекарственного средства.

25. Различные виды экспериментальных животных должны содержаться изолированно в отдельных клетках, вольерах, контейнерах.

26. Экспериментальные животные одного вида должны содержаться в одинаковых условиях, иметь свободный доступ к кормам и воде.

Корма и вода должны быть безопасными для здоровья экспериментальных животных, обеспечивать потребности животных в питательных веществах и не должны влиять на результаты исследования.

27. Клинически здоровые экспериментальные животные в течение не менее чем 30 суток (птицы и грызуны – в течение 15 суток) до начала исследований и в период исследований не должны получать лекарственные препараты, за исключением предусмотренных планом доклинического исследования.

28. При проведении доклинических исследований на экспериментальных животных следует руководствоваться принципами, предусмотренными в пункте 19 приложения № 14 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1¹¹.

29. Отбор проб биологических материалов проводится в соответствии с планом доклинического исследования в индивидуальные пробирки (флаконы, контейнеры), которые маркируются с указанием данных экспериментального животного (группы животных), времени отбора пробы биологического материала и наименования исследуемого лекарственного средства или согласно стандартной операционной процедуре лицом, проводящим доклиническое исследование.

30. Пробы биологического материала исследуются на показатели, предусмотренные планом доклинического исследования, либо хранятся

¹⁰ Статья 2.2 Закон Российской Федерации от 14 мая 1993 г. № 4979-1 «О ветеринарии».

¹¹ Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 г., ратифицированным Федеральным законом от 3 октября 2014 г. № 279-ФЗ «О ратификации Договора о Евразийском экономическом союзе» и вступившим в силу для Российской Федерации с 1 января 2015 г. (далее – Договор).

(в том числе в замороженном виде) до их исследования в соответствии с планом доклинического исследования.

31. Сотрудником, проводившим отбор проб биологического материала, должно составляться и подписываться сопроводительное письмо к пробам, содержащее дату отбора таких проб, данные экспериментального животного (группы животных), в том числе его (их) пол, возраст, массу.

Пробы биологического материала с сопроводительным письмом, указанным в абзаце первом настоящего пункта, передаются в лабораторию для исследования.

32. При проведении доклинического исследования используются образцы лекарственного средства:

в той же лекарственной форме, которая планируется для применения; произведенные по технологии, которая предусматривается для включения в промышленный регламент или в иной документ, определяющий технологию производства;

соответствующие требованиям качества, предусмотренным проектом нормативного документа на лекарственный препарат¹²;

с информацией, включающей наименование образца лекарственного средства или присвоенный кодовый номер, наименование и количественное содержание действующего вещества (действующих веществ) (или активности), номер серии, условия хранения и срок годности.

33. В случае если содержание действующего вещества в лекарственной форме при проведении доклинических исследований не на целевых животных не позволяет установить дозу, вызывающую функциональные изменения в организме животных, допускается при наличии научного обоснования использование лекарственной формы с большей концентрацией действующего вещества, чем планируется для применения на целевых животных.

34. Для проведения доклинического исследования образцы исследуемого лекарственного средства сопровождаются представленной разработчиком документацией, содержащей следующие сведения:

об условиях и сроках хранения;

о мерах по обеспечению безопасности работы с исследуемым лекарственным средством, растворителями;

о процедуре растворения исследуемого лекарственного средства (при необходимости);

об устройствах для введения исследуемого лекарственного средства экспериментальным животным (при необходимости).

35. Образцы исследуемого лекарственного средства подлежат учету при приеме, расходе, возврате или утилизации в соответствии с требованиями, утвержденными организацией, проводящей исследование.

36. Хранение образцов исследуемого лекарственного средства должно осуществляться в условиях, определенных разработчиком, и в упаковке,

¹² Пункт 21 статьи 4, пункт 3 части 3 статьи 17 Федерального закона № 61-ФЗ.

обеспечивающих стабильность в процессе хранения, а также защиту от загрязнения или порчи.

Хранение образцов исследуемого лекарственного средства должно осуществляться в отдельной зоне помещений, предназначенных для проведения доклинического исследования, с ограниченным доступом. Параметры окружающей среды зоны хранения образцов должны регистрироваться в соответствии с требованиями, определенными организацией, проводящей исследование.

37. Для проведения доклинического исследования представляются образцы исследуемого лекарственного средства, имеющие срок годности не менее срока, необходимого для проведения такого исследования в соответствии с планом доклинического исследования.

Запрещается использование в доклиническом исследовании образцов исследуемого лекарственного средства с истекшим сроком годности или с нарушением требований, установленных пунктом 36 настоящих Правил.

Если срок проведения доклинического исследования превышает срок годности лекарственного средства условия замены образцов такого лекарственного средства предусматриваются в плане доклинического исследования.

38. При подготовке образцов исследуемого лекарственного средства для введения экспериментальным животным:

не допускается контаминация исследуемых лекарственных средств другими лекарственными средствами и инфекционными агентами;

обеспечивается безопасность лиц, участвующих в проведении исследования, и окружающей среды.

39. Исследуемое лекарственное средство вводится экспериментальным животным таким образом, чтобы каждое такое животное гарантированно получило дозу введенного исследуемого лекарственного средства.

40. Остатки исследуемого лекарственного средства подлежат уничтожению.

41. Для проведения доклинического исследования организация должна утвердить стандартные операционные процедуры, в которых описываются требования к осуществлению таких исследований, в том числе учет всех лабораторных и производственных операций, включая:

поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение и уничтожение (утилизацию) образцов исследуемого лекарственного средства, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);

обслуживание и поверку средств измерений в случае, установленном пунктом 14 настоящих Правил;

приготовление реактивов, питательных сред;

ведение записей, отчетов, протоколов в случаях, предусмотренных пунктами 31, 42, 46, 51 – 55 настоящих Правил, и их хранение;

прием, транспортировку, размещение, описание, маркирование экспериментальных животных, уход за ними.

42. Разработчик должен утвердить план каждого вида доклинического исследования, проводимого в рамках доклинического исследования, с указанием даты его утверждения.

43. В плане доклинического исследования указываются в том числе: наименование исследования, проводимого в рамках доклинического исследования;

полное и (или) сокращенное (при наличии) наименование, адрес регистрации по месту нахождения юридического лица, проводящего исследование, адрес проведения исследования;

фамилия, имя, отчество (при наличии) лица, ответственного за проведение исследования, и лиц, участвующих в проведении исследований;

цель исследования;

задачи исследования;

срок (месяц, год) начала и планируемый срок (месяц, год) окончания исследования;

сведения об исследуемом лекарственном средстве (физические, химические, фармацевтические, биологические свойства);

сведения о стандартном образце (образцах), в том числе производитель, активность (содержание действующего вещества), срок годности, номер серии (в случае его (их) использования);

сведения о выборе используемых в исследовании видов экспериментальных животных, их возрасте, поле, массе тела;

сведения о включении (исключении) экспериментальных животных в исследование (из исследования), требования к их замене;

методы исследования с обоснованием их выбора;

схема исследования и ее обоснование;

количество экспериментальных животных в группе, способ (способы) и путь (пути) введения экспериментальным животным исследуемого лекарственного средства, кратность применения и продолжительность фазы исследования на экспериментальных животных и аналитической фазы, периодичность оценки состояния экспериментальных животных и отбора проб, оцениваемые показатели в процессе исследования и методики оценки, их обоснование;

описание биологического материала, отбираемого для проведения исследования, способов его отбора и хранения, их обоснование;

описание процедуры статистической обработки результатов исследования (с указанием использованного программного обеспечения, при наличии);

обоснование необходимости (отсутствия необходимости) проведения валидации метода (методов) исследования;

показатели, контролируемые в процессе исследования;

требования к внесению изменений в план доклинического исследования.

44. План доклинического исследования составляется разработчиком или сторонней организацией (в случае ее привлечения для проведения исследования).

45. План доклинического исследования подписывается лицом, ответственным за проведение доклинического исследования, с указанием его должности и места работы.

46. Лица, участвующие в проведении исследования, должны вести протокол исследования на бумажном носителе и (или) в электронном виде.

47. В протоколе исследования указываются:

наименование исследования, проводимого в рамках доклинического исследования;

перечень использованного оборудования, средств измерения и реактивов, реагентов, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);

результаты измерений и наблюдений (в том числе хроматограммы, фотографии);

результаты вычислений и преобразований данных (в том числе промежуточные);

описание и оценка процедур статистического анализа (с указанием названия программного обеспечения при его использовании);

сведения об используемых экспериментальных животных (в том числе вид, возраст, количество, масса, пол и количество групп экспериментальных животных в каждом виде исследований), условия содержания и кормления экспериментальных животных, параметры окружающей среды в помещениях, в которых содержатся экспериментальные животные;

фамилии, имена, отчества (при наличии), ученые степени (при наличии) лиц, участвовавших в проведении исследования;

дата подписания и номер, позволяющий идентифицировать протокол исследования.

48. Для автоматически регистрируемых параметров с большим числом индивидуальных значений в протоколе исследования вместо первичных данных о результатах измерений и наблюдений допускается указывать результаты первичной обработки этих данных.

49. Протокол исследования подписывается всеми лицами, участвовавшими в проведении исследования.

50. Содержание протокола должно позволять:

однозначно идентифицировать исследование, использовавшиеся образцы исследуемого лекарственного средства, вид исследования, методы, лиц, участвующих в получении данных и в подготовке проведения исследования, измерительное и испытательное оборудование, реагенты и реактивы, стандартные образцы и тест-системы (в случае их использования);

воспроизвести ход исследования, предусмотренного планом доклинического исследования.

51. Изменения сведений, содержащихся в протоколе исследования, оформляются в виде дополнений к указанному протоколу, которые подписываются всеми лицами, участвовавшими в проведении исследования, с указанием даты и номера дополнения к протоколу исследования.

52. После завершения исследования, проведенного в рамках доклинического исследования, лицом, ответственным за проведение доклинического исследования, составляется и подписывается отчет о результатах исследования, в котором указываются:

наименование вида исследования;

дата и номер, позволяющие идентифицировать данный отчет;

полное и (или) сокращенное (при наличии) наименование, адрес регистрации по месту нахождения юридического лица, проводящего исследование, адрес проведения исследования;

даты начала и завершения исследования;

цель и задачи исследования;

фамилии, имена, отчества (при наличии), ученые степени (при наличии) лица, ответственного за проведение данного вида исследования, и лиц, участвующих в проведении исследования;

описание исследуемого лекарственного средства, включая состав, физико-химические, биологические, фармацевтические свойства, номер серии, срок годности;

описание хода исследования с указанием использованных материалов и методов;

перечень использованных оборудования, средств измерения и реактивов, реагентов, стандартных образцов и тест-систем (в случае их использования);

информация об экспериментальных животных (в том числе вид, пол, возраст, масса тела, количество животных в группе);

способ введения, дозы и кратность введения исследуемого лекарственного средства;

описание и оценка процедур статистического анализа (с указанием названия программного обеспечения при его использовании);

результаты исследования со ссылками на первичные данные, содержащие результаты измерений и наблюдений, а также их статистический анализ;

выводы из проведенного исследования.

53. В случае отклонения от плана доклинического исследования лицом, ответственным за проведение доклинического исследования, должны составляться изменения в план доклинического исследования с указанием причин отклонения, которые утверждаются разработчиком (за исключением отклонений, необходимых для устранения угрозы жизни

и здоровью людей и необоснованной гибели экспериментальных животных) и прилагаются к плану доклинического исследования.

54. В случае привлечения для проведения доклинического исследования сторонней организации после завершения исследования на основании указанного в пункте 52 настоящих Правил отчета о результатах исследования лицом, ответственным за проведение доклинического исследования, должно составляться и подписываться заключение, содержащее выводы из проведенного исследования.

55. После завершения всех исследований, проведенных в рамках доклинического исследования, разработчиком составляется отчет о результатах доклинического исследования на основании отчетов о результатах исследований, указанных в пункте 52 настоящих Правил, и заключений (при наличии), указанных в пункте 54 настоящих Правил.

56. Отчет о результатах доклинического исследования подписывается руководителем разработчика.

57. В отчете о результатах доклинического исследования указываются:

- наименование отчета;

- дата и номер отчета, позволяющие его идентифицировать;

- наименование исследуемого лекарственного средства;

- полные и (или) сокращенные (при наличии) наименования, адреса регистрации по месту нахождения юридических лиц: разработчика, производителя исследуемого лекарственного средства и сторонних организаций (в случае привлечения таких организаций для проведения доклинического исследования);

- даты начала и окончания доклинического исследования;

- цель и задачи доклинического исследования;

- описание проведенного доклинического исследования, информация о стандартном образце (при наличии), продолжительность доклинического исследования, информация об экспериментальных животных, результаты доклинического исследования;

- оглавление, включая перечень приложений, таблиц;

- перечень сокращений, используемых в отчете;

- описание исследуемого лекарственного средства, включая его состав, физико-химические, биологические и фармацевтические свойства;

- описание методов определения остаточных количеств действующего вещества (действующих веществ), достигающего (достигающих) системного кровотока, в продукции животного происхождения после применения исследуемого лекарственного средства, а также документальное подтверждение (валидация) указанных методов (за исключением иммунобиологических лекарственных средств);

- виды исследований, проведенных в рамках доклинического исследования;

вид, возраст, количество, масса и пол экспериментальных животных, использованных в каждом виде исследований, проведенных в рамках доклинического исследования, условия их содержания;

количество групп экспериментальных животных в каждом виде исследований, проведенных в рамках доклинического исследования;

режим дозирования, кратность и способ введения исследуемого лекарственного средства;

описание и оценка процедур статистического анализа (с указанием названия программного обеспечения при его использовании);

обобщенные результаты исследований со ссылками на отчеты о результатах каждого вида исследований, проведенных в рамках доклинического исследования, а также анализ указанных результатов;

выводы о безопасности, качестве и эффективности исследуемого лекарственного средства, в том числе о сроках его выведения из организма животных и безопасности продукции животного происхождения после применения лекарственного препарата.

58. Выводы, содержащиеся в отчете о результатах доклинического исследования, должны содержать сведения о фармакологической активности, фармакокинетике, фармакодинамике и возможности последующего проведения клинического исследования, степени опасности (безопасности) лекарственного средства для целевых животных, безопасности продукции животного происхождения, полученной от целевых животных после применения исследуемого лекарственного средства.

59. К отчету о результатах доклинического исследования прилагаются:

планы доклинических исследований (или их копии, заверенные разработчиком лекарственного средства);

отчеты о результатах каждого вида исследований, проведенных в рамках доклинического исследования;

заключения сторонних организаций (или копии заключений и отчетов о результатах каждого вида исследований, проведенных в рамках доклинического исследования, заверенные этими организациями) (при наличии);

копии протоколов валидации (при использовании методов контроля, подлежащих валидации).

III. Проведение клинического исследования, в том числе исследования биоэквивалентности

60. Результаты доклинического исследования являются основанием для проведения клинического исследования.

61. До начала клинического исследования разработчиком должна быть проведена оценка соотношения возможного риска с ожидаемой пользой для целевых животных. Оценка эффективности исследуемого

лекарственного препарата должна быть начата и продолжена только в случае преобладания ожидаемой пользы над возможным риском применения лекарственного препарата.

62. В случае осуществления исследования, проводимого в рамках клинического исследования в Российской Федерации, разработчик должен уведомить Федеральную службу по ветеринарному и фитосанитарному надзору¹³ в электронной форме или на бумажном носителе о дате начала и месте осуществления указанного исследования в течение 10 рабочих дней с даты утверждения плана клинического исследования.

63. Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору в течение 10 рабочих дней с даты поступления уведомления разработчика о дате начала и месте осуществления исследования, проводимого в рамках клинического исследования, должна сообщить разработчику в электронной форме или на бумажном носителе о получении уведомления, указанного в пункте 62 настоящих Правил.

Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору после уведомления разработчиком о дате начала и месте осуществления исследования, проводимого в рамках клинического исследования, в течение 3 рабочих дней должна проинформировать о дате начала и месте осуществления исследования, проводимого в рамках клинического исследования, уполномоченный в области ветеринарии исполнительный орган субъекта Российской Федерации, на территории которого проводится исследование, посредством направления уведомления в электронной форме или на бумажном носителе.

64. Посредством соблюдения процедуры сбора, обработки и хранения информации, получаемой в ходе клинического исследования, обеспечивается получение достоверного и обоснованного представления о безопасности и эффективности лекарственного препарата.

65. В случае обнаружения опасности и (или) возникновения угрозы для здоровья животных и (или) людей и (или) загрязнения окружающей среды лицо, ответственное за осуществление клинического исследования, проводимого в рамках клинического исследования, должно немедленно приостановить исследование, проводимое в рамках клинического исследования, и в течение 1 рабочего дня со дня приостановления проинформировать разработчика о приостановлении исследования, проводимого в рамках клинического исследования, на бумажном носителе или в электронной форме.

66. Решение о прекращении исследования, проводимого в рамках клинического исследования, принимается разработчиком в случае получения информации, подтверждающей, что применение исследуемого лекарственного препарата представляет угрозу для здоровья животных и (или) людей и (или) загрязнения окружающей среды.

¹³ Подпункт 5.2(1).9 пункта 5 Положения о Федеральной службе по ветеринарному и фитосанитарному надзору, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 327.

67. Решение о возобновлении исследования, проводимого в рамках клинического исследования, принимается разработчиком в случае получения информации, подтверждающей, что применение исследуемого лекарственного препарата не представляет угрозу для здоровья животных и (или) людей и (или) загрязнения окружающей среды.

68. Разработчик должен сообщить в Россельхознадзор в электронной форме или на бумажном носителе о прекращении или о возобновлении исследования, проводимого в рамках клинического исследования, в срок, не превышающий 5 рабочих дней со дня принятия решения о прекращении или о возобновлении клинического исследования.

69. Лицо, ответственное за проведение клинического исследования, лица, ответственные за осуществление клинических исследований, проводимых в рамках клинического исследования, и лица, участвующие в проведении клинического исследования, должны быть ознакомлены под роспись руководителем организации, проводящей исследование, с планом клинического исследования, полномочиями, обязанностями при осуществлении исследования, информацией об исследуемом лекарственном препарате, в том числе о потенциальных рисках, возникающих при работе с таким лекарственным препаратом.

70. Лицами, ответственными за проведение клинического исследования:

- не допускаются отклонения от плана клинического исследования, внесение в него изменений без утверждения разработчиком;

- обеспечивается сбор полученных результатов;

- обеспечивается фиксация всех отклонений от плана клинического исследования, которые оформляются в виде приложения к отчету об исследовании, содержащего причины таких отклонений и оценку влияния внесенных изменений на полученные результаты;

- принимаются меры по устранению выявленных отклонений;

- обеспечивается анализ получаемых результатов, подготовка отчета о результатах клинического исследования, а также конфиденциальность информации о полученных результатах.

71. Руководитель организации, проводящей клиническое исследование, должен обеспечить выполнение требований, установленных планом клинического исследования, объективность и независимость осуществления исследования, а также достоверность получаемых результатов.

72. Клинические исследования проводятся в помещениях, конструктивными особенностями которых обеспечиваются:

- необходимые температурные и влажностные режимы;

- изолированное содержание вновь поступивших в организацию, проводящую клиническое исследование, целевых животных, больных целевых животных и целевых животных, подозреваемых в заболевании;

- раздельное содержание целевых животных, используемых в разных видах клинических исследований;

изолированное хранение кормов, оборудования и инвентаря для ухода за целевыми животными от мест содержания целевых животных;

изолированное хранение образцов исследуемых лекарственных препаратов, в том числе архивных образцов лекарственных препаратов;

изолированное хранение реактивов, реагентов, тест-систем и стандартных образцов;

изолированное хранение получаемых отходов до их утилизации или уничтожения;

изолированное хранение документов;

возможность проведения вскрытия павших целевых животных;

проведение мойки, дезинфекции инвентаря, подготовки кормов и удаление отходов.

73. При проведении клинического исследования применяются оборудование, реактивы и реагенты, стандартные образцы и тест-системы, соответствующие требованиям, указанным в пунктах 14 – 18 настоящих Правил.

74. Клинические исследования проводятся на каждом виде целевых животных, для которых предполагается использовать лекарственный препарат (если лекарственный препарат предназначен животным определенной возрастной группы или пола, исследования проводятся на соответствующей возрастной группе или животных определенного пола); на одном виде рыб или ракообразных (в соответствии с восприимчивостью периода жизненного цикла вида к возбудителю заболевания), наиболее подверженном заболеванию, против которого предполагается использовать лекарственный препарат для ветеринарного применения.

75. В клиническом исследовании должны использоваться целевые животные в количестве, необходимом для обеспечения статистической значимости исследования.

76. В соответствии с планом клинического исследования проводится отбор целевых животных, включающий их клиническое обследование, осмотр и (или) лабораторные исследования, для включения в исследование целевых животных, соответствующих целям и задачам исследования.

77. На целевых животных, поступивших в организацию, проводящую клиническое исследование, должны быть оформлены ветеринарные сопроводительные документы.

78. Для обеспечения индивидуального наблюдения в процессе выполнения исследования целевые животные должны быть идентифицированы посредством указания информации о таких животных в том числе их виде. В отношении целевых животных, используемых при проведении клинических исследований лекарственных препаратов, предназначенных для групповых обработок, допускается идентификация групп целевых животных.

79. Целевые животные должны иметь свободный доступ к воде.

Корма и вода должны быть безопасными для здоровья целевых животных, обеспечивать потребности целевых животных в питательных веществах и не должны влиять на результаты исследования.

80. При проведении клинического исследования лекарственного препарата следует руководствоваться принципами, предусмотренными пунктом 4 приложения № 15 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1¹⁴.

81. Собственник используемого в исследовании животного должен быть проинформирован лицом, проводящим клиническое исследование, об указанном исследовании и связанных с ним рисках, в том числе о целесообразности гуманного умерщвления животного в случае если в процессе клинического исследования его физическое состояние ухудшилось и дальнейшее проведение клинического исследования причиняет животному боли, физические страдания, постоянную функциональную недостаточность, не поддающиеся устранению.

82. Информирование собственника об исследовании, в котором используется животное, и связанных с ним рисках осуществляется в письменной форме до начала осуществления клинического исследования, а о наступлении рисков, указанных в пункте 81 настоящих Правил, – не позднее трех часов с момента их наступления.

83. Отбор проб биологических материалов проводится в соответствии с планом клинического исследования в индивидуальные пробирки (флаконы, контейнеры), которые маркируются с указанием идентификационных данных целевого животного (группы животных), времени отбора пробы биологического материала и наименования исследуемого лекарственного препарата или согласно стандартной операционной процедуре.

84. Пробы биологического материала замораживаются и хранятся в замороженном виде до их исследования, если иное не предусмотрено планом клинического исследования.

85. Сотрудником, проводившим отбор проб биологического материала, должно составляться и подписываться сопроводительное письмо к пробам, содержащее дату отбора таких проб, сведения о целевом животном (группе животных), в том числе его (их) пол, возраст, массу.

Пробы биологического материала с сопроводительным письмом, указанным в абзаце первом настоящего пункта, должны передаваться в лабораторию для исследования.

86. При проведении клинического исследования используются образцы исследуемого лекарственного препарата:

в той же лекарственной форме, которая планируется для применения;

¹⁴ Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

произведенные по технологии, которая предусматривается для включения в промышленный регламент или в иной документ, определяющий технологию производства;

соответствующие требованиям качества, предусмотренным проектом нормативного документа на лекарственный препарат;

с маркировкой, соответствующей требованиям статьи 46 Федерального закона № 61-ФЗ.

87. Образцы исследуемого лекарственного препарата сопровождаются представленной разработчиком документацией, содержащей следующую информацию:

об условиях и сроках хранения;

о мерах по обеспечению безопасности работы с исследуемым лекарственным препаратом, растворителями;

о процедуре растворения исследуемого лекарственного препарата (при необходимости);

о комплектности;

об устройствах для введения исследуемого лекарственного препарата целевым животным (при необходимости).

88. При проведении клинического исследования образцы исследуемого лекарственного препарата подлежат учету при приеме, расходе, возврате или утилизации в соответствии с процедурой, утвержденной организацией, проводящей исследование.

89. Хранение образцов исследуемого лекарственного препарата должно осуществляться в соответствии с требованиями, установленными разработчиком, в упаковке, обеспечивающей защиту от загрязнения или порчи, в отдельной зоне помещений, предназначенных для проведения клинического исследования, с ограниченным доступом.

90. Для проведения клинического исследования представляются образцы исследуемого лекарственного препарата, имеющие срок годности не менее срока, необходимого для проведения клинического исследования в соответствии с планом клинического исследования.

Запрещается использование в клиническом исследовании образцов исследуемого лекарственного препарата с истекшим сроком годности или с нарушением требований, установленных пунктом 89 настоящих Правил. Если срок проведения клинического исследования превышает срок годности лекарственного препарата, условия замены образцов такого лекарственного препарата предусматриваются в плане клинического исследования.

91. При подготовке образцов исследуемого лекарственного препарата для введения целевым животным:

не допускается контаминация исследуемых лекарственных препаратов другими лекарственными средствами и инфекционными агентами;

обеспечивается безопасность для лиц, участвующих в осуществлении исследования, и окружающей среды.

92. Остатки исследуемого лекарственного препарата подлежат уничтожению.

93. Для проведения клинического исследования организация должна утвердить стандартные операционные процедуры, в которых описываются требования к осуществлению таких исследований, в том числе учет всех лабораторных и производственных операций, включая:

- прием, транспортировку, размещение, маркирование, обработку и кормление целевых животных;

- обслуживание и поверку средств измерений в случае, установленном пунктом 14 настоящих Правил;

- приготовление реактивов, питательных сред;

- ведение записей, отчетов, протоколов в случаях, предусмотренных пунктами 85, 94, 98, 103, 104, 107 – 109 настоящих Правил, и их хранение;

- обслуживание помещений, в которых проводится клиническое исследование;

- приготовление кормов для целевых животных;

- поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование, хранение и уничтожение (утилизацию) образцов исследуемого лекарственного препарата и стандартных образцов (в случае их использования).

94. Разработчик должен утвердить план каждого клинического исследования, проводимого в рамках клинического исследования, с указанием даты его утверждения.

95. В плане клинического исследования указываются в том числе:

- наименование исследования, проводимого в рамках клинического исследования;

- полное и (или) сокращенное (при наличии) наименование, адрес регистрации по месту нахождения юридического лица, проводящего исследование, адрес осуществления исследования;

- фамилии, имена, отчества (при наличии) лица, ответственного за осуществление исследования, и лиц, участвующих в осуществлении исследований;

- цель исследования;

- задачи исследования;

- обоснование плана клинического исследования, проводимого в рамках клинического исследования;

- срок (месяц, год) начала и планируемый срок (месяц, год) окончания исследования;

- сведения об исследуемом лекарственном препарате (наименование, качественный и количественный состав, номер серии, объем серии, дата производства, срок годности, физические, химические, биологические, фармацевтические свойства);

сведения о препарате сравнения¹⁵ (в том числе наименование, качественный и количественный состав действующих веществ, качественный состав вспомогательных веществ, номер серии, срок годности, физические, химические, биологические, фармацевтические свойства, номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата) в случае его использования при проведении клинического исследования;

обоснование выбора референтного препарата¹⁶ (при исследовании биоэквивалентности);

описание и обоснование используемых в исследованиях методов, оборудования и средств измерения;

сведения о выборе используемых в исследовании целевых животных, их вида, возраста, пола, массы тела;

о включении (исключении) целевых животных в исследование, порядок их замены;

схема исследования и ее обоснование;

количество целевых животных в группе, периодичность оценки состояния целевых животных и отбора проб, оцениваемые в процессе исследования показатели и методики их оценки, их обоснование;

описание биологического материала, отбираемого для осуществления исследования, способов его отбора и хранения, их обоснование;

методы распределения целевых животных по группам, информация о предшествующей и сопутствующей терапии;

критерии постановки диагноза и способы его подтверждения¹⁷;

описание лабораторных исследований, проводимых в процессе исследования;

способы, пути введения, доза и режим дозирования исследуемого лекарственного препарата и (при наличии) препарата сравнения, их обоснование;

критерии оценки эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата¹⁸;

требования к внесению изменений в план клинического исследования;

описание процедуры статистической обработки результатов исследования.

96. План клинического исследования составляется разработчиком или

¹⁵ Подпункт «з» пункта 3 раздела V приложения № 15 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1. Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

¹⁶ Пункт 11 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

¹⁷ Подпункт «т» пункта 3 раздела V приложения № 15 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1. Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

¹⁸ Подпункт «ф» пункта 3 раздела V приложения № 15 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1. Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

сторонней организацией (в случае ее привлечения для осуществления исследования).

97. План клинического исследования подписывается лицом, ответственным за проведение клинического исследования, с указанием его должности, места работы.

98. Лица, участвующие в осуществлении исследования, должны вести протокол исследования на бумажном носителе и (или) в электронном виде.

99. В протоколе исследования указываются:

наименование исследования, проводимого в рамках клинического исследования;

перечень использованного оборудования, средств измерения и реактивов, реагентов, стандартных образцов и тест-систем (при использовании);

первичные данные о результатах измерений и наблюдений (при возможности индивидуального маркирования животных);

описание и оценка процедур статистического анализа (с указанием названия использованного программного обеспечения при его использовании) (дополнительно при исследовании биоэквивалентности указываются информация, предусмотренная в пункте 106 настоящих Правил);

сведения об используемых целевых животных (вид, возраст, количество, масса, пол и количество групп целевых животных), условия содержания и кормления целевых животных, параметры окружающей среды в помещениях, в которых содержатся целевые животные;

сведения о возникновении нежелательных реакций¹⁹ и серьезных нежелательных реакций²⁰ и мерах по их устранению;

схема исследования (далее – дизайн исследования), в том числе способ введения лекарственных препаратов, доза и режим дозирования, интервал времени между введением лекарственных препаратов, биологический материал, схема отбора проб биологического материала, условия их хранения (при исследовании биоэквивалентности);

описание аналитического метода (при исследовании биоэквивалентности);

хроматограммы (при исследовании биоэквивалентности хроматографическим или масспектрометрическим методами);

описание методов фармакокинетического анализа (при исследовании биоэквивалентности);

описание критериев биоэквивалентности (при исследовании биоэквивалентности);

фамилии, имена, отчества (при наличии), ученые степени (при наличии) лиц, участвовавших в осуществлении исследования;

¹⁹ Пункт 50.1 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

²⁰ Пункт 51 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

дата подписания и номер, позволяющий идентифицировать протокол исследования.

100. Для автоматически регистрируемых параметров с большим числом индивидуальных значений в протоколе исследования вместо первичных данных о результатах измерений и наблюдений допускается указывать результаты первичной обработки этих данных.

101. Протокол исследования подписывается всеми лицами, участвовавшими в проведении исследования.

102. Содержание протокола должно позволять:

однозначно идентифицировать исследование, использовавшиеся образцы лекарственного препарата, вид исследования, методы, лиц, участвующих в получении данных и в подготовке осуществления исследования, а также оборудование, реагенты и реактивы, стандартные образцы и тест-системы (в случае их использования);

воспроизвести ход исследования, предусмотренного планом клинического исследования.

103. Изменения сведений, содержащихся в протоколе исследования, оформляются в виде дополнений к указанному протоколу, которые подписываются всеми лицами, участвовавшими в проведении клинического исследования, с указанием даты и номера дополнения к протоколу исследования.

104. После завершения исследования, проведенного в рамках клинического исследования, лицом, ответственным за осуществление данного исследования, должен быть составлен и подписан отчет о результатах исследования, в котором указываются:

наименование вида исследования;

дата и номер, позволяющие идентифицировать данный отчет;

полное и (или) сокращенное (при наличии) наименование, адрес регистрации по месту нахождения юридического лица, проводящего исследование, адрес осуществления исследования;

даты начала и завершения исследования;

цель и задачи исследования;

фамилии, имена, отчества (при наличии), ученые степени (при наличии), места работы лица, ответственного за осуществление данного вида исследования, и лиц, участвующих в осуществлении исследования;

описание исследуемого лекарственного препарата и препарата сравнения (при наличии), включая состав, физико-химические, биологические, фармацевтические свойства, номер серии, срок годности;

описание хода исследования с указанием использованных материалов и методов;

перечень использованного оборудования, средств измерения и реактивов, реагентов, препаратов сравнения и тест-систем (в случае их использования);

режим дозирования, кратность и путь введения исследуемого лекарственного препарата;

вид, возраст, пол, количество целевых животных в каждой группе, условия кормления;

результаты исследования со ссылками на соответствующие первичные данные о результатах измерений и наблюдений, их статистический анализ;

выводы из проведенного исследования.

105. При исследовании биоэквивалентности в отчете о результатах исследования указываются сведения, предусмотренные пунктом 104 настоящих Правил, а также следующая информация:

обоснование выбора метода определения действующего вещества, или метаболита, или изомера, обладающих фармакологической активностью (далее – аналит), в биологическом материале;

описание использованного способа расчета фармакокинетических параметров;

результаты определения содержания аналита в биологическом материале, полученные для каждого целевого животного, соответствующие средние значения и величины стандартных отклонений;

статистические критерии, использованные для оценки биоэквивалентности, и результаты этой оценки.

106. Для каждого сравниваемого лекарственного препарата должна быть указана информация, предусмотренная в абзаце двадцатом раздела 10 приложения № 12 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1²¹.

107. В случае отклонения от плана клинического исследования лицом, ответственным за осуществление клинического исследования, проводимого в рамках клинического исследования, составляются изменения в план клинического исследования с указанием причин отклонения, которые утверждаются разработчиком и прилагаются к плану клинического исследования.

108. В случае привлечения для проведения клинического исследования сторонней организации после завершения исследования на основании указанного в пункте 104 настоящих Правил отчета о результатах исследования лицом, ответственным за осуществление клинического исследования, составляется и подписывается заключение, содержащее выводы из проведенного исследования.

109. После завершения всех исследований, проведенных в рамках клинического исследования, разработчиком составляется отчет на основании отчетов о результатах исследований, указанных в пункте 104 настоящих Правил, и заключений (при наличии), указанных в пункте 108 настоящих Правил.

²¹ Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

110. Отчет о результатах клинического исследования подписывается руководителем разработчика.

111. В отчете о результатах клинического исследования указываются: наименование отчета;

дата и номер отчета, позволяющие его идентифицировать;

наименование исследуемого лекарственного препарата;

полные и (или) сокращенные (при наличии) наименования, адреса регистрации по месту нахождения юридических лиц: разработчика, производителя исследуемого лекарственного препарата и сторонних организаций (в случае привлечения таких организаций для проведения клинического исследования);

даты начала и окончания клинического исследования;

цели и задачи клинического исследования;

краткое описание проведенного клинического исследования, наименование, дозировка, режим дозирования, показания для применения препарата сравнения (при наличии), продолжительность клинического исследования, дозирование исследуемого лекарственного препарата, виды целевых животных, результаты клинического исследования;

оглавление, включая перечень приложений, таблиц;

перечень сокращений, используемых в отчете;

описание проведенного доклинического исследования, информация о стандартном образце (при наличии), продолжительность доклинического исследования, информация об экспериментальных животных, результаты доклинического исследования;

описание исследуемого лекарственного препарата, включая его состав, физико-химические, биологические и фармацевтические свойства;

виды исследований, проведенных в рамках клинического исследования;

сведения о целевых животных и распределении их по группам (вид, возраст, количество, масса и пол целевых животных, использованных в каждом виде исследований, условия их содержания, кормления и поения, количество групп целевых животных в каждом виде исследований);

доза (дозы), режим дозирования, способы введения и применения, время приема исследуемого лекарственного препарата, продолжительность лечения (далее – схема применения лекарственного препарата);

описание и оценка процедур статистического анализа (с указанием названия программного обеспечения при его использовании);

результаты исследований со ссылками на отчеты о результатах каждого вида исследований, проведенных в рамках клинического исследования, а также анализ указанных результатов, включая описание нежелательных реакций (описание нежелательных реакций, их анализ, списки нежелательных реакций, которые наблюдались у целевых животных), описание случаев гибели целевых животных и других серьезных нежелательных реакций, оценка клинико-лабораторных показателей животных (при наличии), параметры жизненно важных

функций организма целевых животных и иная информация по вопросам безопасности, а также оценка эффективности и безопасности исследуемого лекарственного препарата;

выводы о переносимости исследуемого лекарственного препарата целевыми животными, подборе оптимальных дозировок исследуемого лекарственного препарата и курса лечения на конкретной группе животных с определенным заболеванием, безопасности и эффективности исследуемого лекарственного препарата, предназначенного для лечения определенных заболеваний животных, или эффективности исследуемого лекарственного препарата для профилактики заболеваний здоровых животных, возможностях расширения показаний к применению зарегистрированного лекарственного препарата и выявления ранее неизвестных побочных действий²².

112. К отчету о результатах клинического исследования прилагаются: планы клинических исследований (или их копии, заверенные разработчиком лекарственного препарата);

отчеты о результатах каждого вида исследований, проведенных в рамках клинического исследования;

заключения сторонних организаций (при наличии) или копии заключений и отчетов о результатах каждого вида исследований, проведенных в рамках клинического исследования, заверенные этими организациями.

113. При исследовании биоэквивалентности к отчету о результатах клинического исследования прилагается копия протокола валидации метода определения аналита, содержащего следующие сведения о:

линейности в необходимом диапазоне концентраций;

влиянии биологического материала на получаемый результат исследования;

пределе обнаружения метода;

пределе количественного определения метода;

селективности метода;

точности метода;

прецизионности метода;

стабильности аналита в биологическом материале.

114. К протоколу валидации, указанному в пункте 113 настоящих Правил, в случае определения аналита хроматографическим или масспектрометрическим методами прилагаются хроматограммы, подтверждающие представленные результаты валидации.

115. Исследования биоэквивалентности не проводятся в отношении²³: иммунобиологических лекарственных препаратов;

²² Часть 5 статьи 12 Федерального закона № 61-ФЗ.

²³ Абзацы второй – шестой подраздела 2.1 раздела 2 приложения № 12 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1. Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

лекарственных препаратов на основе биомассы, протеинов или пептидов;

лекарственных препаратов, концентрация которых в сыворотке или плазме крови не определяет их эффективность в месте действия;

лекарственных препаратов для интрацистернального или внутриматочного введения.

116. Действующее вещество в референтном лекарственном препарате²⁴ и в воспроизведенном лекарственном препарате²⁵ должно иметь одинаковую молекулярную форму.

117. Перед началом исследования биоэквивалентности должен быть проведен анализ образцов воспроизведенного и референтного лекарственных препаратов на содержание и подлинность действующего вещества (действующих веществ).

118. Дозы референтного и воспроизведенного лекарственных препаратов должны быть одинаковыми. При выборе дозы в пересчете на действующее вещество следует руководствоваться инструкцией по ветеринарному применению референтного лекарственного препарата.

119. В случае если референтный лекарственный препарат может применяться в разных дозах, следует использовать максимальную рекомендованную инструкцией по ветеринарному применению референтного лекарственного препарата дозу (далее – рекомендованная доза).

В случае если имеется научное обоснование нецелесообразности использования в исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата максимальной рекомендованной дозы, допускается использовать любую дозу из диапазона доз, указанных в инструкции по ветеринарному применению референтного лекарственного препарата.

120. В случае если при введении рекомендованной дозы действующее вещество (действующие вещества) в крови не достигает (не достигают) доступных для измерения современными методами значений, допускается использование более высоких доз, но не более трехкратной рекомендованной дозы при условии, что использование таких доз не приводит к возникновению нежелательных реакций организма животного.

121. Подготовку воспроизведенного и референтного лекарственных препаратов к введению целевым животным следует проводить способом, при котором не оказываются влияния на результаты исследования. Исследуемый лекарственный препарат вводится целевым животным таким образом, чтобы каждое такое животное гарантированно получило дозу введенного исследуемого лекарственного препарата. Для лекарственных препаратов в форме таблеток с риской допускается использование разделенной по риске части таблетки в случае если нормативным

²⁴ Пункт 11 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

²⁵ Пункт 12 статьи 4 Федерального закона № 61-ФЗ.

документом на лекарственный препарат предусмотрен контроль однородности дозирования частей таблеток.

122. Если референтный лекарственный препарат выпускается с разной дозировкой, исследование биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата должно проводиться по одной из дозировок при соблюдении следующих условий:

качественный состав действующих веществ и вспомогательных веществ референтного лекарственного препарата с разной дозировкой одинаков (за исключением красителей и ароматизаторов);

соотношение между содержанием действующих веществ и вспомогательных веществ референтного лекарственного препарата с разной дозировкой одинаково;

технология производства референтного лекарственного препарата с разной дозировкой одинакова.

123. Многократное введение при исследовании биоэквивалентности применяется для:

лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением действующего вещества, предназначенных для многократного введения и накапливаемых в организме животного;

лекарственных препаратов, концентрацию которых в крови существующими аналитическими методами не представляется возможным определить при однократном введении.

124. В случаях, предусмотренных пунктом 123 настоящих Правил, при выборе кратности введения следует руководствоваться инструкцией по ветеринарному применению референтного лекарственного препарата и определять концентрацию действующего вещества в крови перед введением следующей дозы лекарственного препарата.

125. При отсутствии в плане биоэквивалентности исследования обоснования для многократного введения при исследовании биоэквивалентности применяется однократное введение лекарственного препарата.

126. В случае если инструкцией по ветеринарному применению референтного лекарственного препарата предусмотрено несколько путей его введения, исследование биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата может проводиться любым из указанных путей введения при наличии в плане биоэквивалентности исследования обоснования взаимозаменяемости разных путей введения.

При отсутствии обоснования, указанного в абзаце первом настоящего пункта, исследование биоэквивалентности должно проводиться при всех способах введения, предусмотренных проектом инструкции по ветеринарному применению воспроизведенного лекарственного препарата.

127. При проведении исследования биоэквивалентности выбор дизайна исследования осуществляется в соответствии с требованиями, предусмотренными подразделом 2.5 раздела 2 приложения № 12

к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1²⁶.

128. В случае если инструкцией по ветеринарному применению референтного лекарственного препарата предусмотрено применение референтного лекарственного препарата к нескольким видам животных, исследование биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата возможно на одном из указанных видов животных, если они относятся к теплокровным животным.

129. Для проведения исследования биоэквивалентности могут использоваться животные любого пола. Возраст животных, порода, масса, уровень продуктивности (для животных, используемых для получения продукции животного происхождения) в группе животных, которой вводится референтный лекарственный препарат, должны соответствовать группе животных, которой вводится воспроизведенный лекарственный препарат.

130. В день введения лекарственного препарата доступ животных к корму должен быть ограничен, если иное не предусмотрено в плане биоэквивалентности исследования.

131. Животные для проведения исследования биоэквивалентности в течение не менее чем 30 суток (птицы – в течение 15 суток) до начала исследования биоэквивалентности и в период исследования биоэквивалентности не должны получать лекарственных препаратов, если иное не предусмотрено планом биоэквивалентности исследования.

132. В исследовании биоэквивалентности должны использоваться целевые животные в количестве, необходимом для обеспечения статистической значимости исследования, но не менее шести в одной группе.

133. В качестве биологического материала для исследования биоэквивалентности используются сыворотка, плазма крови или цельная кровь целевых животных. В случае невозможности определения концентрации действующего вещества (действующих веществ) и (или) его (их) метаболитов в плазме крови, сыворотке, цельной крови допускается определение действующего вещества (действующих веществ) и (или) его (их) метаболитов в тканях целевых животных.

134. При проведении исследования биоэквивалентности используются схема и продолжительность отбора проб, позволяющие оценить возрастание уровня аналита в крови, время достижения максимальной концентрации, а также период снижения концентрации. В случае изучения биоэквивалентности препаратов для внутривенного введения проводится отбор проб, позволяющий оценить только период снижения концентрации.

²⁶ Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

Продолжительность отбора проб определяется исходя из периода поддержания эффективных концентраций и обеспечения статистической значимости исследования.

135. При изучении лекарственных препаратов, действующие вещества которых в норме присутствуют в организме животных, предусматривается отбор проб биологического материала не менее двух раз для определения фонового уровня таких веществ.

136. При исследовании биоэквивалентности лекарственного препарата, содержащего в составе несколько действующих веществ, определяется концентрация каждого действующего вещества, входящего в состав лекарственного препарата.

137. Оценка биоэквивалентности проводится на основании определения концентрации в биологическом материале фармакологически активного вещества. Если действующее вещество подвергается метаболизму в организме целевых животных с образованием активных метаболитов, определяется концентрация каждого метаболита.

Для оценки биоэквивалентности используются графики зависимости концентрации анализита в биологическом материале от времени после введения препарата, построенные для референтного и воспроизведенного препаратов (фармакокинетическая кривая²⁷).

138. Референтный и воспроизведенный лекарственные препараты считаются биоэквивалентными, если отношение верхней и нижней границы доверительного интервала при 95% уровне вероятности для максимальной концентрации анализита в биологическом материале и площади под фармакокинетической кривой находятся в пределах 80 – 125%²⁸.

²⁷ Абзац третий раздела 4 приложения № 12 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1. Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.

²⁸ Абзац четырнадцатый раздела 8 приложения № 12 к Правилам регулирования обращения ветеринарных лекарственных средств на таможенной территории Евразийского экономического союза, утвержденным решением Совета Евразийской экономической комиссии от 21 января 2022 г. № 1. Является обязательным для Российской Федерации в соответствии с Договором.