

Роль доклінічних даних для прийняття рішення проведення клінічних випробувань

Олена Апихтіна, к.мед.н.

ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України»

експерт КЕГ «Лікарська токсикологія» ДП «ДЕЦ МОЗ України»

Нормативно-правове регулювання

В Україні доклінічні дослідження проводяться відповідно до:

- ▶ Закон України «Про лікарські засоби» (із змінами) №124/96ВР від 4 квітня 1996 року.
- ▶ Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.12.09 № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 19.01.2010 р. за №53/17348.
- ▶ Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О.Стефанов, Т.Бухтіарова, В.Коваленко та ін. - Київ, МОЗ України, 2009
- ▶ НАСТАНОВА. ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ЯК ПІДГРУНТЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗА УЧАСТЮ ЛЮДИНИ ТА РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ІСН МЗ(R2)). СТ-Н МОЗУ 42 - 6.0:2014

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для встановлення механізму дії та/або впливу речовини на задану терапевтичну мішень проводяться дослідження фармакодинаміки на моделях in vivo та/або in vitro, які, як правило, проводяться на етапі фармацевтичної розробки, а, отже, зазвичай, не вимагають дотримання положень Належної лабораторної практики (GLP). Ці дослідження можуть сприяти вибору доз для доклінічних і клінічних випробувань.

Дослідження фармакології безпеки включають оцінку впливу на серцево-судинну, центральну нервову і дихальну системи і, як правило, здійснюється до початку випробувань на людях.

Настанова:

ICH S7A «Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals», ICH S7A і S7B «Nonclinical Evaluation of QT Interval Prolongation».

ТОКСИКОКІНЕТИЧНІ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дані in vitro щодо метаболізму та зв'язування ЛЗ з білками плазми крові у тварин і людини, а також дані системної експозиції як правило, мають бути проаналізовані перед початком клінічних випробувань на людях.

Перед введенням досліджуваного препарату великій кількості людей або протягом тривалого часу (як правило, перед початком Фази III) мають бути надані додаткові дані досліджень фармакокінетики (ФК) (напр., абсорбції, розподілу, метаболізму і виведення) на тваринах відповідного виду і результати біохімічних досліджень in vitro стосовно потенційної взаємодії ліків.

Доклінічне вивчення метаболітів людини вимагається лише в разі, коли вони складають понад 10 % введеної речовини і їх рівень у людини значно перевищує максимальну експозицію у токсикологічних дослідженнях. Такі дослідження мають проводитися як підґрунтя Фази III клінічних випробувань.

Настанови:

ICH S3A Toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies

ICH S3B Pharmacokinetics: repeated dose tissue distribution studies

CPMP/SWP/1094/04 Evaluation of control samples for non-clinical safety studies: checking for contamination with the test substance

ТОКСИКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. The shapes are primarily triangles and polygons, creating a dynamic, layered effect. The overall composition is clean and modern, with the text centered on a white background.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

У настановах та посібниках з лікарської токсикології зустрічаються два терміни: «**ТОКСИЧНІСТЬ ОДНОРАЗОВОЇ ДОЗИ**» (single dose toxicity) та «**ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ**» (acute toxicity). Між ними існує принципова різниця, причому трактування цих двох термінів дещо відрізняється в англomовній та вітчизняній науковій літературі. Це питання було детально розглянуто у документі ЄМА «**Questions and answers on the withdrawal of the 'Note for guidance on single dose toxicity**» 24 June 2010 EMA/CHMP/SWP/81714/2010

Традиційно відомості про *гостру токсичність* отримували у дослідженнях одноразової токсичності з метою визначення причини смерті та кількісної оцінки летальної дози.

У рамках дослідження *токсичності одноразової дози* проводяться клінічні спостереження протягом певного періоду спостереження після одноразового введення високих доз речовини (до сублетальних або летальних доз) із наступним аналізом макроскопічних змін.

У разі необхідності рекомендується проводити вивчення *розширеної одноразової токсичності* із аналізом даних гематології, клінічної біохімії, макроскопії та гістопатології після одноразового введення, з подальшою оцінкою через 2 тижні після введення для оцінки уповільнення токсичності та/або відновлення.

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Дані гострої токсичності можуть бути отримані при проведенні досліджень, що передбачають зростання доз або короткострокове вивчення дозозалежності з метою встановлення МТD для загальнотоксикологічних досліджень на тваринах.

Якщо у будь-якому випробуванні одержані дані стосовно гострої токсичності, окреме тестування з одноразовим введенням не рекомендується.

Дослідження, що передбачають отримання інформації стосовно гострої токсичності, можуть бути обмежені лише шляхом введення, який передбачається застосовувати в клініці.

В окремих випадках (напр., клінічні випробування з використанням мікродоз) дослідження гострої токсичності або токсичності за одноразового введення може бути основним підґрунтям клінічних випробувань. У цих випадках вибір високої дози має достатньою мірою обґрунтовувати очікувані дозу і шлях введення в клініці.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ЗА ПОВТОРНИХ ВВЕДЕНЬ

Як правило, тривалість досліджень токсичності за повторних введень рекомендується встановлювати в залежності від тривалості, терапевтичних показань та обсягу запланованих клінічних випробувань. В принципі, тривалість досліджень токсичності на тваринах, яка проводиться на ссавцях двох видів (один вид негризуни), повинна бути однаковою або перевищувати тривалість клінічних випробувань, сягаючи максимально рекомендованої тривалості для досліджень токсичності за повторних введень (Таблиця 1).

Граничні дози/експозиції, що вважаються прийнятними в дослідженнях токсичності за повторних введень, описані в підрозділі 5.1. **НАСТАНОВИ ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ЯК ПІДГРУНТЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗА УЧАСТЮ ЛЮДИНИ ТА РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ICH M3(R2)).**

За певних умов, коли показано значний терапевтичний ефект, клінічне випробування може бути продовжене за межі терміну досліджень токсичності за повторних введень лікарського засобу, що проводились як підґрунтя клінічних випробувань.

Таблиця 1. Рекомендована тривалість досліджень токсичності за повторних уведень як підґрунтя клінічних випробувань

Максимальна тривалість клінічного випробування	Рекомендована мінімальна тривалість дослідження токсичності за повторних введень як підґрунтя клінічних випробувань	
	гризуни	негризуни
До 2-х тижнів	2 тижні	2 тижні ^а
Від 2-х тижнів до 6 місяців	Аналогічно клінічній тривалості ^б	Аналогічно клінічній тривалості ^б
Більше 6 місяців	6 місяців ^{б, в}	9 місяців ^{б, в, г}

Настанови:

Guideline on repeated dose toxicity CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr

ICH Topic S 4 Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non Rodent Toxicity Testing)

ІМУНОТОКСИЧНІСТЬ

Усі нові лікарські засоби, призначені до застосування у людини, повинні бути оцінені щодо їх імунотоксичної дії на основі аналізу ступеня її вірогідності за даними проявів імунної відповіді в ході стандартних токсикологічних досліджень і додаткових випробувань з імунотоксичності.

У разі показань до проведення додаткових досліджень імунотоксичності вони повинні бути завершені до початку проведення клінічних випробувань на великій популяції пацієнтів (напр., Фази III клінічних випробувань).

Нсатанова:

ICH S8 «Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals» CHMP/167235/2004

ВИВЧЕННЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТІ

Тест генної мутації, як правило, є достатнім підґрунтям для початку всіх клінічних випробувань за умов одноразового введення.

За багаторазових уведень препарату при проведенні клінічних випробувань додатково оцінюється його здатність викликати хромосомні пошкодження у ссавців.

Весь стандартний набір тестів генотоксичності має бути повністю завершений до початку Фази II клінічних випробувань.

В разі отримання позитивних результатів, розглядається можливість проведення додаткових досліджень для визначення доцільності продовження введення препарату людям.

Настанови:

ICH S2 (R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use

ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

ВИВЧЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ

Мета проведення досліджень канцерогенності полягає в ідентифікації онкогенного потенціалу у дослідях *in vivo* та *in vitro* та оцінці відносного ризику для людини. Будь-яка підстава для занепокоєння, встановлена за результатами доклінічних досліджень та даних про негативний потенційний вплив на людину, може викликати необхідність проведення досліджень канцерогенності.

У Настанові про необхідність проведення досліджень канцерогенності лікарських засобів (ICH Topic S1A. GUIDELINE ON THE NEED FOR CARCINOGENICITY STUDIES OF PHARMACEUTICALS (CPMP/ICH/140/95)) представлені основні фактори, які слід враховувати при визначенні необхідності проведення досліджень канцерогенності.

1. Тривалість і ступінь впливу ЛЗ на пацієнта. Дослідження канцерогенності слід проводити для будь-якого лікарського засобу з тривалістю клінічного застосування мінімум 6 місяців.

2. Наявність певних підстав для занепокоєння. Може бути розглянуто кілька факторів, включаючи:

- 1) попереднє підтвердження канцерогенного потенціалу для класу продуктів, до якого відноситься діюча речовина ЛЗ, що є актуальним для людини;
- 2) взаємозв'язок структури і дії препарату, який свідчить про наявність ризику канцерогенності;
- 3) виявлення ознак передракових ушкоджень при проведенні досліджень токсичності на тваринах при повторному введенні препарату;
- 4) довгострокове збереження в тканинах вихідної речовини або його метаболіту (ів).

3. Генотоксичність. При оцінці генотоксичного потенціалу препарату повинна враховуватися вся сукупність результатів досліджень *in vitro* і *in vivo* і їх фактична цінність та наявність певних обмежень. Одночасне застосування батареї тестів *in vitro* і *in vivo* спрямоване на зниження ризику отримання хибно-негативних результатів для компонентів з генотоксичним потенціалом. Проте єдиний позитивний результат будь-якого дослідження генотоксичності не обов'язково означає, що досліджувана речовина володіє генотоксичним потенціалом при застосуванні у людини.

ВИВЧЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ

4. Показання до застосування ЛЗ та популяція пацієнтів. Усі необхідні дослідження канцерогенності повинні бути проведені до подачі заявки на реєстрацію. Однак завершення досліджень канцерогенності не є обов'язковим до початку проведення великомасштабних клінічних досліджень, за винятком випадків особливої стурбованості щодо певних категорій пацієнтів.

Проте, для лікарських засобів, розроблених для лікування деяких серйозних хвороб, можливе проведення дослідження канцерогенності після реєстрації. Це дозволяє прискорити виведення на ринок лікарських засобів, призначених для лікування загрозливих для життя або серйозних інвалідизуючих захворювань.

У випадках короткої середньої тривалості життя в зазначеній популяції (тобто менше 2-3 років) необхідності проведення довгострокових досліджень канцерогенності немає. Наприклад, онколітичні речовини, призначені для лікування поширених форм хвороби не вимагають проведення досліджень канцерогенності. У випадках, якщо терапевтичний препарат для лікування раку в цілому ефективний і дозволяє істотно продовжити життя, можуть бути відкладені побоювання щодо вторинних випадків раку. У разі, коли подібні лікарські засоби призначені для ад'ювантної терапії у пацієнтів без пухлин або для тривалого застосування за показаннями, не пов'язаним з онкологічним діагнозом, зазвичай потрібне проведення досліджень канцерогенності.

Багато лікарських засобів для лікування ВІЛ-1 виявили однозначні генотоксичні властивості, і майже всі агенти виявили позитивні результати в доступних дворічних дослідженнях канцерогенності на гризунах. При цьому користь від лікування ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно перевищує ризик канцерогенності у людей. Однак тривалість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів значно зросла з моменту введення цих лікарських засобів на ринок. Отже, вагу канцерогенного ризику, спричиненого антиретровірусними препаратами, імовірно, буде необхідно переглянути.

Основні методичні підходи щодо оцінки канцерогенного ризику антиретровірусних препаратів, а також проведення досліджень канцерогенності викладені у міжнародній Настанові щодо оцінки канцерогенності лікарських засобів для лікування ВІЛ-інфекції (**Guideline on carcinogenicity evaluation of medicinal products for the treatment of HIV infection**). Цей документ містить вказівки щодо досліджень канцерогенності, які слід проводити під час розробки та до отримання дозволу на продаж будь-якого нового лікарського засобу проти ВІЛ, якщо це застосовується. Він також допомагає описувати цю неклінічну інформацію у короткому описі характеристик препарату.

ВИВЧЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ

5. Шляхи надходження в організм. Шляхи надходження в організм тварин повинні бути аналогічні передбачуваному клінічного шляху введення, якщо це доцільно. Якщо при різних шляхах введення можуть бути продемонстровані аналогічні характеристики метаболізму і системного впливу, дослідження канцерогенності слід проводити з використанням одного шляху введення, з визнанням того, що важливо забезпечити адекватні концентрації досліджуваного матеріалу в органах, які відповідають певному клінічному шляху введення (наприклад, легені - у випадку застосування інгаляційних препаратів). Відомості щодо адекватних концентрацій можуть бути отримані на підставі фармакокінетичних даних.

6. Ступінь системного впливу.

Фармацевтичні препарати для місцевого застосування (наприклад, нашкірний або внутрішньоочний шлях введення) можуть не вимагати проведення досліджень з пероральним шляхом введення з метою оцінки канцерогенного потенціалу за умов відсутності підстав для занепокоєння або відсутності системної дії (низькі системні концентрації). У разі, якщо є підстави для занепокоєння щодо фотоканцерогенного потенціалу може знадобитися проведення досліджень канцерогенності нашкірного застосування (зазвичай проводяться на мишах).

Для різних солей, кислот або основ однієї терапевтичної речовини, при наявності даних попередніх досліджень канцерогенності, повинні бути представлені свідоцтва відсутності значних змін фармакокінетики, фармакодинаміки та токсичності. При появі змін концентрації і, відповідно, токсичності, можуть проводитися допоміжні додаткові дослідження канцерогенності. Для ефірів і складних похідних аналогічні дані можуть використовуватися при оцінці необхідності проведення додаткового дослідження канцерогенності, проте це питання слід розглядати в індивідуальному порядку.

ВИВЧЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ

7. Ендогенні пептиди і білкові речовини або їх аналоги. Дослідження канцерогенності, як правило, не проводяться для ендогенних речовин, які застосовуються, головним чином, в якості замісної терапії (тобто на фізіологічному рівні), особливо при наявності попереднього клінічного досвіду з аналогічними препаратами (наприклад, інсуліни тваринного походження, гіпофізарний гормон росту і кальцитонін).

Проведення досліджень канцерогенності може мати значення в наступних випадках:

- 1) для препаратів з істотними відмінностями біологічних ефектів щодо їх природного аналога;
- 2) для препаратів, які мають значну зміну їх структури в порівнянні з їх природним аналогом;
- 3) для препаратів, що призводять до значного збільшення концентрації у людини в порівнянні з існуючою локальною або системною концентрацією (тобто фармакологічним рівнем).

Враховуючи особливості потенційної канцерогенної небезпеки аналогів інсуліну було розроблено керівництво Питання, які слід враховувати при неклінічну оцінці канцерогенного потенціалу аналогів інсуліну (**CPMP/SWP/372/01. Points to Consider on the Non-Clinical Assessment of the Carcinogenic Potential of Insulin Analogues**), у якому визначені загальні підходи до оцінки потенційної мітогенності та канцерогенності нових аналогів інсуліну.

ВИВЧЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ

Якщо вивчення канцерогенності рекомендоване за клінічними показаннями, воно має проводитись до отримання дозволу на реєстрацію лікарського засобу. Лише за наявності обставин, згідно яких існують серйозні причини для занепокоєння щодо канцерогенного ризику, перед початком клінічних випробувань мають бути надані результати доклінічних досліджень канцерогенності.

Довга тривалість клінічних випробувань не вважається достатньою причиною для занепокоєння.

Для лікарських засобів, розроблених для лікування деяких тяжких захворювань дорослих або дітей, дослідження канцерогенності, якщо такі рекомендовані, можуть бути завершені після реєстрації лікарського засобу.

Настанови:

ICH S1 Regulatory notice on changes to core guideline on rodent carcinogenicity testing of pharmaceuticals

ICH S1A Need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals

ICH S1B Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals

ICH S1C (R2) Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals carcinogenic potential

CHMP SWP conclusions and recommendations on the use of genetically modified animal models for carcinogenicity assessment

ДОСЛІДЖЕННЯ ФОТОБЕЗПЕКИ

На доцільність проведення та розрахунок тривалості досліджень фотобезпеки у людини можуть впливати:

- 1) фотохімічні властивості (напр., фотопоглинання і фотостабільність) молекули;
- 2) інформація щодо фототоксичного потенціалу сполук, подібних за хімічною будовою;
- 3) розподіл у тканинах;
- 4) клінічні або доклінічні дані, що свідчать про фототоксичність.

Якщо оцінка всіх наявних даних та запропонований дизайн клінічних випробувань вказують на значний потенційний ризик фототоксичності для людини, необхідно вжити належних заходів захисту пацієнтів при проведенні клінічних випробувань. Крім того, для отримання додаткових даних щодо ризику для людини та необхідності подальших випробувань має бути завершений відповідний доклінічний аналіз розподілу лікарського засобу при нанесенні на шкіру та очі. За необхідності експериментального вивчення фототоксичного потенціалу (доклінічного, *in vitro* або *in vivo*, клінічного) воно має бути завершене до застосування на великій кількості суб'єктів (Фаза III).

Настанова:

ICH S10 Photosafety evaluation of pharmaceuticals

ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВОЇ ПЕРЕНОСИМОСТІ

Місцева переносимість оцінюється, переважно, в залежності від очікуваного терапевтичного шляху введення як частина загальнотоксикологічних досліджень; окремі дослідження зазвичай не рекомендовані.

Для обґрунтування обмеженого за часом введення препарату людині шляхом, який не використовується з метою терапії (наприклад, одноразове внутрішньовенне введення для визначення абсолютної біодоступності засобу для перорального введення), вважається достатнім вивчення місцевої переносимості при одноразовому введенні тваринам одного виду.

Якщо внаслідок шляху введення, який не є терапевтичним, очікується системна експозиція (AUC і C_{max}), то мають бути проведені токсикологічні дослідження в необхідному об'ємі, у межах якого кінцеві точки вивчення місцевої переносимості можуть обмежуватись клінічними симптомами і макро- та мікроскопічним аналізом в ділянці аплікації. Лікарська форма, що призначена для вивчення місцевої переносимості, може бути не ідентичною, але має бути подібною за складом до призначеної для клінічних випробувань.

ВИВЧЕННЯ МІСЦЕВОЇ ПЕРЕНОСИМОСТІ

При дослідженні в/в введення мікродоз, що базуються на даних комплексу токсикологічних досліджень при оральному введенні, недоцільно аналізувати місцеву дію активної фармацевтичної субстанції. Якщо ж застосовується новий носій або розчинник, то попередньо має досліджуватись його місцева переносимість.

Для препаратів, призначених для парентерального введення, оцінка місцевої дії на ділянках, не передбачених для введення, за необхідності, має здійснюватись до початку використання препаратів великою кількістю пацієнтів (напр., Фаза III клінічних випробувань).

Підхід до таких досліджень у різних країнах неоднаковий. Такі дослідження, як правило, не проводяться у США (напр., виключенням буде інтратекальний шлях за умов епідурального введення). В Японії та ЄС рекомендується одноразове паравенозне введення для внутрішньовенного шляху. Інші парентеральні шляхи введення оцінюються у кожному випадку окремо.

Настанова:

Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Дослідження репродуктивної токсичності повинні бути проведені у відповідності до популяції, для якої передбачається застосування препарату.

Чоловіки

Чоловіки можуть бути включені до Фази I і Фази II клінічних випробувань до проведення досліджень фертильності на самцях, оскільки оцінка стану репродуктивних органів самців здійснюється в ході вивчення токсичності за повторних введень.

Дослідження фертильної функції у самців мають бути завершені до початку розширених або тривалих клінічних випробувань (напр., Фази III).

Жінки, не здатні народжувати дітей

Жінки, що потенційно не можуть народжувати дітей можуть бути включені до участі в клінічних випробуваннях без попереднього проведення доклінічних досліджень репродуктивної токсичності, якщо були проведені відповідні дослідження токсичності за повторних введень (що включають оцінку стану жіночих репродуктивних органів).

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Жінки, здатні народжувати дітей (ЖЗНД)

При включенні ЖЗНД до клінічних випробування важливо охарактеризувати і звести до мінімуму ризик непередбаченого впливу на ембріон або плід.

Одним з підходів для досягнення цієї мети є проведення досліджень репродуктивної токсичності для характеристики очікуваних ризиків застосування лікарського засобу та вжити відповідні заходи при включенні ЖЗНД у клінічні випробування.

Другий підхід полягає в обмеженні ризику шляхом вживання заходів безпеки для запобігання вагітності під час клінічних випробувань. Запобіжні заходи для попередження вагітності можуть включати тест на вагітність, використання вискоефективних методів контролю над народжуваністю і включення у випробування лише після підтвердження менструального періоду.

ЖЗНД можуть бути включені на початку клінічних випробувань без даних доклінічного вивчення токсичного впливу на розвиток (напр. доклінічні ембріо-фетальні дослідження). Однією з обставин може бути інтенсивний контроль ризику вагітності при дуже короткострокових клінічних випробуваннях (напр., 2 тижні). Іншою обставиною може бути домінування хвороби жінок, і завдання клінічного випробування не може бути ефективно вирішене без включення ЖЗНД до випробувань. При цьому має бути вжито достатньо заходів для попередження вагітності.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Жінки, здатні народжувати дітей (ЖЗНД)

Додатково розглядається можливість клінічних випробувань із залученням ЖЗНД без проведення доклінічних досліджень токсичного впливу на розвиток за наявності даних про механізм дії речовини, вид діючої речовини, ступінь впливу на плід, або труднощі проведення досліджень токсичного впливу на розвиток для відповідної моделі тварин. Наприклад, для моноклональних антитіл, для яких ембріо-фетальний вплив протягом органогенезу у людини згідно сучасним науковим даним знаходиться на низькому рівні; дослідження токсичного впливу на розвиток можуть бути проведені в ході Фази III.

Завершені звіти мають бути надані із заявою на реєстрацію лікарського засобу.

Як правило, за наявності попередніх адекватних даних репродуктивної токсичності для двох видів тварин та застосування засобів попередження вагітності при проведенні клінічних випробувань, включення ЖЗНД (до 150 осіб) у відносно короткострокове дослідження (до трьох місяців) може проводитись до остаточного завершення дослідження репродуктивної токсичності.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Жінки, здатні народжувати дітей (ЖЗНД)

ЖЗНД можуть бути включені у клінічне випробування Фази I і II при повторних введеннях лікарського засобу до проведення досліджень фертильності на самицях, оскільки оцінка стану репродуктивних органів самиць вже здійснювалась в ході досліджень токсичності за повторних введень. Доклінічні дослідження, які конкретно стосуються фертильності самиць повинні бути завершеними до включення ЖЗНД до розширених або тривалих клінічних випробувань (напр., Фаза III випробувань).

В усіх країнах ІСН для реєстрації лікарських засобів мають бути надані результати досліджень пре- і постнатального розвитку.

Всі дослідження жіночої репродуктивної токсичності і стандартний набір тестів з генотоксичності повинні бути завершені до включення ЖЗНД до будь-яких клінічних випробувань, в ході яких не застосовується високоефективний контроль народжуваності або чий статус вагітності невідомий.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Вагітні жінки

Перед включенням вагітних жінок у клінічні випробування повинні бути проведені всі доклінічні дослідження репродуктивної токсичності самиць та стандартний набір тестів з генотоксичності. Крім того, необхідно оцінити безпеку тривалості застосування препарату на основі попередніх даних впливу на людину.

Настанови:

ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals - step 5

GUIDELINE ON RISK ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS ON HUMAN REPRODUCTION AND LACTATION: FROM DATA TO LABELLING EMEA/CHMP/203927/2005

Points to consider on the need for assessment of reproductive toxicity of human insulin analogues

КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

При проведенні клінічних випробувань на педіатричній популяції, як правило, мають бути представлені дані про безпеку на основі наявного досвіду застосування у дорослих людей як найбільш значущої інформації, що, зазвичай, має бути доступною до початку педіатричних клінічних випробувань. Відповідність і обсяг даних для дорослих має визначатися у кожному випадку окремо. До початку проведення клінічних випробувань у педіатричній популяції широкий досвід використання лікарського засобу у дорослих людей може бути й відсутній (напр., в разі лише специфічних педіатричних показань).

До початку клінічних випробувань із залученням педіатричної популяції мають бути надані результати дослідження токсичності за повторних уведень лікарського засобу на дорослих тваринах відповідної тривалості, основного набору досліджень з фармакології безпеки та стандартного набору тестів з генотоксичності.

Вивчення репродуктивної токсичності мають бути релевантні щодо статі та віку педіатричної популяції, залученої до клінічних випробувань. Також важливою інформацією про пряму токсичну дію або ризики стосовно розвитку потомства є доклінічне вивчення репродуктивної токсичності з урахуванням віку та статі педіатричної популяції (напр., дослідження фертильності та пре- і постнатального розвитку). Аналіз ембріо-фетального розвитку не є обов'язковим для початку клінічних випробувань за участі осіб чоловічої статі або жіночої статі препубертатного віку.

КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Проведення токсикологічних досліджень на ювенільних тваринах вважається доцільним лише у разі, коли попередні дані на тваринах і дані щодо безпеки для людини, включаючи дію інших лікарських засобів даного фармакологічного класу, є недостатніми для рішення про проведення педіатричних випробувань. За наявності обґрунтування для проведення таких досліджень, зазвичай, достатнім вважається використання тварин одного відповідного виду, переважно гризунів. Дослідження на негризунах мають бути науково обґрунтованими.

Як правило, для педіатричної популяції при проведенні короткострокових досліджень ФК (напр., 1-3 введення) не обов'язково попередньо вивчати токсичність на ювенільних тваринах.

До початку короткострокових клінічних випробувань ефективності та безпеки, що передбачають багаторазове введення лікарського засобу, слід розглянути доцільність надання результатів досліджень на ювенільних тваринах в залежності від терапевтичних показань, віку педіатричної популяції, даних безпеки, отриманих на дорослих тваринах і при застосуванні у людей.

Вік дітей, які включаються у клінічне випробування, є одним з найбільш важливих чинників, який необхідно враховувати. За наявності рекомендацій щодо вивчення токсичності на ювенільних тваринах, як підґрунтя тривалих клінічних випробувань за участі педіатричної популяції, такі доклінічні дослідження мають бути завершені до початку клінічних випробувань.

КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Іноді, педіатрична популяція є основною популяцією, коли дослідження на тваринах можуть виявити ризик виникнення проблем розвитку органів-мішеней (токсикологічних або фармакологічних). У деяких з цих випадків може бути доречним проведення тривалих доклінічних досліджень токсичності на ювенільних тваринах. Може бути доцільним проведення довгострокових досліджень лікарського засобу на тваринах відповідного віку та виду з визначенням кінцевих точок, оскільки це впливає на розвиток їх організму (напр., протягом 12 місяців на собаках і 6 місяців на гризунах).

Так, дослідження тривалістю 12 місяців може повністю охоплювати період розвитку для собаки. Для інших видів тварин, за певних умов, даний дизайн досліджень може бути адаптованим для заміни відповідного загальноприйнятого довгострокового вивчення лікарського засобу на окреме дослідження з використанням ювенільних тварин.

Перед початком тривалого застосування лікарського засобу при проведенні педіатричних клінічних випробувань має визначатись доцільність вивчення канцерогенності. При відсутності серйозних причин для занепокоєння не рекомендується вивчення канцерогенності перед проведенням педіатричних клінічних випробувань.

Настанова:

GUIDELINE ON THE NEED FOR NON-CLINICAL TESTING IN JUVENILE ANIMALS OF PHARMACEUTICALS FOR PAEDIATRIC INDICATIONS

Оцінка безпечності домішок

Якщо показані спеціальні дослідження для кваліфікації домішок і продуктів розпаду, то зазвичай вони не проводяться до початку Фази III клінічних випробувань, за винятком випадків, коли є зміни, що призводять до суттєво нового профілю вмісту домішок (напр., новий шлях синтезу, нові продукти розпаду, які утворюються внаслідок взаємодії складових лікарської форми). В даному випадку, перед проведенням Фази II клінічних випробувань або наступних фаз, впровадження мають бути здійснені відповідні дослідження якості.

Настанови:

ICH Q3A(R2) «Impurities in New Drug Substances»

Q3B(R2) «Impurities in New Drug Products»

ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ЛЗ

1. Для більшості комбінацій, що включають два активні фармацевтичні інгредієнти на пізніх стадіях досліджень і для яких існує достатній клінічний досвід спільного введення, дослідження токсичності комбінацій як підґрунтя для клінічних випробувань або здійснення реєстрації, як правило, не рекомендується.

За умов, коли існує значна настороженість стосовно токсичності (напр., подібність токсичного впливу на орган-мішень) для встановлення причини суттєвого занепокоєння щодо токсичності проводиться доклінічне дослідження. Як правило, воно має бути завершене до початку клінічних випробувань цієї комбінації.

2. Якщо є два препарати на пізніх стадіях дослідження, для яких відсутній належний клінічний досвід спільного введення, але, згідно існуючих даних немає причин для занепокоєння щодо токсичності, як правило, не рекомендується проведення доклінічних досліджень комбінації як підґрунтя обмежених короткострокових клінічних випробувань (напр., Фаза II випробувань тривалістю до 3-х місяців). Проте, до початку розширених або довготривалих випробувань комбінацій, а також перед реєстрацією лікарського засобу мають бути проведені доклінічні дослідження комбінацій.

3. Для комбінацій, що містять два інгредієнти на ранніх стадіях дослідження, перед початком клінічних випробувань проводяться доклінічні дослідження токсичності.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ КОМБІНОВАНИХ ЛЗ

Якщо передбачається проведення доклінічних досліджень окремих активних фармацевтичних інгредієнтів та токсичності комбінації, то повна програма таких досліджень має обґрунтовувати клінічні випробування.

Тривалість доклінічного вивчення комбінованих лікарських засобів має бути еквівалентною тривалості клінічних випробувань, сягаючи щонайбільше 90 днів. В залежності від очікуваного клінічного застосування тривалість дослідження токсичності комбінації для обґрунтування реєстрації може бути менш тривалим.

Дизайн доклінічних досліджень, що рекомендуються для характеристики комбінації, залежить від фармакологічного, токсикологічного та ФК профілів індивідуальних активних фармацевтичних інгредієнтів, показань до застосування(нь), популяції пацієнтів та наявних клінічних даних. Доклінічне вивчення комбінованих лікарських засобів, як правило, має обмежуватись одним адекватним видом тварин. У разі виявлення неочікуваних проявів токсичності може бути доцільним проведення додаткових досліджень.

Якщо повна програма доклінічних досліджень не передбачає вивчення індивідуальних активних фармацевтичних інгредієнтів, допускається проведення повного доклінічного токсикологічного дослідження лише комбінації за умови, що індивідуальні складові, призначені виключно для застосування у комбінації.

Дякую за увагу!

