

Государственный контроль обращения лекарственных средств: этап доклинических исследований

А.А. Таубэ^{1, 2}

¹Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения РФ, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

²Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет; Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, дом 14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Таубэ Александра Альбертовна – ведущий научный сотрудник Центра планирования и координации Научного центра экспертизы средств медицинского применения; доцент кафедры экономики и управления Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (911) 714-33-23. E-mail: aleksandra.taube@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0001-5594-4859

РЕЗЮМЕ

Введение. Доклинические исследования (ДКИ) как один из этапов жизненного цикла лекарственного препарата (ЛП) проводятся в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (GLP). GLP – это система качества, которая касается организации процесса и условий, при которых планируется проводить, а также контролировать, регистрировать и архивировать результаты ДКИ. GLP призвана стандартизировать и унифицировать проведение всех ДКИ путем использования стандартных и валидированных методик, процедур. Тщательно контролируемые условия и процессы позволяют получать результаты, отвечающие критериям воспроизводимости и отслеживания получения данных. Задачей регуляторных органов является мониторинг (инспектирование) исследовательских центров на соответствие требованиям правил GLP в целях обеспечения надлежащего проведения ДКИ кандидатов в лекарственные средства (ЛС).

Цель работы: изучение принципов мониторинга оценки соответствия исследовательских центров требованиям GLP, а также результатов таких оценок регуляторными органами.

Материал и методы. Материалами послужили зарубежные и российские нормативные документы, отчетные документы Федеральной службы здравоохранения России, Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США. В исследовании были использованы информационно-аналитические методы, ретроспективный и контент-анализ.

Результаты. Изучены методологические подходы к регулированию исследовательских центров, проводящих ДКИ ЛС в РФ. Проанализированы отчетные документы по проведению инспектирования в России и США. Изучены количество и характер нарушений по определяемым критериям.

Заключение. Проведенный анализ регулирования ИЦ в РФ показал соответствие формальным индикаторам ВОЗ по оценке деятельности национальных регуляторов в области обращения ЛС. Выявлено, что в России отсутствуют аккредитационные требования для проведения ДКИ ЛС. Существуют общие аккредитационные требования для деятельности лаборатории в любой области, которые подтверждаются по каждому виду деятельности и включают методики и объекты испытаний. В рамках полноценной аккредитации лаборатория может проводить ДКИ. Результаты показали, что в РФ проводится гораздо больше инспекционных проверок, чем в США.

Ключевые слова: надлежащая лабораторная практика, GLP, руководство, экспертная оценка, нормативное регулирование.

Для цитирования: Таубэ А.А. Государственный контроль обращения лекарственных средств: этап доклинических исследований. Фармация, 2021; 70 (3): 50–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-03-09>

STATE CONTROL OVER CIRCULATION OF MEDICINES: THE STAGE OF PRECLINICAL TRIALS

A.A. Taube^{1, 2}

¹Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow, 127051, Russian Federation

²Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Taube Aleksandra Al'bertovna – Leading Researcher, Center for Planning and Coordination of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Associate Professor of the Department of Economics and Management, St. Petersburg University of Chemistry and Pharmacy, PhD. Tel.: +7 (911) 714-33-23. E-mail: aleksandra.taube@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0001-5594-4859

SUMMARY

Introduction. Preclinical trials (PCTs) as one of the stages of the drug life cycle are conducted in accordance with good laboratory practice (GLP). GLP is a quality system that deals with the organization of the process and the conditions under which it is planned to conduct, as well as to monitor, record, and archive the results of PCTs. GLP is designed to standardize and unify all PCTs, by using standard and validated methods and procedures. The carefully controlled conditions and processes allow one to obtain results that meet the criteria for reproducibility and tracking of data acquisition. The task of regulatory authorities is to monitor (inspect) research centers (RCs) for compliance with the requirements of the GLP regulations in order to ensure the proper performance of PCTs of drug candidates.

Objective: to study of the principles of monitoring the assessment of the compliance of RCs with the GLP requirements, as well as the results of these assessments by regulatory authorities.

Material and methods. The materials were foreign and Russian regulatory documents, accounting documents of the Federal Health Service of Russia and the US Food and Drug Administration. The study used information and analytical methods, retrospective and content analysis.

Results. The methodological approaches to regulating the RCs conducting drug PCTs in the Russian Federation were studied. The report documents on making inspections in Russia and the United States were analyzed. The number and nature of violations were investigated according to the defined criteria.

Conclusion. The analysis of the regulation of RCs in the Russian Federation has shown the compliance with the formal WHO indicators for assessing the activities of national regulators in drug circulation. It has been found that in Russia there are no accreditation requirements for conducting drug PCTs. There are general accreditation requirements for laboratory activities in any field, which are confirmed for each type of activity and include methods and test objects. A laboratory can conduct PCTs within the obtained accreditation framework. The results have indicated that much more inspections are made in the Russian Federation than in the United States.

Key words: good laboratory practice, GLP, management, expert assessment, statutory regulation.

For reference: Taube A.A. State control over circulation of medicines: the stage of preclinical trials. *Farmatsiya*, 2021; 70 (3): 50–56. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-03-09>

Введение

В соответствии с федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» объем производства инновационных и отечественных лекарственных средств (ЛС) за счет коммерциализации созданных передовых технологий должен расти. Доклинические (неклинические) исследования (ДКИ) лекарственных средств являются важным этапом перевода разработок в производство лекарственных препаратов (ЛП).

ДКИ как один из этапов жизненного цикла ЛП проводятся в соответствии с надлежащей лабораторной практикой (GLP). GLP – это система качества, которая касается организации процесса и условий, при которых планируется проводить, а также контролировать, регистрировать и архивировать результаты ДКИ [1, 2]. Руководящие принципы GLP охватывают организацию, персонал, испытательный центр, систему обеспечения качества, систему тестирования, элемент тестирования, стандартные рабочие процедуры, регистрацию результатов и отчетность по исследованию в соответствии с принципами GLP. GLP обеспечивает достоверность, воспроизводимость, а также надежность данных испытаний на безопасность и призвана стандартизировать и унифицировать проведение всех ДКИ путем использования стан-

дартных валидированных методик и процедур. Тщательно контролируемые условия и процессы позволяют получать результаты, отвечающие критериям воспроизводимости и отслеживания получения данных.

Невоспроизводимость ДКИ является основной проблемой на этапе ранней разработки ЛС, что может быть связано с различными факторами: недостаточно полной документацией; сложными экспериментальными моделями; представлением выборочных отчетов, удобных для спонсоров; субъективной или ошибочной интерпретацией полученных данных [3]. Создание правил GLP призвано служить альтернативой традиционным оценкам исследования экспертом регуляторного органа [4]. Правила GLP распространяются не только на ЛП, но и на пестициды, косметическую продукцию, лекарственные средства для ветеринарного применения, пищевые и кормовые добавки, а также на химические вещества промышленного назначения. Они служат единым стандартом проведения исследования и способствуют признанию полученных в лаборатории результатов в других лабораториях и странах [4].

Нормативные документы, устанавливающие правила GLP, приняты во многих странах мира, в том числе в России [5–8]. Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам медицинского приме-

ния (ICH) в рамках GLP разработал комплексный набор руководств по безопасности. Взаимное признание данных ДКИ служит сокращению времени внедрения ЛП в разных странах, уменьшению затрат на разработку инновационных препаратов, сокращению испытаний на животных. Следует отметить, что не все исследования должны проводиться в соответствии с правилами GLP. Доклинические/неклинические исследования делятся на поисковые и опорные (подтверждающие). Поисковые исследования проводятся с неизвестным результатом и носят исследовательский характер. Они не могут проводиться по стандартизованным методикам и процедурам. Однако к ним должны применяться правила GLP в части персонала, документации, архивов, тест-моделей.

Международной практикой является аккредитация испытательных центров (ИЦ) и последующий мониторинг оценки соответствия ИЦ полученной аккредитации. Регуляторные органы выпускают руководства и рекомендации [9] для организации деятельности ИЦ руководителям исследований и персоналу по обеспечению качества о том, как следует планировать, управлять, документировать и сообщать о получаемых результатах, чтобы соответствовать ожиданиям и требованиям GLP. Задачей регуляторных органов является мониторинг (инспектирование) ИЦ на соответствие требованиям правил GLP в целях обеспечения надлежащего проведения ДКИ кандидатов в ЛС.

Цель работы – изучение принципов мониторинга оценки соответствия ИЦ требованиям GLP, а также результатов таких оценок регуляторными органами.



Рис. 1. Схема регулирования деятельности исследовательских центров, проводящих доклинические исследования

Fig. 1. Scheme for regulating the activities of research centers conducting preclinical trials

Материал и методы

Материалами для исследования послужили зарубежные и российские нормативные документы, отчетные документы Федеральной службы здравоохранения России (далее Росздравнадзор), Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США. В исследовании были использованы информационно-аналитические методы, ретроспективный и контент-анализ.

Результаты и обсуждение

Несмотря на то, что в настоящий момент в России соблюдение требований GLP является обязательным требованием для лабораторий, при выходе ЛП на рынок требуется предоставить в составе регистрационного досье (РД) материалы ДКИ, полученных при соблюдении правил GLP. Таким образом, для стран, присоединившихся к требованиям ICH к составу РД в виде общего технического документа (ОТД) соблюдение правил GLP является обязательным. Россия, как и ЕАЭС, применяет в качестве обязательного формат ОТД при регистрации ЛП. Законодательство России и ЕАЭС предусматривает при возникновении вопросов у эксперта, рассматривающего результаты ДКИ в составе Модуля 3 РД, инициирование уполномоченным органом внеплановой инспекционной проверки ИЦ на соответствие правилам и принципам GLP.

В странах-членах Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) мониторинг и оценка соответствия ИЦ проводится представителями ОЭСР, список которых представлен на официальном сайте организации. При этом подчеркивается, что различные показатели должны быть обобщены в комплексную оценку адекватности инспектируемого ИЦ [4, 9]. ИЦ после получения аккредитации регулярно подтверждают соответствие полученному сертификату [10].

В нашей стране лабораторные исследования кандидатов в ЛС являются комплексной задачей, поэтому нормируются документами, принятыми разными уполномоченными органами РФ. Деятельность ИЦ регулируется различными ведомствами, обладающими различными полномочиями (рис. 1, табл. 1). Любой ИЦ независимо от вида деятельности получает аккредитацию в национальной системе аккредитации, которую в соответствии с Положением о Федеральной службе по аккредитации (Росаккредитация) уполномочена проводить. Аккредитация проводится в области предполагаемой деятельности ИЦ, в зависи-

**Полномочия органов исполнительной власти РФ в области
регулирующей деятельности исследовательских центров**

Table 1

Powers of the Russian Federation executive authorities in regulating the activities of research centers

Орган исполнительной власти РФ	Полномочия
Росздравнадзор	1. Лицензирование: <ul style="list-style-type: none"> • на право фармацевтической деятельности; • на осуществление деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивирования наркосодержащих растений; • в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных и генно-инженерно-модифицированных организмов III и IV степени потенциальной опасности, осуществляемой в замкнутых системах. 2. Организация и проведение инспекционных проверок по соблюдению субъектами обращения лекарственных средств установленных требований к доклиническим исследованиям лекарственных средств. 3. Федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств: <ul style="list-style-type: none"> • организация и проведение проверок соблюдения субъектами обращения ЛС установленных ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» и принятыми в соответствии с ним иными нормативными правовыми актами РФ требований к ДКИ ЛС; • организация и (или) проведение инспектирования субъектов обращения ЛС для медицинского применения на соответствие правилам надлежащей лабораторной практики
Росаккредитация	<ul style="list-style-type: none"> • Проведение аккредитация лабораторий юридических лиц и исследовательских центров в национальной системе аккредитации на соответствие ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 • Сертификация лабораторий на соответствие требованиям GLP ОЭСР • Организация выдачи бланков сертификатов соответствия • Контроль за соблюдением исследовательскими центрами принципов надлежащей лабораторной практики, соответствующих принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития • Организация формирования и ведения реестров
<i>Дополнительные документы для осуществления деятельности исследовательских центров</i>	
Роспотребнадзор	Выдача санитарно-эпидемиологических заключений
Рособрнадзор	Лицензирование на право ведения образовательной деятельности

мости от вида работ. Область аккредитации ИЦ содержит методы, объекты исследований и определяемые показатели.

Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (61-ФЗ), а также нормативно-правовые акты не предусматривают аккредитацию организаций и учреждений, осуществляющих ДКИ ЛС. В соответствии с 61-ФЗ, Приказом Минздрава России №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (далее Приказ №199н) «организация и проведение ДКИ осуществляется ... в организациях, имеющих необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования». Приказ №199н устанавливает требования, направленные на обеспечение качества ДКИ ЛС, а именно: требования к процессам, организа-

ции, планированию, порядку проведения и контролю качества ДКИ ЛС, оформлению их результатов и архивированию.

Сертификация на соответствие требованиям GLP в России является добровольной. В настоящий момент она носит имиджевый характер и проводится в соответствии с Решением 1172 «О признании и об оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики организации экономического сотрудничества и развития». Наличие такой сертификации дает преимущества для принятия результатов ДКИ российских ИЦ в странах-членах ОЭСР. В настоящий момент (на 15.12.2020) в реестр лабораторий, соответствующих принципам GLP внесены 12 ИЦ. С 1 сентября 2019 г. введен в действие

межгосударственный стандарт ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». В соответствии с данным стандартом, каждая испытательная лаборатория должна пройти аккредитацию на соответствие и далее также необходимо подтверждать соответствие в ходе инспекционных проверок.

В соответствии с Положением об утверждении, Росздравнадзор уполномочен осуществлять федеральный государственный контроль ИЦ посредством организации и проведения проверок на соответствие правилам GLP. С другой стороны, с 22 февраля 2016 г. вступил в силу Приказ Минэкономразвития России от 25 декабря 2015 г. №980 «Об утверждении Административного регламента предоставления Федеральной службой по аккредитации государственной услуги по признанию оценке соответствия испытательных лабораторий (центров) принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам надлежащей лабораторной практики Организации экономического сотрудничества и развития, внесению изменений в реестр испытательных лабораторий (центров), соответствующих принципам надлежащей лабораторной практики, соответствующим принципам GLP ОЭСР» (далее – Приказ №980).

Федеральный государственный контроль (надзор) проводится в соответствии с Федеральным законом «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля» (ФЗ-294) и Постанов-

лением Правительства РФ от 28 апреля 2015 г. №415 «О Правилах формирования и ведения единого реестра проверок».

В срок до 31 декабря предшествующего года на сайте Генеральной прокуратуры РФ вывешивается план проводимых проверок. Также планы проверок размещаются на сайтах Росздравнадзора и <https://proverki.gov.ru>. Отчеты по проверкам находятся на официальном сайте в открытом доступе. Однако результаты проверок по ранжированию выявленных нарушений, не публикуются.

По информации, представленной на официальном сайте Росздравнадзора [11], в 2014 г. проведено 77 инспекционных проверок КИ и ДКИ, в 2013 г. – 114. Инспекции данного вида проводятся как сотрудниками центрального аппарата, так и территориальных органов Росздравнадзора в субъектах РФ с учетом риск-ориентированной модели. В отчетность принято объединять инспекционный контроль за проведением и доклинических, и клинических исследований. Это связано, в том числе с тем, что организации могут проводить как ДКИ, так и КИ. Так в 2014 г. из 27 проверенных организаций, 3 проводили ДКИ, 7 проводили как ДКИ, так и КИ. Нарушения были выявлены в 1 из 3 организаций, проводящих ДКИ и в 4 из 7 проводящих ДКИ и КИ. Судя по отчету, серьезных нарушений не выявлено, так как не выписано ни одного протокола об административных правонарушениях. Федеральной службой в IV квартале 2019 г. проведена 21 проверка (Информационное письмо от 21.01.2020 №01И-117/20 «О предоставлении информации по проверкам доклинических и клинических исследований за IV квартал 2019 года»), в том числе 12 плановых документарных, по которым выданы предписания по устранению выявленных нарушений. Из 9 внеплановых инспекций 8 было документарных по проверке исполнения выданных ранее предписаний и 1 инспекция – выездная, в связи с поступлением информации об угрозе причинения вреда жизни и здоровью граждан.

В США инспекционный контроль проводится отраслевыми подразделениями Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA): Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), который проводит инспекционный контроль при проведении неклинических исследований биологических ЛС, и Center for Drug Evaluation and Research (CDER), проводящий инспекционный контроль остальных ЛС. За фискальный 2019 г. было проведено 29 инспекций

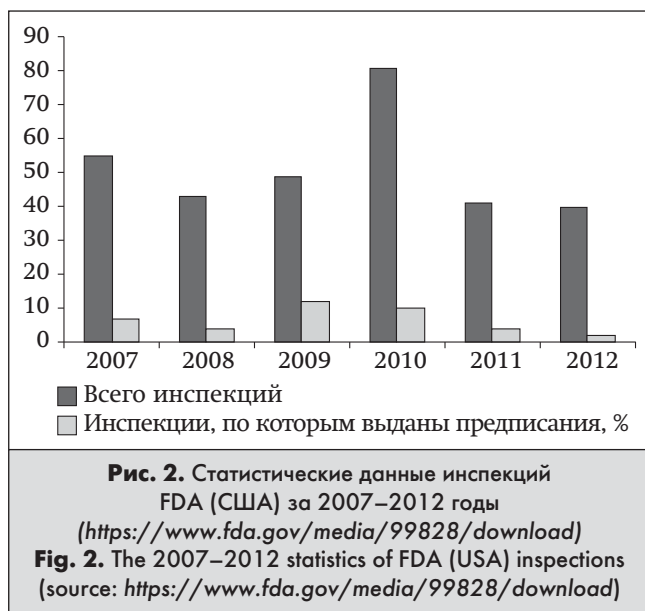


Таблица 2

Несоответствия, выявленные в результате инспекций исследовательских центров FDA (США)

Table 2

Inconsistencies identified as a result of inspections of FDA research centers (USA)

Несоответствия	Годы						
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Организация/персонал	48	36	30	46	38	50	54
Отчеты/записи об исследовании	29	20	19	35	19	14	15
Оборудование, реагенты	25	29	9	15	11	12	11
СОП	12	13	7	8	11	11	12
Проведение исследования	9	16	9	16	11	7	5
Протокол	16	2	5	6	4	1	3
Уход за животными	7	5	5	5	2	2	1

Примечание: Источник – сайт FDA <https://www.fda.gov/media/99828/download>
 Note: Source: FDA website: <https://www.fda.gov/media/99828/download>

на соответствие требованиям GLP (Title 21 Code of Federal Regulations, part 58 (21 CFR part 58)), в том числе 25 – CDER и 4 – CBER. Статистические данные по проведенным инспекциям показаны на рис. 2. Результаты инспекций FDA классифицирует на: NAI – действия не указаны (нет административных правонарушений); OAI – официальное действие – выданы предписания инспектора; VAI – добровольные действия (незначительные нарушения, которые инспектируемые организации обязались устранить). Для 12% инспектируемых были приняты административные решения (предписания) (OAI) [12].

Количество нарушений, требующих административных действий, от подразделений FDA по годам распределяется неравномерно и наблюдается тенденция к уменьшению нарушений всех типов. Согласно данным FDA (табл. 2), большинство обнаруженных несоответствий во время GLP-мониторинга связаны с организационными или кадровыми недостатками. Далее с большим отрывом по убыванию идут несоответствия, связанные с неправильно оформляемыми результатами исследований, оборудованием и реагентами, некорректно оформленными или несоответствующими стандартными операционными процедурами. Также выявлены несоответствия, связанные с проведением самого исследования и оформлением протоколов исследований. Стабильно низкий уровень выявляемых несоответствий в отношении требований, предъявляемых к содержанию и уходу за животными. Несоответствия такого рода выявляются реже, чем в остальных категориях,

и наблюдается тенденция к их дальнейшему сокращению. Возможно, данная тенденция связана с общим сокращением применения животных в ДКИ. Большие проблемы вызывает соблюдение требований, связанных с персоналом и общей организацией исследований.

Заключение

Проведенный анализ регулирования ИЦ в РФ показал соответствие формальным индикаторам ВОЗ по оценке деятельности национальных регуляторов в области обращения ЛС. Регулирование таких важных узлов в разработке ЛС как ИЦ должно осуществляться с разных сторон, что и организовано в России. Следует отметить, что одним из индикаторов ВОЗ является согласованность в оценке процессов и результатов деятельности ИЦ между уполномоченными органами, которая должна быть выражена в наличии коммуникации и координации действий. Этот индикатор также находит свое отражение в нормативных документах и деятельности российских уполномоченных органов. Другим индикатором ВОЗ является не только наличие документированных свидетельств наличия процедур или механизмов, обеспечивающих разработку и регулярное обновление документов системы качества, но и их доступность для регуляторных органов. Этот индикатор также соблюден в практике российского законодательства.

Однако в России отсутствуют аккредитационные требования для проведения ДКИ ЛС. Существуют общие аккредитационные требования для

деятельности лаборатории в любой области, которые подтверждаются по каждому виду деятельности и включают методики и объекты испытаний. В рамках полученной аккредитации лаборатория может проводить ДКИ.

В РФ проводится гораздо больше инспекционных проверок, чем в США. Однако распределение нарушений по требованиям GLP в РФ не публикуется. В ходе инспекций в США выявляются все типы нарушений. Полученные подробные результаты в США можно экстраполировать на российские ИЦ.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest

Литература/References

1. Jena Sapana Chavan G.B. Implementation of Good Laboratory Practices (GLP) in basic scientific research: Translating the concept beyond regulatory compliance Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2017; 89: 20–5. DOI:10.1016/j.yrtph.2017.07.010
2. Zscharnack M., Krause C., Aust G. et al. Preclinical good laboratory practice-compliant safety study to evaluate biodistribution and tumorigenicity of a cartilage advanced therapy medicinal product (ATMP). J. of Translational Medicine. 2015; 13: 160. DOI: 10.1186/s12967-015-0517-x
3. Begley C.G., Ioannidis J.P. A Reproducibility in Science: Improving the Standard for Basic and Preclinical Research. Circulation Research. 2015; 116 (1): 116–26. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303819
4. McCarty L.S., Borgert, C.J., Mihaich, E.M. Information quality in regulatory decision making: Peer review versus good laboratory practice. Environmental Health Perspectives. 2012; 120 (7): 927–34. DOI: 10.1289/ehp.1104277
5. Трапкова А.А., Врубель М.Е. Государственный контроль за проведением доклинических и клинических исследований лекарственных средств для медицинского применения. Вестник Росздравнадзора. 2019; 2: 50–5. [Трапкова А.А., Врубель М.Е. State control over the conduct of preclinical and clinical studies of medicines for medical use. Vestnik Roszdravnadzora. 2019; 2: 50–5 (in Russian)]
6. Вельц Н.Ю. Аляутдин Р.Н., Казаков А.С. и др. Правила надлежащей лабораторной практики. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; 1: 28–32. [Vel'ts N.Yu., Alyautdin R.N., Kazakov A.S. et al. The rules of good laboratory practice. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2016; 1: 28–32 (in Russian)]
7. Зайцева М.А., Иванов М.Б., Пикалова Л.В., Кашина Т.В. Цели и политика качества при проведении доклинических исследований. Фундаментальные исследования. 2013; 9 (2): 239–42. [Zaytseva M.A., Ivanov M.B., Pikalova L.V., Kashina T.V. Objectives and quality policy when carrying out preclinical studies. Fundamental'nie issledovaniya. 2013; 9 (2): 239–42 (in Russian)]
8. Енгальчева Г.Н., Сюбаев Р.Д., Горячев Д.В. Стандарты качества доклинических фармакологических исследований. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019; 9 (4): 248–55. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-4-248-255 [Engalycheva G.N., Syubaev R.D., Goryachev D.V. Quality Standards of Preclinical Pharmacological Studies. Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizi sredstv meditsinskogo primeneniya. 2019; 9 (4): 248–55. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-4-248-255 (in Russian)]
9. Fikes J.D., Patrick D.J., Francke S. et al. Society of Toxicologic Pathology Scientific and Regulatory Policy Committee Review: Review of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology. Toxicol. Pathol. 2015; 43 (7): 907–14. DOI: 10.1177/0192623315596382
10. Gyger M., Berdoy M., Dontas .I. et al. FELASA accreditation of education and training courses in laboratory animal science according to the Directive 2010/63/EU. Lab. Anim. 2019; 53 (2): 137–47. DOI: 10.1177/0023677218788105
11. Итоги государственного контроля качества лекарственных средств, контроля качества проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, мониторинга безопасности лекарственных препаратов и медицинских изделий за 2014 год. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2015/4/6/1428320549.08744-1-27554> (дата обращения 1.12.2020). [Results of the state quality control of medicines, quality control conducting preclinical studies of medicines and clinical studies of medicines, monitoring the safety of medicines and medical devices for 2014. [Electronic resource]. Access mode: <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2015/4/6/1428320549.08744-1-27554> (circulation date 1.12.2020). (in Russian)]
12. Bioresearch Monitoring (BIMO) Fiscal Year 2019. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov/media/136797/download> (circulation date 1.12.2020).

Поступила 26 января 2021 г.

Received 26 January 2021

Принята к публикации 29 марта 2021 г.

Accepted 29 March 2021