

1 – ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2

1 – Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russia

* адресат для переписки:
E-mail:
evgeny.s.kulikov@gmail.com
Тел.: 8 (3822) 901 101 доб. 1528

АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНЫХ ТРЕБОВАНИЙ К КОМПЛЕКСНОМУ ПРОЕКТИРОВАНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О.С. Кобякова¹, Е.С. Куликов^{1*}, И.А. Деев¹, А.А. Дмитриев¹,
Н.А. Табакаев¹, И.Д. Пименов¹, Д.С. Тюфилин¹

Резюме. При проведении анализа международных требований к комплексному проектированию клинических исследований лекарственных средств было установлено, что глобальным документом являются стандарты ICH; на национальном уровне в Российской Федерации данным стандартом является ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», текст которого идентичен руководству по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice). Детализированные международные требования, регламентирующие различные аспекты проведения клинических исследований, разрабатываются глобальными регуляторами: FDA и EMA. В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют локальные нормативные документы, регламентирующие проектирование клинических исследований лекарственных средств, в этой связи с большой долей вероятности можно говорить о необходимости разработки национальных документов, регламентирующих различные аспекты планирования клинических исследований, и синхронизации данной нормативной базы с международными документами с целью обеспечения эффективного выхода отечественных лекарственных средств на зарубежные рынки.

Ключевые слова: проектирование клинических исследований, гармонизация, нормативные требования, ICH, FDA, EMA.

ANALYSIS OF INTERNATIONAL REQUIREMENTS FOR DESIGNING OF CLINICAL TRIALS

O.S. Kobyakova¹, E.S. Kulikov^{1*}, I.A. Deev¹, A.A. Dmitriev¹, N.A. Tabakaev¹, I.D. Pimenov¹, D.S. Tyufilin¹

Abstract. During the analysis of international requirements for designing of clinical trials we found that principal documents are provided by ICH. The main standard in Russian Federation is the National State Standard "Good Clinical Practice", that is similar to ICH GCP. Thorough industrial standards are issued by global regulators: FDA and EMA. Currently there is absence of local regulatory documents on designing clinical trials in Russia, thus there might be a distinct need in development of national regulatory documents and its harmonization with international standards for pharmaceutical industry.

Keywords: clinical trials design, harmonization, regulatory requirements, ICH, FDA, EMA.

ВВЕДЕНИЕ

Медицина является стремительно развивающейся отраслью науки, за последние два десятилетия концепции патогенеза и терапии многих заболеваний были кардинально пересмотрены международным сообществом. Подобные факты свидетельствуют об острой необходимости разработки новых методов диагностики и лечения заболеваний, следовательно, в первую очередь необходимо качественное проектирование и проведение клинических исследований. Так, в период с 2005 по 2015 годы количество клинических исследований, начатых по всему миру, по данным портала ClinicalTrials.gov, увеличилось почти в пятнадцать раз в сравнении с предшествующей декадой: с начала 1995 до начала

2005 года было запущено 12000 клинических исследований, а в период с 2005 по 2015 годы – уже более 170000 [1, 2].

Наряду с этим наблюдается устойчивая тенденция к усложнению клинических исследований, ужесточению требований заказчиков и, как следствие, падению эффективности проведения клинического исследования / испытания как проекта. В период с 1999 по 2005 год количество процедур в рамках одного клинического исследования выросло с 96 до 158 (+65%), средняя длительность проекта выросла с 460 до 680 дней (+70%), при этом уровень набора пациентов в исследование упал с 75 до 59% (-21%), а число участников, завершивших исследование, снизилось с 69 до 48% (-30%) [3].

С целью внесения ясности в вопрос локального и международного регулирования проектирования и проведения клинических исследований лекарственных средств мы провели анализ существующих в Российской Федерации и мире документов, регламентирующих данный вид деятельности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен комплексный анализ 40 международных и региональных официальных руководств и документов, регламентирующих планирование и проведение клинических исследований безопасности и эффективности лекарственных средств, размещенных в открытых источниках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Российской Федерации основным документом, регламентирующим принципы организации и проведения клинических исследований с участием человека в качестве субъекта, является национальный стандарт ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [4], который идентичен руководству по надлежащей клинической практике (Consolidated Guideline for Good Clinical Practice, GCP) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) [5].

Данные правила являются результатом стремления стран стандартизировать процесс клинических исследований с целью увеличения уровня их безопасности, повышения качества, сокращения сроков проведения, получения качественных данных и обеспечения максимального соблюдения прав субъектов исследования.

Необходимо отметить, что GCP является одним из разделов части, посвященной безопасности (Efficacy), руководств ICH.

В других разделах руководств ICH также содержатся требования к проектированию и проведению клинических исследований лекарственных средств (таблица 1).

Таким образом, в рамках руководств ICH описываются общие подходы к планированию и организации клинических исследований. Более детализированные руководства, обеспечивающие стандартизацию методологии планирования и проведения клинических исследований, а также взаимное признание результатов таких проектов, разрабатываются регуляторными органами.

Основными глобальными регуляторными органами в области проектирования и проведения клини-

ческих исследований в мире являются: Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, FDA, США, основано в 1906 г.) и European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам, EMA, Европа, основано в 1995 г.). Данные ведомства постоянно работают в направлении повышения качества проведения клинических исследований и стандартизации подходов к их проведению, а также контролю качества клинических исследований. Так, в июле 2009 года двумя регуляторами был утвержден документ «EMA-FDA GCP initiative», целью которого является проведение периодических проверок и обмен информацией. В рамках проекта в период между сентябрем 2009 г. и мартом 2011 г. совместно были проведены 13 инспекций и обмен 250 документами по 54 различным лекарственным препаратам.

Этот проект подтверждает тенденцию к глобализации и стандартизации подходов в области проектирования и организации клинических исследований.

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) разрабатывают и публикуют на своем сайте в открытом доступе руководства для индустрии (Guidance for Industry), регламентирующие различные аспекты проведения клинических исследований, которые являются стандартом для отрасли. В рамках данной работы мы проанализировали руководства для индустрии применительно к планированию и проведению клинических исследований (таблица 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при проведении анализа международных требований к комплексному проектированию клинических исследований лекарственных средств очевидно, что глобальными документами являются стандарты ICH (Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком; International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), преимущественно раздел Efficacy: E6 Good Clinical Practice (надлежащая клиническая практика, GCP).

На национальном уровне в Российской Федерации данным стандартом является ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», текст которого идентичен ICH GCP, в то время как детализированные международные требования, регламентирующие различные аспекты проведения клинических исследований, разрабатываются глобальными регуляторами (FDA, EMA) и являются стандартом для отрасли.

Руководства ICH, содержащие требования к проектированию и проведению клинических исследований лекарственных средств

Руководство	Краткое описание, содержание
Efficacy Guidelines	
Pharmacovigilance. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting E2A [6]	Описание определений и стандартов управления клинической безопасностью в рамках исследований
Clinical Study Reports. Structure and content of clinical study reports E3 [7]	Требования к структуре и содержанию отчета по исследованию
Dose-Response Studies. Dose-response information to support drug registration E4 [8]	Описание особенностей проведения и регистрации исследований, оценивающих соотношение «доза – ответ»
Clinical Trials in Geriatric Population. Studies in support of special populations: geriatrics E7 [9]	Особенности проведения исследований с участием гериатрической популяции в качестве субъекта
General considerations for clinical trials E8 [10]	Основные подходы к организации клинического исследования
Statistical Principles for Clinical Trials E9 [11]	Принципы и подходы к статистическому планированию и обработке результатов клинического исследования
Choice of Control Group in Clinical Trials E10 [12]	Описание требований к выбору контрольной группы при планировании и проведении клинического исследования
Clinical Trials in Pediatric Population Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11 [13]	Особенности проведения исследований с участием педиатрической популяции в качестве субъекта
Clinical Evaluation by Therapeutic Category Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs E12A [14]	Оценка клинической эффективности в зависимости от терапевтической категории исследуемого препарата
Definitions in Pharmacogenetics / Pharmacogenomics. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories E15 [15]	Содержит определения генетических биомаркеров, фармакогеномики, фармакогенетики, генетических данных и категории кодирования образцов
General principle on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials E17 [16]	Требования к планированию и проведению многоцентровых клинических исследований
Multidisciplinary Guidelines	
M1 MedDRA Terminology. Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA [17]	Содержит описание MedDRA – словаря кодов побочных реакций для обозначения в отчетах по безопасности лекарственных средств
Guidance on nonclinical safety studies for the Conduct of human clinical trials and marketing authorization For pharmaceuticals M3(R2) [18]	Содержит требования к доклиническим исследованиям безопасности для проведения клинических исследований с участием человека в качестве субъекта

Необходимо отметить, что в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют локальные нормативные документы, регламентирующие проектирование клинических исследований лекарственных средств. При проектировании исследовательских проектов рекомендованы к применению руководства, разрабатываемые ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России: «Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств» (две части), «Руководство по экспертизе лекарственных средств» (том I и том II) и другие [44-49].

В этой связи с большой долей вероятности можно говорить о необходимости разработки национальных

документов, регламентирующих различные аспекты планирования клинических исследований, и синхронизации данной нормативной базы с международными документами с целью обеспечения эффективного выхода отечественных лекарственных средств на зарубежные рынки.

ЛИТЕРАТУРА

1. ClinicalTrials.gov database / U.S. National Institute of Health, National Library of Medicine, 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?rcv_s=01%2F01%2F1995&rcv_e=01%2F01%2F2005 (дата обращения 30.03.2016).

Руководства для индустрии FDA и EMA, содержащие требования к проектированию и проведению клинических исследований лекарственных средств

Руководство	Краткое описание, содержание
Guideline for Industry: Structure and Content of Clinical Study Reports [19]	Содержит описание требований к структуре и содержанию отчета по исследованию
Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations [20]	Руководство по применению компьютерных электронных индивидуальных регистрационных карт, записей и подписей в клинических исследованиях
Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations [21]	Применение компьютерных инструментов в клинических исследованиях
Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plans [22]	Руководство по разработке плана действий и алгоритмов снижения рисков при проведении клинических исследований и испытаний, что повышает качество и безопасность проектов
Guidance for Industry: Information Program on Clinical Trials for Serious or Life-Threatening Diseases and Conditions [23]	Планирование клинических исследований по жизнеугрожающим заболеваниям и состояниям
Guidance for Industry and FDA Staff: FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND Frequently Asked Questions [24]	Инструментарий содержит руководство для индустрии по признанию FDA результатов клинических исследований, выполненных на территории других стран
Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment [25]	Руководство по надлежащей фармакологической и фармакоэпидемиологической практике
Guidance for Industry: Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials [26]	Регламентирует сбор и регистрацию данных об этнической принадлежности субъектов клинических исследований и испытаний
Guidance for Industry and Investigators: Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies [27]	Руководство по разработке плана действий и алгоритмов снижения рисков при проведении клинических исследований и испытаний, что повышает качество и безопасность проектов
Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions [28]	Содержит руководство по использованию данных фармакогеномики
Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring [29]	Стандарты мониторинга клинического исследования, основанного на рисках
Guidance for Clinical Investigators, Industry, and FDA Staff: Financial Disclosure by Clinical Investigators [30]	Регулирует процесс заявления и документирования финансовой незаинтересованности исследователей
Guidance for Sponsors, Clinical Investigators, and IRBs: Data Retention When Subjects Withdraw from FDA-Regulated Clinical Trials [31]	Руководство по сбору данных от субъектов исследования на этапе раннего выбывания из исследования
Guidance for Sponsors, Investigators, and Institutional Review Boards [32]	Стандарты организации и функционирования независимых экспертных советов на базе медицинских организаций
Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs: Adverse Event Reporting to IRBs — Improving Human Subject Protection [33]	Содержит руководство по требованиям к репортированию нежелательных явлений и реакций в рамках клинического исследования для обеспечения соблюдения прав субъектов исследования
Guidance for Clinical Trial Sponsors – Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees [34]	Руководство по созданию и функционированию комитетов по мониторингу данных
Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies [35]	Стандарты организации поисковых исследований
Guidance on Informed Consent for In Vitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that are Not Individually Identifiable [36]	Регулирует формирование информированного согласия для исследований <i>in vitro</i> диагностикумов с использованием неидентифицированных остаточных образцов крови

Руководство	Краткое описание, содержание
Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies [37]	Руководство по проведению исследований биодоступности и биоэквивалентности
Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims [38]	Стандарт применения параметров исходов, репортируемых со стороны пациентов
Guidance for Industry: Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects [39]	Описывает ответственность исследователей за обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования
Guidance for Industry: Premarketing Risk Assessment [40]	Содержит руководство по оценке рисков на этапе, предшествующем выходу на рынок
EMA: Clinical efficacy and safety guidelines [41]	Обеспечивает основу для гармонизации требований к эффективности и безопасности в странах ЕС
EMA: Good pharmacovigilance practices [42]	Документ представляет собой набор мер, обеспечивающих надлежащее проведение фармаконадзора в Европейском союзе (ЕС)
EMA: Clinical Trial Regulation [43]	Руководство направлено на создание условий, благоприятных для проведения клинических испытаний в Европейском союзе (ЕС), с высокими стандартами безопасности для участников

- ClinicalTrials.gov database / U.S. National Institute of Health, National Library of Medicine, 2016. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?rcv_s=01%2F01%2F2005&rcv_e=01%2F01%2F2015 (дата обращения 30.03.2016).
- D. Dogramatzis. Healthcare Biotechnology: A Practical Guide. – Boca Raton: CRC Press, 2011. 689 p.
- ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст.
- Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (дата обращения 01.03.2016).
- Pharmacovigilance. Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting E2A. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf (дата обращения 01.03.2016).
- Clinical Study Reports. Structure and content of clinical study reports E3. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
- Dose-Response Studies. Dose-response information to support drug registration E4. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E4/Step4/E4_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
- Clinical Trials in Geriatric Population. Studies in support of special populations: geriatrics E7. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
- General Considerations for Clinical Trials E8. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
- Statistical Principles for Clinical Trials E9. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/

- E9/Step4/E9_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
12. Choice of Control Group in Clinical Trials E10. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
 13. Clinical Trials in Pediatric Population. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population E11. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
 14. Clinical Evaluation by Therapeutic Category Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs E12A. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E12/Step4/E12_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
 15. Definitions in Pharmacogenetics / Pharmacogenomics. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories E15. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E15/Step4/E15_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
 16. General principle on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials E17. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E17/E17_Final_Concept_Paper_July_2014.pdf (дата обращения 10.03.2016).
 17. MedDRA® Term Selection: Points to Consider. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/9491-1900_termselptc_r4_11_mar2016.pdf (дата обращения 10.03.2016).
 18. Guidance on nonclinical safety studies for the Conduct of human clinical trials and marketing authorization For pharmaceuticals M3(R2). International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf (дата обращения 10.03.2016).
 19. Guideline for Industry: Structure and Content of Clinical Study Reports. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1996.
 20. Guidance for Industry: Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures – Scope and Application Guidance for Industry Electronic Source Data in Clinical Investigations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2003.
 21. Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2007.
 22. Guidance for Industry: Development and Use of Risk Minimization Action Plans. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2005.
 23. Guidance for Industry: Information Program on Clinical Trials for Serious or Life-Threatening Diseases and Conditions. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2004.
 24. Guidance for Industry and FDA Staff: FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND Frequently Asked Questions. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2012.
 25. Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2005.
 26. Guidance for Industry: Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2005.
 27. Guidance for Industry and Investigators: Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2012.

28. Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2005.
29. Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2013.
30. Guidance for Clinical Investigators, Industry, and FDA Staff: Financial Disclosure by Clinical Investigators. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2013.
31. Guidance for Sponsors, Clinical Investigators, and IRBs: Data Retention When Subjects Withdraw from FDA-Regulated Clinical Trials. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2008.
32. Guidance for Sponsors, Investigators, and Institutional Review Boards. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2006.
33. Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs: Adverse Event Reporting to IRBs – Improving Human Subject Protection. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2009.
34. Guidance for Clinical Trial Sponsors – Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2006.
35. Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2006.
36. Guidance on Informed Consent for In Vitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that are Not Individually Identifiable. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2006.
37. Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2002.
38. Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2009.
39. Guidance for Industry: Investigator Responsibilities – Protecting the Rights, Safety, and Welfare of Study Subjects. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2009.
40. Guidance for Industry: Premarketing Risk Assessment. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. – Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2005.
41. EMA: Clinical efficacy and safety guidelines. European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000085.jsp (дата обращения 05.04.2016).
42. EMA: Good pharmacovigilance practices. European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp#section4 (дата обращения 05.04.2016).
43. EMA: Clinical Trial Regulation. European Medicines Agency. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000629.jsp&mid=WC0b01ac05808768df (дата обращения 05.04.2016).
44. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
45. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2 / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. 536 с.
46. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. 244 с.
47. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2 / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. 212 с.
48. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. 328 с.
49. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том II. – М.: Гриф и К, 2013. 280 с.