

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоровʼя України

07 травня 2024 року № 790

**НАСТАНОВА**

**СТ-Н МОЗУ 42–6.4:2024**

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

**ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

*Видання офіційне*

Київ

Міністерство охорони здоров’я України

2024

**ПЕРЕДМОВА**

1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **О. Семенченко**, **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк, Л. Янкова**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров’я України

2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров’я України від 07 травня 2024 року № 790

3 Ця настанова відповідає документу:

EMA/774371/2022 «ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», — March 2023 (Керівництво щодо дослідження канцерогенності лікарських засобів, — березень 2023).

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

 © Міністерство охорони здоров’я України, 2024

 © Державний експертний центр МОЗ України, 2024

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
| Передмова | ІІ |
| Національний вступ  | V |
| Доклінічні дослідження канцерогенності лікарських засобів | 8 |
| Сфера застосування  | 8 |
| Нормативні посилання  | 9 |
|  **Частина І. Дослідження канцерогенності лікарських засобів** | 10 |
| **1. Мета** | 10 |
| **2. Підґрунтя** | 10 |
| **3. Сфера дії** | 12 |
| **4. Керівництво** | 12 |
| 4.1. Передмова | 12 |
| 4.2. Експериментальні підходи до дослідження канцерогенного потенціалу | 12 |
| 4.2.1. Вибір видів тварин для тривалого дослідження канцерогенності | 13 |
| 4.2.2. Додаткові дослідження канцерогенності *in vivo*  | 13 |
| 4.2.3. Рекомендації щодо вибору коротко- чи середньострокових досліджень канцерогенності | 13 |
| **5. Механістичні дослідження** | 14 |
| 5.1. Клітинні зміни | 14 |
| 5.2. Перехресна валідація | 15 |
| 5.3. Рекомендації щодо додаткового дослідження генотоксичності | 15 |
| 5.4. Модифіковані протоколи | 15 |
| **6. Загальні міркування щодо вибору відповідного виду тварин для тривалого дослідження канцерогенності** | 16 |
| 6.1. Інформація з оглядів щодо лікарських засобів | 16 |
| 6.2. Можливість вивчення механізмів | 17 |
| 6.3. Метаболічна диспозиція | 17 |
| 6.4. Практичність | 18 |
| 6.5. Дослідження на більш ніж одному виді тварин | 18 |
| 6.6. Винятки | 18 |
| **7. Оцінка канцерогенного потенціалу** | 19 |
| **Примітки** | 20 |
| **Частина ІІ. Доповнення до дослідження канцерогенності лікарських засобів**  | 23 |
| **Передмова** | 23 |
| **1. Вступ** | 23 |
| 1.1. Сфера дії доповнення | 23 |
| 1.2. Мета доповнення | 23 |
| 1.3. Підґрунтя | 24 |
| **2. Підхід на основі вагомості доказів для оцінки канцерогенного потенціалу лікарських засобів для людини** | 26 |
| 2.1. Фактори, які необхідно враховувати під час оцінки WoE | 28 |
| 2.2. Інтеграція факторів WoE під час оцінки канцерогенного ризику для людини | 30 |
| 2.3. Дослідження канцерогенності на мишах | 33 |
| **3. Роз’яснення щодо критеріїв вибору високої дози на основі експозиції в дослідженнях канцерогенності на мишах rasH2-Tg** | 33 |
|  |  |
| Додаток А (обов’язковий). Тематичні дослідження із застосуванням підходу вагомості доказів | 35 |
| Додаток Б (довідковий). Бібліографія  | 46 |

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП**

Проблема негативного впливу канцерогенних факторів на організм людини сьогодні є надзвичайно актуальною. Дія канцерогенного агента або його метаболітів полягає у безпосередньому або опосередкованому взаємозв’язку з геномом клітини, наслідком чого може бути злоякісне новоутворення.

Доведено, що пухлини у людини можуть викликати радіоактивні речовини, лікарські засоби, до складу яких входять миш’як, похідні амінофенолу, алкілувальні агенти, деякі імунодепресанти, група гормональних лікарських засобів, їх похідні та ін.

При певних захворюваннях окремі категорії людей, у тому числі діти, змушені тривалий час або інколи протягом багатьох років вживати ліки. Тому на етапі доклінічного дослідження лікарських засобів набуває особливої ваги виявлення та усунення небезпеки їх дії як канцерогенних речовин.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва EMA/774371/2022 «ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», — March 2023 (Керівництво щодо дослідження канцерогенності лікарських засобів, — березень 2023) [10].

Організація, відповідальна за цю настанову, — Міністерство охорони здоров’я України.

Положення настанови відповідають чинному законодавству України: статтям 6, 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [1], Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [2], Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [3], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типовому положенню про комісії з питань етики [4], Настанові з належної лабораторної практики [5], Настанові з належної клінічної практики [6], Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми [7].

До цієї настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни були внесені безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

назву наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [8];

додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Бібліографія», який оформлено згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [8] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [9]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

основні положення викладено у розділі «Дослідження канцерогенності лікарських засобів»; при цьому кожний структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництві «ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», EMA/774371/2022, — March 2023 («Керівництво щодо дослідження канцерогенності лікарських засобів», —березень 2023);

у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;

у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;

по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні одиниці цієї настанови;

додатково до посилань на керівництва ICH (англ. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для використання людиною) та EMA (англ. European Medicines Agency — Європейське агентство з ліків) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації для дослідження канцерогенності лікарських засобів.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва EMA, з яким гармонізовано цю настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийнятного способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Ця настанова пов’язана зі специфічними науковими питаннями щодо дослідження канцерогенності лікарських засобів. Положення цієї настанови відображають гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, що базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова має рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження в медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з ліків (EMA) [11]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

**НАСТАНОВА**

**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

**Доклінічні дослідження канцерогенності лікарських засобів**

**MEDICINAL PRODUCTS**

**Nonclinical testing of carcinogenicity of medical products**

Чинна від 07 травня 2024 року

**СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ**

Ця настанова визначає експериментальні підходи для оцінки канцерогенного потенціалу лікарських засобів.

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються (створюються), досліджуються, реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту.

Ця настанова рекомендована для суб’єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів на території України, незалежно від відомчого підпорядкування і форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється й імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу під час державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

**НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ**

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби».

Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.

Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. — Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика/ В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.

 «ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», EMA/774371/2022, — March 2023 («Керівництво щодо дослідження канцерогенності лікарських засобів», — березень 2023).

**ЧАСТИНА I. ДОСЛІДЖЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

1. **МЕТА**

Окреслити підходи до оцінки канцерогенного потенціалу лікарських засобів.

1. **ПІД** **ҐРУНТЯ**

Історично нормативні вимоги до оцінки канцерогенного потенціалу лікарських засобів у трьох регіонах (ЄС, Японія, США) передбачали проведення довгострокових досліджень канцерогенності на двох видах гризунів, як правило на щурах та мишах. Враховуючи вартість цих досліджень та широке використання тварин, відповідно до завдань ICH, необхідно розглянути можливість скорочення практики, що потребує довгострокових досліджень канцерогенності на двох видах тварин, без шкоди для безпеки людини.

Цю настанову слід розглядати разом з іншими керівництвами (див. частину ІІ «Доповнення до дослідження канцерогенності лікарських засобів»), насамперед:

S1A: Керівництво щодо необхідності досліджень канцерогенності лікарських засобів [12];

S1C: Вибір дози для дослідження канцерогенності лікарських засобів [14].

Довгострокові дослідження канцерогенності на гризунах для оцінки канцерогенного потенціалу хімічних речовин (в тому числі лікарських засобів) для людини наразі піддаються критичному аналізу. З початку 1970-х років багато досліджень показали, що спровокувати канцерогенну реакцію у гризунів можна за допомогою різноманітних експериментальних процедур, окремі з яких нині вважаються незначними або взагалі не стосуються оцінки ризику для людини. У цій настанові описано експериментальні підходи до оцінки канцерогенного потенціалу, які можуть усунути необхідність рутинного проведення двох довгострокових досліджень канцерогенності на гризунах для тих лікарських засобів, які потребують такої оцінки. Відносний осібний внесок досліджень канцерогенності на щурах та мишах, а також те, чи призведе використання тільки щурів або тільки мишей до значної втрати інформації про канцерогенність, важливої для оцінки ризику для людини, було розглянуто в шести оглядах даних щодо лікарських засобів для людини. Ці огляди були зроблені Міжнародним агентством з вивчення раку (IARC), Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA), Організацією з підготовки Довідника лікаря США (PDR), Асоціацією виробників лікарських засобів Японії (JPMA), Комітетом ЄС з патентованих лікарських засобів (CPMP) та Центром досліджень лікарських засобів Великої Британії (CMR). Масштаби цих досліджень та основні висновки з аналізів описані в матеріалах Третьої міжнародної конференції з гармонізації (1995).

Позитивні результати довгострокових досліджень канцерогенності, які не стосуються терапевтичного використання лікарського засобу, є дилемою для всіх сторін: регуляторних органів, компаній, що розробляють ліки, та громадськості в цілому. Проведення одного довгострокового дослідження канцерогенності (замість двох довгострокових досліджень) частково дозволило б перенаправити ресурси на інші підходи до виявлення потенційної канцерогенності для людини. Підхід «вагомості доказів», тобто використання наукового судження при оцінці сукупності даних, отриманих в результаті одного довгострокового дослідження канцерогенності разом з іншими відповідними експериментальними дослідженнями, покращує оцінку канцерогенного ризику для людини.

**3. СФЕРА ДІЇ**

 Настанова охоплює всі лікарські засоби, які потребують тестування канцерогенності, як зазначено в Керівництві S1A. Щодо лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій, див. Керівництво S6 [19].

**4. КЕРІВНИЦТВО**

**4.1. Передмова**

 Стратегія дослідження канцерогенного потенціалу лікарського засобу розробляється тільки після отримання певних ключових одиниць інформації, включаючи результати генетичної токсикології (Керівництва S2A та S2B [15, 16]), дані щодо передбачуваної популяції пацієнтів, клінічного режиму дозування (Керівництво S1A), фармакодинаміки у тварин і людини (селективність, «доза — відповідь») (Керівництво S1C) та дані токсикологічних досліджень повторних доз. Токсикологічні дослідження повторних доз на будь-яких видах тварин (включаючи негризунів) можуть вказувати на те, що досліджувана сполука має імуносупресивні властивості, гормональну активність або іншу активність, яка вважається фактором ризику для людини, і ця інформація повинна бути врахована при плануванні будь-яких подальших досліджень для оцінки канцерогенного потенціалу (див. примітку 1).

**4.2. Експериментальні підходи до дослідження канцерогенного потенціалу**

 Необхідно проявляти гнучкість та виваженість при виборі підходу, враховуючи інформацію, наведену вище у передмові (розділ 4.1). З огляду на складність процесу канцерогенезу не можна застосувати єдиний експериментальний підхід для прогнозування канцерогенного потенціалу усіх лікарських засобів для людини.

 Основний принцип:

базова схема включає одне довгострокове дослідження канцерогенності на гризунах, а також одне інше дослідження типу, згаданого в п. 4.2.2, яке доповнює довгострокове дослідження канцерогенності та надає додаткову інформацію, яку неможливо легко отримати з довгострокового аналізу.

**4.2.1. Вибір видів тварин для тривалого дослідження канцерогенності**

 Вибрані види мають бути відповідними, виходячи з таких міркувань:

1) фармакологія;

2) токсикологія повторних доз;

3) метаболізм (див. також керівництва S1C і S3A [14, 17]);

4) токсикокінетика (див. також керівництва S1C, S3A та S3B [18]);

5) шлях введення (наприклад, менш поширені шляхи, такі як нашкірний та інгаляційний).

 За відсутності чітких аргументів на користь одного виду рекомендується обирати щурів. Ця точка зору базується на факторах, розглянутих у розділі 6.

**4.2.2. Додаткові дослідження канцерогенності *in vivo***

Додаткових досліджень може бути 1 або 2 (див. примітку 2).

1. Коротко- або середньострокові тест-системи гризунів *in vivo*.

Увагу необхідно зосередити на використанні моделей *in vivo*, які дають уявлення про кінцеві точки канцерогенності. Це можуть бути моделі ініціації-промоції у гризунів або моделі канцерогенезу з використанням трансгенних чи новонароджених гризунів (примітка 3).

1. Довгострокове дослідження канцерогенності на другому виді гризунів все ще вважається прийнятним (див. п. 4.2.1).

**4.2.3. Рекомендації щодо вибору коротко- чи середньострокових досліджень канцерогенності**

Необхідно акцентувати увагу на виборі методу дослідження, який може надати інформацію, цінну для загальної «вагомості доказів» щодо оцінки канцерогенного потенціалу. Обґрунтування такого вибору має бути задокументовано та базуватися на інформації, доступній на момент вибору методу дослідження лікарського засобу, такої як фармакодинаміка та вплив (експозиція) порівняно з людиною, або будь-яка інша інформація, яка може мати значення. Це обґрунтування повинно включати наукове обговорення сильних сторін та недоліків методу, обраного для лікарського засобу (див. примітку 4).

**5. МЕХАНІСТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

 Механістичні дослідження часто є корисними для інтерпретації результатів щодо пухлин в дослідженні канцерогенності і можуть надати розуміння їхнього значення для оцінки ризику для людини. Необхідність проведення або дизайн дослідження будуть визначатися конкретними властивостями лікарського засобу та/або конкретними результатами дослідження канцерогенності. У цих дослідженнях потрібно оцінювати дозозалежність та звʼязок з умовами вивчення канцерогенності. Вказівки щодо досліджень:

**5.1. Клітинні зміни**

 Відповідні тканини можуть бути досліджені на наявність змін на клітинному рівні за допомогою морфологічних, гістохімічних або функціональних критеріїв. Якщо необхідно, увага може бути спрямована на такі зміни, як дозозалежність апоптозу, проліферація клітин, вогнища клітинних змін у печінці або зміни міжклітинного зв’язку.

**5.2. Перехресна валідація**

 Залежно від передбачуваного способу онкогенної дії, дослідження можуть включати вимірювання:

* рівня гормонів у плазмі крові, наприклад трийодтироніну (Т3) / тироксину (Т4), тиреотропного гормону (ТТГ), пролактину;
* факторів росту;
* звʼязування з білками, такими як α2µ-глобулін;
* активності тканинних ферментів тощо.

 У деяких ситуаціях можна перевірити гіпотезу, наприклад, про гормональний дисбаланс за допомогою іншого дослідження, в якому дисбаланс було, принаймні частково, компенсовано.

**5.3. Рекомендації щодо додаткового дослідження генотоксичності**

 (див. керівництва S2A та S2B)

 Додаткові дослідження генотоксичності на відповідних моделях можуть бути призначені для сполук, які дали негативний результат у стандартному наборі тестів, але які показали ефекти під час дослідження канцерогенності без чітких доказів епігенетичного механізму. Додаткове дослідження може включати зміну умов для метаболічної активації в тестах *in vitro* або може включати тести *in vivo* для вимірювання генотоксичного пошкодження в органах-мішенях при індукції пухлини (наприклад, тести на пошкодження та відновлення ДНК, 32P-постмаркування, індукція мутації в трансгенах).

**5.4. Модифіковані протоколи**

 Модифіковані протоколи можуть бути корисними для уточнення механізму канцерогенної дії досліджуваної речовини. Такі протоколи можуть включати групи тварин для вивчення, наприклад, наслідків перерваних режимів дозування або оборотності клітинних змін після припинення дозування.

**6. ЗАГАЛЬНІ МІРКУВАННЯ ЩОДО ВИБОРУ ВІДПОВІДНОГО ВИДУ ТВАРИН ДЛЯ ТРИВАЛОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ**

 Є кілька загальних міркувань, які, за відсутності інших чітких ознак, вказують на те, що щури будуть найбільш підхожим видом для довгострокового дослідження канцерогенності.

**6.1. Інформація з оглядів щодо лікарських засобів**

 У шести аналізах наявних даних основну увагу було приділено інформації щодо генетичної токсикології, виникнення пухлин, виду тварин, способу введення та режиму дозування, фармакологічної або терапевтичної активності, розробки та/або регуляторного статусу, а також, якщо це доречно, щодо причини припинення розробки. Неминуче виник значний збіг даних, але це не обов’язково є перешкодою для отримання обґрунтованих висновків.

 Основні загальні висновки, зроблені в результаті аналізу, такі:

1. Незважаючи на те, що було виявлено дуже мало випадків, коли пухлини у мишей були єдиною причиною прийняття регуляторних рішень щодо лікарського засобу, дані досліджень на цьому виді тварин могли сприяти ухваленню рішення за принципом «вагомості доказів» при ідентифікації агентів, які викликали пухлини у двох видів гризунів.
2. Серед сполук, що проявляють канцерогенну активність лише у одного виду, кількість сполук, що діють лише на щурів, була приблизно вдвічі більшою, ніж кількість сполук, які діють лише на мишей, що в простому розумінні означає, що щур є більш чутливим, ніж миша.
3. Як і в інших доступних даних досліджень щодо лікарських засобів, переважала висока частота виникнення пухлин печінки у гризунів. Висока чутливість печінки миші до негенотоксичних хімічних речовин була предметом багатьох симпозіумів і семінарів. Було зроблено висновок, що ці пухлини не завжди пов’язані з канцерогенним ризиком для людини і можуть вводити в оману.

**6.2. Можливість вивчення механізмів**

 Канцерогенна активність негенотоксичних хімічних речовин у гризунів характеризується високим ступенем специфічності виду, штаму та специфічністю органа-мішені, а також існуванням порогових значень у залежності «доза — відповідь». Механістичні дослідження останніх років дозволили розрізнити ефекти, які є специфічними для моделі гризунів, і ті, які, ймовірно, можуть бути специфічними для людини. Прогрес у цих дослідженнях часто пов’язаний з кращим розумінням видової та тканинної специфічності. Наприклад, все більшого значення набуває рецепторно-опосередкований канцерогенез. Більшість із цих здобутків отримано в дослідженнях на щурах, і лише зрідка — на мишах.

**6.3. Метаболічна диспозиція**

 З огляду на метаболізм, ані щури, ані миші, схоже, не є більш придатними для проведення довгострокових досліджень канцерогенності. Однак зараз багато уваги приділяється фармакокінетичним та фармакодинамічним взаємозв’язкам, і відбувається швидкий прогрес у вивченні ізоферментів P-450, які опосередковують біотрансформацію лікарських засобів. Більшість цих досліджень проводяться на щурах та у людей. Таким чином, принаймні в найближчому майбутньому, коли конкретна інформація про ізоферменти P-450, які задіяні у біотрансформації, має вирішальне значення для оцінки, судячи з усього, миші будуть менш придатні для отримання такої механістичної інформації.

**6.4. Практичність**

 Двох вищезазначених тем стосується також питання доцільності проведення пошукових досліджень. Лише розміри тіла ставлять мишу у серйозне невигідне становище, коли йдеться про взяття серійних зразків крові, мікрохірургію/катетеризацію та зважування органів. Взяття зразків крові часто вимагає принесення в жертву тварин, у результаті чого може потребуватися багато додаткових тварин, при використанні мишей у таких дослідженнях.

**6.5. Дослідження на більш ніж одному виді тварин**

 Більшість доступних на сьогодні коротко- та середньострокових моделей *in vivo* для дослідження канцерогенності передбачають використання мишей. Для того, щоб забезпечити дослідження канцерогенного потенціалу більш ніж на одному виді тварин, коли це вважається важливим і доцільним, у довгострокових дослідженнях канцерогенності часто використовують щурів.

**6.6. Винятки**

 Незважаючи на вищенаведені міркування, можуть виникнути обставини, за яких миша або інший вид гризунів з механістичних, метаболічних або інших причин може бути визнаний більш придатним видом для довгострокового дослідження канцерогенності з метою оцінки ризику для людини (див. п. 4.2.1). За таких обставин може виявитися прийнятним використання миші як короткострокової або середньострокової моделі.

**7. ОЦІНКА КАНЦЕРОГЕННОГО ПОТЕНЦІАЛУ**

 Докази пухлиногенних ефектів лікарського засобу на моделях на гризунах необхідно оцінювати з огляду на частоту виникнення та латентності пухлин, фармакокінетику лікарського засобу у гризунів порівняно з людьми, а також дані будь-яких допоміжних або механістичних досліджень, які є інформативними щодо значущості спостережуваних ефектів для людини.

 Результати будь-яких досліджень, наведених вище, необхідно розглядати як частину загальної «вагомості доказів» з урахуванням наукового статусу тест-систем.

**Примітки**

Примітка 1.

 Дані аналізів *in vitro*, таких як аналіз трансформації клітин, можуть бути корисними на етапі вибору сполуки.

Примітка 2.

 Якщо результати короткострокового або довгострокового дослідження канцерогенності, досліджень генотоксичності та інші дані вказують на те, що лікарський засіб явно становить канцерогенну небезпеку для людини, повторне дослідження канцерогенності, зазвичай, не є доцільним.

Примітка 3.

 Декілька експериментальних методів досліджуються з метою визначення їх корисності в оцінці канцерогенності. Як правило, ці методи повинні базуватися на механізмах канцерогенезу, які вважаються релевантними для людини і застосовними для оцінки ризику для людини. Такі дослідження повинні доповнювати довгострокове дослідження канцерогенності та надавати додаткову інформацію, яку не можливо отримати в ході довгострокового дослідження. Необхідно також враховувати кількість тварин, їх утримання та загальну економічність процесу оцінки канцерогенності. Нижче наведено репрезентативний перелік деяких підходів, які можуть відповідати цим критеріям і, ймовірно, будуть переглянуті у результаті надходження додаткової інформації.

1. Модель ініціації-промоції у гризунів. Одна з моделей ініціації-промоції для виявлення гепатоканцерогенів (та модифікаторів гепатоканцерогенності) використовує ініціатор, а потім кілька тижнів впливу (експозиції) досліджуваної речовини. Інша модель поліорганного канцерогенезу використовує до пʼяти ініціаторів з подальшим кількамісячним впливом (експозицією) досліджуваної речовини.
2. Кілька досліджень на трансгенних мишах, включаючи модель з дефіцитом p53+/–, модель Tg.AC, модель TgHras2, модель з дефіцитом XPA тощо.
3. Модель туморогенності новонароджених гризунів.

Примітка 4.

 Незважаючи на те, що може існувати кілька підходів, які загалом відповідатимуть критеріям, описаним у Примітці 3, для використання як додаткового дослідження *in vivo*, не всі вони можуть бути однаково придатними для конкретного лікарського засобу. Нижче наведено приклади факторів, які необхідно врахувати та обґрунтувати:

 1. Чи можуть результати досліджень на моделі надати нову інформацію, яку, як очікується, не буде отримано з довгострокового дослідження, і яка допоможе ідентифікувати небезпеку та/або оцінити ризик?

 2. Чи можуть результати досліджень на моделі розв’язати проблеми, які стосуються канцерогенного процесу, що постали з попередніх знань про лікарський засіб або сполуки з подібною будовою та/або механізмом дії? Ці проблеми можуть включати генотоксичні, мітогенні, промоційні або опосередковані рецепторами ефекти тощо.

 3. Чи впливає метаболізм лікарського засобу, показаний на тваринній моделі, на оцінку канцерогенного ризику для людини?

 4. Чи адекватний системний або місцевий вплив (експозиція) досягається також у людини?

 5. Наскільки повно модель була оцінена для використання за призначенням? Перш ніж використовувати будь-які нові методи *in vivo* для дослідження канцерогенного потенціалу лікарських засобів для людини, дуже важливо визначити, чи здатний метод сприяти оцінці вагомості доказів. Зараз проводиться багато експериментальних досліджень (1997) для оцінки нових коротко- або середньострокових тестів на канцерогенний потенціал. Йдеться про окремі лікарські засоби з відомою ефективністю та відомим механізмом канцерогенної активності у гризунів, а також імовірні неканцерогенні речовини для людини. Коли результати цих досліджень стануть доступними, зʼявиться можливість запропонувати чіткі рекомендації щодо того, які з цих тестів найбільше придатні для оцінки ракових захворювань у людей.

**ЧАСТИНА ІI. ДОПОВНЕННЯ ДО ДОСЛІДЖЕННЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**ПЕРЕДМОВА**

Це доповнення необхідно використовувати в тісному зв’язку з документами ICH S1A «Керівництво щодо необхідності проведення досліджень канцерогенності лікарських засобів», S1B «Примітка до керівництва щодо канцерогенності: дослідження канцерогенності лікарських засобів» та S1C(R2) «Вибір дози для дослідження канцерогенності лікарських засобів». Ця частина доповнює керівництво S1.

1. **ВСТУП**

**1.1. Сфера дії доповнення**

 Це доповнення стосується всіх лікарських засобів, які потребують дослідження канцерогенності, як описано в керівництві S1A. Щодо лікарських засобів біотехнологічного походження див. керівництво S6(R1) «Керівництво — доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів» [20].

**1.2. Мета доповнення**

 Це доповнення розширює процес оцінювання канцерогенного ризику лікарських засобів для людини, запроваджуючи додатковий підхід, який не описаний в оригінальному керівництві S1B. Це інтегративний підхід, який забезпечує специфічні критерії вагомості доказів (weight of evidence = WoE), за якими визначають, чи матиме значущість 2-річне дослідження на щурах в оцінці ризику канцерогенності для людини. Доповнення також пропонує метод, що ґрунтується на співвідношенні плазмової експозиції, для встановлення високої дози на моделі мишей rasH2-Tg1, тоді як всі інші аспекти рекомендацій щодо визначення високих доз у керівництві S1C(R2) залишаються чинними.

 Застосування цього інтегративного підходу дозволяє зменшити використання тварин відповідно до принципу 3R (англ. reduce/refine/replace — зменшити/вдосконалити/замінити) та перенаправляє ресурси на створення більш науково обґрунтованих механізмів оцінки канцерогенності, продовжуючи при цьому сприяти безпечному й етичному розробленню нових лікарських засобів.

**1.3. Підґрунтя**

Хоча Керівництво S1B передбачає гнучкість у виборі підходів до дослідження канцерогенності лікарських засобів, основна парадигма, як правило, рекомендує довгострокове дослідження на гризунах, яке на практиці зазвичай проводиться протягом 2 років на щурах, а також друге дослідження канцерогенності на мишах (2-річне або короткострокове дослідження). З моменту публікації Керівництва ICH S1B наукові досягнення у з’ясуванні механізмів канцерогенності, краще розуміння обмежень моделей гризунів та кілька ретроспективних аналізів фармацевтичних баз даних вказують на те, що 2-річні дослідження канцерогенності на щурах у деяких випадках можуть не мати значущості в оцінці ризику канцерогенності для людини, а

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 Миша rasH2-Tg була виведена в лабораторії Тацудзі Номура Центрального інституту експериментальних тварин (Японія) [24]. У Керівництві S1B модель згадується як трансгенна миша TgHras2. Офіційна номенклатура для моделі — CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic; її отримують схрещуванням гемізиготних мишей-самців C57BL/6JJic-Tg(HRAS)2Jic із самками BALB/cByJJic. Потомство, отримане від цих схрещувань, — трансгенні миші rasH2-Tg з генотипом tg/wt і миші дикого типу rasH2-Wt з генотипом wt/wt. Оскільки інші короткострокові моделі, згадані в S1B, не набули широкого застосування порівняно з мишами rasH2-Tg за останні 20 років, досвід фармацевтичної розробки на цих моделях набагато обмеженіший. Тому інші короткострокові моделі канцерогенності, згадані в S1B, не підходять для встановлення високих доз на основі співвідношення плазмової експозиції. Доцільно використовувати дикий тип rasH2-Wt однопослідних мишей rasH2-Tg для визначення діапазону доз і для отримання даних про експозицію.

канцерогенний потенціал можна було б адекватно оцінити на основі всебічного вивчення всіх наявних фармакологічних, біологічних та токсикологічних даних [25–32].

 Щоб визначити, чи можна підтвердити висновки з цих ретроспективних аналізів у реальних умовах (тобто до отримання результатів 2-річного дослідження канцерогенності на щурах), було проведено наступне міжнародне проспективне дослідження відповідно до ICH S1(R1) [21]. Хід дослідження і деякі оновлені результати опубліковані та доступні на вебсайті ICH [33–37]. Документи з оцінки канцерогенності і відповідні дані 2-річних досліджень канцерогенності на щурах щодо 45 сполук були оцінені в експертній робочій групі ICH (EWG — expert working group). Висновок, зроблений на основі проспективного аналізу, підтвердив, що інтегрований підхід WoE може бути застосований для адекватної оцінки канцерогенного ризику для людини щодо певних лікарських засобів замість проведення 2-річного дослідження на щурах2.

 До того ж, кінцева точка співвідношення експозиції на основі площі під кривою концентрації лікарського засобу в плазмі крові і часу (AUC) тварини і людини для вибору високих доз у 2-річних дослідженнях на гризунах відповідно до ICH S1C(R2) не була загальновизнаною для використання в дослідженні на мишах rasH2-Tg. Тому був проведений всебічний аналіз для оцінки експозиції та результатів досліджень на мишах rasH2-Tg на основі доступної інформації [38]. Як описано в розділі 3, результати цього аналізу вказують на те, що 50-кратне співвідношення експозиції на основі AUC (гризун/людина) є адекватним критерієм для вибору високої дози.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2 Методи та результати проспективного оціночного дослідження ICH S1 будуть узагальнені в наступній публікації.

**2. ПІДХІД НА ОСНОВІ ВАГОМОСТІ ДОКАЗІВ ДЛЯ ОЦІНКИ КАНЦЕРОГЕННОГО ПОТЕНЦІАЛУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛЮДИНИ**

 Розробникам лікарських засобів важливо випрацювати науково обґрунтовану стратегію оцінки канцерогенності, яка враховує ключову біологічну, фармакологічну та токсикологічну інформацію.

 Інтегративний підхід оцінки WoE, описаний у розділах 2.1 та 2.2, може

підтвердити висновок про те, що канцерогенний потенціал лікарського засобу для людини є:

 • ймовірним, так що 2-річне дослідження канцерогенності на щурах не матиме значущості; або

 • малоймовірним, так що 2-річне дослідження канцерогенності на щурах не матиме значущості3; або

 • невизначеним, так що 2-річне дослідження канцерогенності на щурах буде значущим в оцінці ризику для людини.

 У випадках, коли оцінка WoE приводить до висновку про невизначеність канцерогенного потенціалу для людини, підхід, описаний у S1B, щодо проведення довгострокового дослідження канцерогенності разом із додатковим дослідженням канцерогенності *in vivo* залишається найбільш прийнятною стратегією (рисунок 1).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3 Оцінка WoE може вказувати на те, що сполука, ймовірно, є канцерогенною для щурів. Сполука не може вважатися канцерогенною для людини, якщо є достатні докази того, що механізм канцерогенності не стосується людини.





 **Рисунок 1.** Блок-схема, що описує ключові етапи та варіанти розробки стратегії оцінки канцерогенності і визначення додаткової значущості 2-річного дослідження на щурах. Треба зауважити, що ключову біологічну, фармакологічну та токсикологічну інформацію необхідно оцінювати навіть у разі застосування підходу, зазначеного у Керівництві ICH S1B, який передбачає 2-річне дослідження на щурах. Коли спонсор вирішує провести 2-річне дослідження на щурах відповідно до Керівництва ICH S1B, він не зобов’язаний отримувати згоду регуляторного органу у сфері лікарських засобів. Див. також розділи 2.1 та 2.2.

**2.1. Фактори, які необхідно враховувати під час оцінки WoE**

Підхід WoE базується на комплексній оцінці сукупності даних, що стосуються канцерогенного потенціалу, доступних з відкритих джерел та з відповідних досліджень розробки лікарських засобів. Серед факторів, які необхідно враховувати під час оцінки WoE, такі:

1. дані, які інформують про канцерогенний потенціал з огляду на біологічну ціль (мішень) лікарського засобу і первинний фармакологічний механізм вихідної сполуки та основних метаболітів у людини: сюди входить цільовий розподіл лікарського засобу у щурів і людини, а також фармакологічна активність та ефективність вихідної сполуки й основних метаболітів у цих видів; доступна інформація, що отримана під час дослідження генно-інженерних моделей; дослідження генетичних зв’язків у людини; бази даних генів раку та інформація про канцерогенність за класами ефектів, якщо така наявна;
2. результати вторинного фармакологічного скринінгу для вихідної сполуки та основних метаболітів, які інформують про селективність і нецільовий потенціал, особливо ті, що інформують про канцерогенний ризик (наприклад, зв’язування з ядерними рецепторами);
3. гістопатологічні дані4 завершених досліджень токсичності повторних доз сполуки, особливо дані 6-місячного дослідження на щурах, включаючи оцінку межі плазмової експозиції вихідного лікарського засобу та основних метаболітів;
4. докази гормональних порушень5, включаючи розуміння механізмів цільової дії лікарських засобів та компенсаторних механізмів ендокринної відповіді; зміни маси, макро- та мікроскопічні зміни органів ендокринної та репродуктивної систем, виявлені в дослідженнях токсичності повторних доз, а також відповідні результати досліджень репродуктивної токсичності, якщо такі є;
5. дані дослідження генетичної токсикології з використанням критеріїв керівництва ICH S2(R1) «Керівництво щодо дослідження генотоксичності та інтерпретації даних для лікарських засобів, призначених для використання людиною» [22]; неоднозначні дані щодо генотоксичності, які не можуть бути з’ясовані відповідно до рекомендацій ICH S2(R1), підвищують невизначеність щодо канцерогенного потенціалу;
6. докази імунної модуляції відповідно до ICH S8 «Примітка до керівництва щодо дослідження імунотоксичності лікарських засобів» [23]. Докази вираженої імуносупресії можуть викликати обґрунтоване занепокоєння щодо ризику для людини, який не може бути підтверджений стандартними дослідженнями канцерогенності на щурах та мишах [39, 40].

 Вищезазначених факторів WoE може бути достатньо, щоб зробити висновок про те, чи матиме значущість 2-річне дослідження на щурах в оцінці канцерогенного ризику для людини. Однак якщо один чи кілька факторів WoE

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4 Результати вивчення гістопатологічних аналізів 6-місячних досліджень токсичності на щурах, що становлять особливий інтерес для виявлення канцерогенного потенціалу в 2-річному дослідженні на щурах, включають клітинну гіпертрофію, клітинну гіперплазію, стійке пошкодження тканин та/або хронічне запалення, вогнища клітинних змін, передпухлинні зміни та пухлини. Важливо з’ясувати ймовірний патогенез та/або оцінити релевантність таких результатів для людини. Хоча 6-місячне дослідження токсичності на щурах є основним дослідженням, за яким треба оцінювати ймовірний результат та доцільність проведення 2-річного дослідження на щурах, більш короткострокові дослідження на щурах іноді також можуть дозволити зробити цінні гістопатологічні висновки. Дані довгострокових досліджень токсичності на негризунах та мишах також можуть бути корисними, щоб повніше розуміти, яке значення для людини мають результати досліджень на щурах (наприклад, видоспецифічні механістичні відмінності) та чи є сенс у проведенні 2-річного дослідження на щурах.

5 Результати досліджень токсичності на щурах, що вказують на гормональні порушення, можуть включати мікроскопічні зміни в ендокринних або репродуктивних тканинах у вигляді атрофії, гіпертрофії і гіперплазії та/або біологічно значущі зміни маси ендокринних і репродуктивних органів, які не пояснюються як результати, що є вторинними стосовно таких процесів, як стрес або змінена маса тіла. Зміни такого характеру можуть вважатися доказом функціонального гормонального порушення, навіть якщо зміни рівнів гормонів не задокументовані. Такі результати можуть свідчити про потенційний канцерогенний ризик, якщо не буде досліджено їхнє значення для людини та не доведено інше.

непереконливі або викликають занепокоєння щодо канцерогенності, спонсор може застосовувати такі підходи до дослідження, які здатні усунути невизначеність або з’ясувати значущість ідентифікованого ризику для людини. Серед цих підходів такі:

1. додаткові дослідження або аналізи зразків, зібраних у попередніх дослідженнях (наприклад: спеціальні гістохімічні фарбування, молекулярні біомаркери, рівні гормонів у сироватці крові, функція імунних клітин, тестові системи *in vitro* або *in vivo*, дані, отримані за допомогою нових технологій);
2. клінічні дані, отримані для з’ясування механістичного значення для людини терапевтичних доз та експозиції (наприклад, концентрація лікарського засобу у сечі та докази утворення кристалів, цільові вимірювання клінічних гормональних змін у плазмі крові, дані візуалізації людини).

Дослідження на мишах rasH2-Tg, як очікується, не буде завершено, щоб допомогти в оцінці WoE. Однак, якщо результати дослідження на мишах rasH2-Tg будуть доступні, їх необхідно включити в документ з оцінки WoE.

**2.2. Інтеграція факторів WoE для оцінки канцерогенного ризику для людини**

Слід використати інтегрований аналіз факторів WoE, описаних вище, щоб визначити, чи сприятиме 2-річне дослідження на щурах оцінці канцерогенного ризику для людини. Хоча всі фактори сприятимуть інтегрованому аналізу, відносна важливість кожного фактора буде змінюватись залежно від сполуки, що розглядається (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Інтеграція ключових факторів WoE та потенційних дослідницьких підходів для подальшого з’ясування важливості проведення 2-річного дослідження на щурах для оцінки канцерогенного ризику для людини. Коли всі характеристики WoE відповідають правій частині малюнка, можна зробити висновок, що 2-річне дослідження на щурах, швидше за все, не буде важливим. Слід зауважити, що для фактора WoE «генотоксичність» 2-річне дослідження на щурах менш імовірно буде корисним як у разі, коли ризик генотоксичності відсутній, так і коли ризик генотоксичності безсумнівний. Так само для фактора WoE «імуномодуляція» 2-річне дослідження на щурах менш імовірно матиме значення як у випадках, коли вплив на імунну систему відсутній, так і у випадках вираженої імуносупресії.

Короткий виклад основних результатів та приклади на основі досвіду, накопиченого під час дослідження, наведено в Додатку А, де показано, як можуть бути інтегровані фактори WoE для визначення цінності проведення 2-річного дослідження на щурах для оцінки канцерогенного ризику для людини.

Досвід застосування Керівництва ICH S1 вказує на те, що встановлений профіль іншої(их) сполуки(ук) з класу лікарських засобів суттєво сприяє оцінці канцерогенного ризику для людини, пов’язаного з модуляцією фармакологічної цілі (мішені). Сполуки з новими цілями для лікарських речовин (тобто перші в своєму класі), разом з тим, вважаються придатними для інтегрованої оцінки WoE. Для таких сполук, щоб компенсувати відсутність прецеденту, необхідні додаткові докази того, що немає причин для занепокоєння щодо біологічної цілі (мішені). Приклад 4 у Додатку А описує випадок нової цілі (мішені), коли вважалося, що 2-річне дослідження на щурах не матиме значущості, зважаючи на достатню кількість доказів, щоб компенсувати відсутність прецеденту. У цьому випадку не було виявлено причин для занепокоєння щодо канцерогенного впливу на біологічну ціль (мішень) або селективності сполуки, а також не було виявлено проліферативних змін у будь-яких органах або тканинах при високій кратності впливу (експозиції) протягом 6-місячного дослідження на щурах (фармакологічно релевантний вид тварин).

Якщо оцінка WoE підтверджує висновок про те, що проведення 2-річного дослідження на щурах не матиме значущості для оцінки канцерогенного ризику для людини, спонсор повинен звернутися за консультацією до відповідного регуляторного органу у сфері лікарських засобів згідно із встановленою нормативною процедурою консультацій. Якщо спонсор приймає рішення провести 2-річне дослідження на щурах відповідно до ICH S1B, він не зобов’язаний звертатися за консультацією до регуляторного органу.

**2.3. Дослідження канцерогенності на мишах**

Дослідження канцерогенності на мишах: 2-річне дослідження на стандартній лінії мишей або короткострокове дослідження на трансгенній моделі, як у Керівництві ICH S1B, — залишається рекомендованою складовою плану оцінки канцерогенності навіть для тих сполук, у яких оцінка WoE вказує на те, що 2-річне дослідження на щурах не матиме істотного значення. Використання трансгенної моделі відповідає принципу 3R (замінити/зменшити/вдосконалити), і цій моделі необхідно надати пріоритет, якщо немає наукового обґрунтування для проведення 2-річного дослідження на мишах.

 У певних випадках проведення дослідження канцерогенності на мишах може бути недоцільним. Наприклад, якщо оцінка WoE переконливо вказує на відсутність канцерогенного ризику для людини, а дані вказують на те, що на мишах можна досягти лише субтерапевтичних і фармакологічно неактивних рівнів лікарського засобу порівняно з впливом на людину. Також, якщо оцінка WoE вказує на те, що сполука, ймовірно, є канцерогенною для людини, проведення дослідження на мишах може бути недоцільним.

**3. РОЗ’ЯСНЕННЯ ЩОДО КРИТЕРІЇВ ВИБОРУ ВИСОКОЇ ДОЗИ НА ОСНОВІ ЕКСПОЗИЦІЇ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕНЬ КАНЦЕРОГЕННОСТІ НА МИШАХ rasH2-Tg**

Співвідношення плазмової експозиції (AUC) для вибору високої дози за відсутності токсичності, що обмежує дозу, або інших підстав, як зазначено в керівництві ICH S1C(R2), не було прийнято в усьому світі як критерій встановлення дози на тваринній моделі гризунів (мишах rasH2-Tg). Ретроспективна оцінка наявних даних щодо 53 сполук, протестованих на цій моделі, показала, що виявлення пухлин, пов’язаних із сполуками, в усіх випадках відбувалося у межах 50-кратного співвідношення системного впливу (експозиції) гризун/людина [38]. На основі цього аналізу було зроблено висновок, що 50-кратне співвідношення плазмової експозиції (гризун/людина) є адекватним критерієм для вибору високої дози. Таким чином, всі критерії вибору високої дози, визначені в Керівництві S1C(R2) для 2-річних досліджень канцерогенності на гризунах, застосовуються до мишей лінії rasH2-Tg, включно зі співвідношенням плазмової експозиції, за винятком того, що цей показник буде 50-кратним у мишей rasH2-Tg, а не 25-кратним, як передбачено для 2-річних досліджень, проведених на стандартних лініях гризунів.

**ДОДАТОК А**

(обов’язковий)

**Тематичні дослідження із застосуванням підходу вагомості доказів**

**Передмова**

Одним із результатів дослідження ICH S1 стало визнання того, що програми з нижченаведеними характеристиками WoE з великою ймовірністю підтвердять висновок про те, що результати 2-річного дослідження на щурах не матимуть значущості в оцінці ризику канцерогенності для людини.

• Біологічна ціль (мішень) добре охарактеризована і не пов’язана з клітинними шляхами, які асоціюються з розвитком раку у людини. Найчастіше фармацевтичною ціллю (мішенню) були не ссавці (наприклад, віруси, мікроби), і були доступні дані про канцерогенність фармакологічного класу лікарських засобів.

• Не було виявлено жодних проблем у дослідженнях вторинної фармакології, призначених для вивчення нецільового потенціалу лікарського засобу.

• Результати досліджень хронічної токсичності вказують на відсутність гіперпластичних, гіпертрофічних, атипових клітинних змін або дегенеративних/регенеративних змін без адекватного пояснення патогенезу чи значущості для людини, що свідчить про відсутність канцерогенного потенціалу, пов’язаного чи не пов’язаного з ціллю (мішенню).

• Порушень з боку ендокринних та репродуктивних органів не виявлено або результати ендокринних досліджень належно пояснені стосовно потенційного впливу на людину.

• Загальна оцінка генотоксичного потенціалу є негативною на основі критеріїв Керівництва ICH S2(R1).

• Немає доказів імуномодуляції або імунотоксичності з огляду на біологічну ціль (мішень) та токсикологічні дослідження повторних доз.

Нижче наведені конкретні приклади застосування підходу WoE. Ці приклади наводяться лише для ілюстрації — їх не слід розглядати як рекомендації або як підтвердження достатності даних для підтримки оцінки WoE. Приклади 1 і 2 описують випадки, коли після інтеграції ключових факторів WoE зробили висновок, що 2-річне дослідження на щурах не матиме значущості для оцінки канцерогенного ризику для людини. У прикладі 3 описано, як після інтеграції факторів WoE дійшли висновку, що канцерогенний потенціал для людини є невизначеним, і 2-річне дослідження канцерогенності на щурах не матиме значущості для оцінки канцерогенного ризику для людини. Приклад 4 описує лікарський засіб щодо якого було зроблено висновок, що 2-річне дослідження канцерогенності на щурах не буде значущим для оцінки канцерогенного ризику для людини, незважаючи на відсутність даних щодо інших сполук цього фармакологічного класу.

**Приклад 1: інгібітор реплікації вірусу**

Резюме

Проспективна оцінка WoE

• Канцерогенний потенціал як у щурів, так і у людини є малоймовірним, тому 2-річне дослідження на щурах не мало б значущості для оцінки канцерогенного ризику для людини.

• Сполука була достатньо вивчена при високих рівнях експозиції, і причин для занепокоєння не було виявлено щодо жодного з факторів WoE.

Результати 2-річного дослідження на щурах

• Канцерогенність, пов’язана зі сполукою, не виявлена.

Підтверджувальні фактори WoE

Біологічна ціль (мішень)

• Ціль (мішень), що не належить до ссавців (вірусна), виключає цілеспрямовану зміну потенційних шляхів канцерогенезу у ссавців.

• У 2-річних дослідженнях на щурах, проведених з іншими сполуками з тією ж ціллю (мішенню) реплікації вірусу, не виявлено канцерогенності, пов’язаної зі сполуками.

*Вторинна фармакологія*

• Немає доказів нецільової взаємодії при концентраціях лікарського засобу до 10 µМ, включаючи відсутність взаємодії з естрогеновими, андрогеновими, глюкокортикоїдними рецепторами.

*Дані гістопатології з тривалих досліджень*

Дослідження на щурах

• Дослідження (6-місячне) хронічної токсичності на щурах лінії Вістар, які отримували дозу до рівня насичення абсорбції, що досягає 31-кратної межі експозиції для людини.

• Жодних гістопатологічних результатів, повʼязаних із сполуками, у стандартному наборі тканин не виявлено.

Дослідження на негризунах

• Тривале введення (9 місяців) сполуки нелюдиноподібним приматам викликало гіперплазію жовчних проток та гепатоцелюлярну гіпертрофію з реактивними нейтрофілами та регенеративною гіперплазією. Рівень впливу, при якому не спостерігалося негативних наслідків, був у 5 разів вище впливу (експозиції) у людини.

• Подальша оцінка на щурах не дала б корисної інформації, оскільки подібні результати не спостерігалися в тривалому дослідженні на щурах.

*Гормональні ефекти*

• Не отримано жодних даних, повʼязаних зі сполукою, щодо маси ендокринних та репродуктивних органів або гістопатології.

*Генотоксичність*

• Немає доказів генотоксичного потенціалу на основі критеріїв Керівництва ICH S2(R1).

*Імунна модуляція*

• Патологічні клінічні зміни або патологічні зміни імунних тканин (наприклад: лімфатичні вузли, селезінка, тимус, кістковий мозок), повʼязані зі сполукою, відсутні.

*Додаткові дослідження*

• Дані відсутні

**Приклад 2: антагоніст нейронального рецептора, звʼязаного з G-білком**

Резюме

*Проспективна оцінка WoE*

• Канцерогенний потенціал малоймовірний для людей, але ймовірний для щурів через загальновизнані механізми, які не стосуються людини, тому 2-річне дослідження на щурах не буде значущим для оцінки канцерогенного ризику для людини.

• Ймовірність специфічних для гризунів пухлин печінки та щитоподібної залози випливає з токсикологічних даних, отриманих у тривалому дослідженні на щурах, та з результатів розвитку пухлин залежно від фармакологічного класу сполуки. Гормональні фармакологічні ефекти виникали при багатократності впливу на людину і не вважалися канцерогенним ризиком для людини. Флюороз, потенційний канцерогенний ризик, спостерігався у щурів через вивільнення фтору із сполуки; однак вивільнення фтору із сполуки у людей не спостерігалося.

*Результати 2-річного дослідження на щурах*

• 2-річне дослідження на щурах продемонструвало гіпертрофію гепатоцитів, але не виявило канцерогенності, пов’язаної із сполукою.

Підтверджувальні фактори WoE

*Біологічна ціль (мішень)*

• Переважна експресія рецепторів у головному мозку з меншою експресією в деяких периферичних тканинах, подібна у різних видів тварин.

• Активація рецепторів збільшує вивільнення адренокортикотропного гормону (АКТГ) з гіпофіза вторинно щодо вироблення гіпоталамусом адренокортикотропін-рилізинг-гормону.

• У нокаутних мишей не було виявлено канцерогенності.

• 2-річне дослідження на щурах із використанням аналогічної сполуки не виявило канцерогенного ефекту, який можна було б віднести до передбачуваної фармакологічної цілі (мішені) (див. розділ «Вторинна фармакологія» щодо нецільових ефектів).

*Вторинна фармакологія*

• Антагоніст-звʼязувальна взаємодія, виявлена для одного нецільового рецептора з Ki, у 8 разів перевищує Cmax при максимальній клінічній дозі. Відома фармакологія нецільового рецептора не повʼязана з пухлиноутворенням.

• Фолікулярно-клітинна аденома/карцинома щитоподібної залози спостерігалася у 2-річному дослідженні на щурах при застосуванні порівнянної сполуки, яка спричиняла підвищення рівня тиреотропного гормону та приписувалася нецільовому шляху, повʼязаному з метаболізмом лікарських засобів.

*Гістопатологічні дані довгострокових досліджень*

Дослідження на щурах

• Збільшення гіпертрофії печінки та маси органа при експозиції, що у 50–74 рази перевищує таку у людини.

• Підвищена гіпертрофія фолікулів щитоподібної залози при експозиції, що у 170–670 разів перевищує таку у людини.

Дослідження на негризунах

• Підвищена гіпертрофія печінки та маси органа при експозиції, що у ~230 разів перевищує таку у людини.

*Гормональні ефекти*

• Зменшення маси надниркових залоз без гістопатологічних корелятів та зниження рівня АКТГ при експозиції, що у > 74 рази перевищує таку у людини, у 6-місячному дослідженні на щурах, що узгоджується з пригніченням цільової дії лікарського засобу.

• Нерегулярні естральні цикли та зниження частоти настання вагітності спостерігалися при експозиції, що у 60 разів перевищувала таку у людини, а зменшення кількості жовтих тіл, імплантацій та живих ембріонів спостерігалося при експозиції, що у > 500 разів перевищувала таку у людини, в дослідженні фертильності на щурах. Вважається, що це узгоджується з супресією лютеїнізувального гормону та гонадотропінів, повʼязаних із інгібуванням мішені лікарського засобу.

• У 6-місячному дослідженні на щурах не спостерігалося повʼязаних з лікуванням змін маси репродуктивних органів або гістопатології.

*Генотоксичність*

• Немає доказів генотоксичного потенціалу вихідної речовини або основного метаболіту у людини на основі критеріїв Керівництва ICH S2(R1).

*Імунна модуляція*

• Відсутність повʼязаних з лікуванням патологічних клінічних змін, змін у підгрупах лімфоцитів або в імунних тканинах (наприклад: лімфатичні вузли, селезінка, тимус, кістковий мозок).

*Додаткові дослідження*

• Продемонстровано індукування CYP1A2 та CYP3A1.

• Флюороз кісток та зубів, повʼязаний з вивільненням фтору із сполуки, виявлений у щурів, у людей не зустрічається.

**Приклад 3: інгібітор повсюдно експресованої серин/треонінкінази (нова мішень)**

Резюме

*Проспективна оцінка WoE*

• Канцерогенний потенціал для людини є невизначеним, і 2-річне дослідження канцерогенності на щурах матиме значущість для оцінки канцерогенного ризику для людини.

• Канцерогенна невизначеність повʼязана зі складною фармакологією мішені (наприклад, інгібування клітинного апоптозу), відсутністю прецедентів з мішенню лікарського засобу та гістопатологічними змінами, які викликають занепокоєння, з недостатнім механістичним поясненням у процесі 6-місячного дослідження на щурах, що підтверджується подібними даними щодо мавп виду циномольгус. Хоча результати імунної токсикології у мавп (тобто пригнічення Т-клітинної антигензалежної відповіді) сприяли оцінці ризику канцерогенності для людини, не очікується, що цей висновок буде підтверджено дослідженням канцерогенності на щурах.

*Результати 2-річного дослідження на щурах*

• Збільшення захворюваності, летальності та зменшення латентності пухлин гіпофіза спостерігалося в обох статей і може бути повʼязане з цільовою фармакологією. Результати 2-річного дослідження на щурах сприяли загальній оцінці канцерогенного ризику для людини.

Підтверджувальні фактори WoE

*Біологічна ціль (мішень)*

 • Активація цілей (мішеней) під впливом окисного стресу, спричиненого запаленням, сприяє клітинному апоптозу і повʼязана з контролем клітинної проліферації; інгібування мішені пригнічує апоптичну передачу сигналів і впливає на проліферацію клітин, що, теоретично, може сприяти росту ракової пухлини.

 • Мішень лікарського засобу демонструє тканинно-залежну роль у розвитку раку, як стимулюючи, так і пригнічуючи його на тваринних моделях.

 • Відсутні дані щодо результатів інгібування пухлин у 2-річних дослідженнях на гризунах або у 6-місячних — на трансгенних мишах.

*Гістопатологічні дані довгострокових досліджень*

Дослідження на щурах

 • Збільшення частоти та вираженості ураження ниркових базофільних канальців, появи еозинофільних крапель та коричневого пігменту в корі нирок при експозиції, яка щонайменше в 14 разів перевищує таку у людини. Значущість уражень для людини не розглядалася.

 • Хронічне подразнення обмежувального гребеня в незалозистому відділі шлунка при експозиції, яка в 39 разів перевищує таку у людини. Значущість ураження для людини не розглядали.

 • Збільшення маси печінки без мікроскопічних корелятів.

Дослідження на негризунах

 • У мавп спостерігалася дегенерація епітелію шлунково-кишкового тракту, некроз, реактивна гіперплазія, ектазія, запалення та виразки при експозиції, що у 12 разів перевищувала експозицію у людини.

 • Підвищена частота дегенерації/регенерації ниркових канальців, некрозу, розширення та вакуолізації спостерігалася при експозиції, що у 12 разів перевищувала таку у людини.

*Гормональні ефекти*

 • Збільшення маси надниркових залоз та гіпертрофія кори надниркових залоз у щурів при експозиції, що у 17 разів перевищувала таку у людини. Значущість уражень для людини не розглядалася.

*Генотоксичність*

 • Немає доказів генотоксичного потенціалу вихідної речовини або основного метаболіту у людини на основі критеріїв Керівництва ICH S2(R1).

*Імунна модуляція*

 • У мавп пригнічення Т-клітинної антигензалежної відповіді відбувалося без впливу на природну цитотоксичність клітин-кілерів або функцію гранулоцитів.

 • Зниження кількості лімфоїдних клітин спостерігалося в селезінці, тимусі, лімфатичних вузлах при експозиції, що у 12 разів перевищувала таку у людини.

*Додаткові дослідження*

 • Продемонстровано підвищення рівнів печінкових ферментів CYPs 1A, 3A та 2B.

**Приклад 4: інгібітор рецептора простагландинів (нова мішень)**

Резюме

*Проспективна оцінка WoE*

 • Канцерогенний вплив як у щурів, так і у людини малоймовірний, тому 2-річне дослідження на щурах не матиме значущості для оцінки канцерогенного ризику для людини.

 • Цільовий лікарський засіб не відіграє ролі у розвитку раку, гістопатологічні результати не спостерігалися у 6-місячному дослідженні на щурах при експозиції, яка щонайменше у 50 разів перевищувала таку у людини. Вторинна фармакологія також вказує на високу цільову селективність сполуки.

*Результати 2-річного дослідження на щурах*

 • Не виявлено канцерогенності, повʼязаної зі сполуками.

Підтверджувальні фактори WoE

*Біологічна ціль (мішень)*

 • Активація рецепторів на вроджених імунних клітинах повʼязана з алергічними запальними реакціями, і наявні дані свідчать про роль у канцерогенезі.

 • У нокаутних мишей, позбавлених цілі (мішені) лікарського засобу, не було виявлено жодних гістологічних аномалій або впливу на імунну функцію протягом одного року спостереження.

*Вторинна фармакологія*

 • Сполука була щонайменше в 300 разів більш селективною до цілі (мішені) лікарського засобу порівняно з іншими рецепторами того ж класу, а також до підгрупи інших рецепторів, що беруть участь у запальній реакції.

 • Сполука була щонайменше у 2000 разів більш селективною до цілі (мішені) лікарського засобу на скринінгу різних рецепторів, іонних каналів, транспортерів та ферментів.

*Гістопатологічні дані довгострокових досліджень*

Дослідження на щурах

 • Не виявлено проліферативних змін у жодному органі чи тканині при найвищій досліджуваній дозі (експозиція у ~54 рази вище за таку у людини).

Дослідження на негризунах

 • Відсутність проліферативних змін у будь-якому органі чи тканині при найвищій досліджуваній дозі (експозиція у ~45 разів вище за таку у людини) у дослідженнях токсичності повторних доз тривалістю до 39 тижнів.

*Гормональні ефекти*

 • Немає жодних пов’язаних зі сполукою даних щодо маси ендокринних та репродуктивних органів або гістопатології.

*Генотоксичність*

 • Немає доказів генотоксичного потенціалу на основі критеріїв Керівництва ICH S2(R1).

*Імунна модуляція*

 • У 6-місячному дослідженні токсичності на щурах не було виявлено впливу на імунну функцію (в тому числі в аналізі Т-клітинно-залежної відповіді антитіл) або несприятливого впливу на підгрупи лімфоцитів при найвищій дозі (експозиція у ~54 рази вище за таку у людини).

*Додаткові дослідження*

 • Дані відсутні.

## **ДОДАТОК Б**

(довідковий)

**БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження».
3. Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.
4. Наказ Міністерства охорони здоров’я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. — Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика/ В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄC Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми (Oфіційний журнал, посилання 311, 28.11.2001)].
8. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів»/ Робоча група — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
9. ДСТУ 1.7-2015. — Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
10. EMA/774371/2022 «ICH guideline S1B(R1) on testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», — March 2023 (Керівництво щодо дослідження канцерогенності лікарських засобів, — березень 2023).
11. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework», — 2005 (Процедура щодо настанов та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, — 2005).
12. EMEA/CPMP/ICH/140/95 «ICH S1A Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals», — July 1996 (Керівництво щодо необхідності досліджень канцерогенності лікарських засобів, — липень 1996).
13. CPMP/ICH/299/95 «ICH S1B Note for Guidance on Carcinogenicity: Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», Step 5 — March 1998 (Примітка до керівництва щодо канцерогенності: дослідження канцерогенності лікарських засобів, крок 5, — березень 1998).
14. EMEA/CHMP/ICH/383/1995 «ICH S1C(R2) Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals», — October 2008 (Вибір дози для дослідження канцерогенності лікарських засобів, — жовтень 2008).
15. CPMP/ICH/141/95 «ICH S2A Note for Guidance on Genotoxicity: Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals», — April 1996 (Примітка до керівництва щодо генотоксичності: специфічні аспекти регуляторних досліджень генотоксичності для лікарських засобів, — квітень 1996).
16. CPMP/ICH/174/95 «ICH S2B Note for Guidance on Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals», — March 1998 (Примітка до керівництва щодо генотоксичності: стандартний набір тестів на генотоксичність для лікарських засобів, — березень 1998).
17. CPMP/ICH/384/95 «ICH S3A Note for Guidance on Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicology Studies», — June 1995 (Примітка до керівництва щодо токсикокінетики: оцінка системного впливу в дослідженнях токсичності, — червень 1995).
18. CPMP/ICH/385/95 «ICH S3B Note for Guidance on Pharmacokinetics: Repeated Dose Tissue Distribution Studies», — June 1995 (Примітка до керівництва щодо фармакокінетики: дослідження розподілу в тканинах при повторних дозах, — червень 1995).
19. «ICH S6 Guideline: Safety Studies for Biotechnological Products», — July 1997 (Керівництво: дослідження безпеки біотехнологічних продуктів, - липень 1997).
20. EMA/CHMP/ICH/731268/1998 «ICH S6(R1) Guideline — Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals», — December 2011 (Керівництво — доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів, — грудень 2011).
21. EMA/CHMP/ICH/536328/2013 Rev. 1 «ICH S1(R1) Regulatory notice on changes to core guideline on rodent carcinogenicity testing of pharmaceuticals», — February 2016 (Регуляторне повідомлення про зміни в основній настанові щодо дослідження канцерогенності лікарських засобів на гризунах, — лютий 2016).
22. EMA/CHMP/ICH/126642/2008 «ICH S2(R1) Guideline on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use», — June 2012 (Керівництво щодо дослідження генотоксичності та інтерпретації даних для лікарських засобів, призначених для використання людиною, — червень 2012).
23. CHMP/167235/2004 «ICH S8 Note for Guidance on Immunotoxicity: Studies for Human Pharmaceuticals», — May 2006 (Примітка до керівництва щодо дослідження імунотоксичності лікарських засобів, — травень 2006).
24. Saitoh A, Kimura M, Takahashi R, Yokoyama M, Nomura T, Izawa M et al. Most tumors in transgenic mice with human c-Ha-ras gene contained somatically activated transgenes. Oncogene 1990;5(8):1195-200 (Сайто А., Kімура M., Tакахаші Р., Йокояма M., Номура T., Iзавa M. та ін. Більшість пухлин у трансгенних мишей з геном людини c-Ha-ras містили соматично активовані трансгени. Oncogene 1990; 5(8):1195-200).
25. Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ, Olejniczak K, Hilgenfeld M, Schmidt V et al. The utility of two rodent species in carcinogenic risk assessment of pharmaceuticals in Europe. Reg Toxicol Pharmacol 1997;25:6-17 (Ван Остергаут Дж. П. Дж., Ван дер Лаан Дж. В., Де Вааль E. Дж., Oлейничак K., Гільґенфельд M., Шмідт В. та ін. Корисність двох видів гризунів в оцінці канцерогенного ризику лікарських засобів у Європі. Reg Toxicol Pharmacol 1997; 25: 6-17).
26. Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ. Carcinogenicity testing and the evaluation of regulatory requirements for pharmaceuticals. Reg Toxicol Pharmacol 1997;25:130-45 (Контрера Дж. Ф., Джейкобс А. С., Деджордж Дж. Дж. Випробування канцерогенності та оцінка нормативних вимог до лікарських засобів. Reg Toxicol Pharmacol 1997; 25:130-45).
27. Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG, Wollenberg GK, DeGeorge JJ. An evaluation of chronic 6- and 12-month rat toxicology studies as predictors of 2-year tumor outcome. Vet Pathol 2010;47:614–29 (Редді М. В., Сістаре Ф. Д., Крістенсен Дж. С., ДеЛука Дж. Ґ., Волленберг Ґ. К., Деджордж Дж. Дж. Оцінка хронічних 6- та 12-місячних токсикологічних досліджень на щурах як предикторів 2-річного результату пухлини. Vet Pathol 2010; 47:614–29).
28. Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De Jonghe S et al. An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. Toxicol Pathol 2011;39:716-44 (Сістаре Ф. Д., Мортон Д., Олден К., Крістенсен Дж., Келлер Д., Де Йонге С. та ін. Аналіз фармацевтичного досвіду десятиліть тестування канцерогенності на щурах: підтримка пропозиції щодо зміни чинних нормативних вказівок. Toxicol Pathol 2011; 39: 716-44).
29. Alden CL, Lynn A, Bourdeau A, Morton D, Sistare FD, Kadambi VJ et al. A critical review of the effectiveness of rodent pharmaceutical carcinogenesis testing in predicting for human risk. Vet Pathol 2011;48:772-84 (Олден К. Л., Лінн А., Бурдо А., Мортон Д., Сістаре Ф. Д., Kadambi В. Дж. та ін. Критичний огляд ефективності тестування фармацевтичного канцерогенезу на гризунах у прогнозуванні ризику для людини. Vet Pathol 2011;48:772-84).
30. Friedrich A, Olejniczak K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995–2009). Reg Toxicol Pharmacol 2011;60:225-48 (Фрідріх А., Олейничак К. Оцінка досліджень канцерогенності лікарських засобів для використання людиною, дозволених за європейською централізованою процедурою (1995–2009). Reg Toxicol Pharmacol 2011;60:225-48)~~, DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.04.001)~~.
31. Van der Laan JW, Kasper P, Lima BS, Jones DR, Pasanen M. Critical analysis of carcinogenicity study outcomes. Relationship with pharmacological properties. Crit Rev Toxicol 2016;46:587-614 (Ван дер Лаан Дж. В., Каспер П., Ліма Б. С., Джонс Д. Р., Пасанен М. Критичний аналіз результатів дослідження канцерогенності. Зв’язок з фармакологічними властивостями. Crit Rev Toxicol 2016;46:587-614).
32. Van der Laan JW, Buitenhuis WHW, Wagenaar L, Soffers AEMF, Van Someren EP, Krul CAM et al. Prediction of the carcinogenic potential of human pharmaceuticals using repeated dose toxicity data and their pharmacological properties. Frontiers in Medicine 2016;3:45. doi: 10.3389/fmed2016.00045 (Ван дер Лаан Дж. В., Буйтенгейс В. Г. В., Вагенаар Л., Софферс А. Е. М. Ф., Ван Сомерен Е. П., Крул К. А. М. та ін. Прогнозування канцерогенного потенціалу лікарських засобів для людини з використанням даних щодо токсичності повторних доз та їх фармакологічних властивостей. Frontiers in Medicine 2016; 3:45, DOI: 10.3389/fmed2016.00045).
33. Proposed Change to Rodent Carcinogenicity Testing of Pharmaceuticals —Regulatory Notice Document. ICH, 2016.

URL:https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29\_EWG\_RND.pdf (last accessed 31 May 2022)

(Запропонована зміна тестування лікарських засобів на канцерогенність на гризунах — нормативне повідомлення. ICH, 2016.

URL:ttps://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29\_EWG\_RND.pdf останній доступ 31 травня 2022).

1. The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of Carcinogenicity in Rats - Status Report Introduction Background: The RND Hypothesis and the Prospective Evaluation Study. ICH, 2016. URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20EWG\_StatusReport\_Mar2016.pdf. (last accessed 31 May 2022)

(Парадигма нормативного тестування канцерогенності у щурів ICH S1: звіт про стан. Вступ. Передумови: гіпотеза документа нормативного повідомлення і проспективне оціночне дослідження. ICH, 2016. URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20EWG\_StatusReport\_Mar2016.pdf. останній доступ 31 травня 2022).

1. The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of Carcinogenicity in Rats: Status Report December 2017. ICH, 2017. URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20EWG\_StatusReport\_Dec2017.pdf. (last accessed 31 May 2022)

(Парадигма нормативного тестування канцерогенності у щурів ICHS1: звіт про стан, грудень 2017 р. ICH, 2017. URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20EWG\_StatusReport\_Dec2017.pdf. останній доступ 31 травня 2022).

1. The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of Carcinogenicity in Rats: Status Report 2019. ICH, 2019 URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1\_StatusReport\_2019\_0802.pdf. (last accessed 31 May 2022)

(Парадигма нормативного тестування канцерогенності у щурів ICHS1: звіт про стан 2019. ICH, 2019. URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1\_StatusReport\_2019\_0802.pdf. останній доступ 31 травня 2022).

1. The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of Carcinogenicity in Rats: Status Report 2021. ICH, 2021. URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1\_StatusReport\_2021\_0823.pdf. (last accessed 31 May 2022)

(Парадигма нормативного тестування канцерогенності у щурів ICHS1: звіт про стан 2021. ICH, 2021. URL:

https://database.ich.org/sites/default/files/S1\_StatusReport\_2021\_0823.pdf. останній доступ 31 травня 2022).

1. Hisada S, Tsubota K, Inoue K, Yamada H, Ikeda T, Sistare FD. Survey of tumorigenic sensitivity in 6-month rasH2-Tg mice studies compared with 2-year rodent assays. J Toxicol Pathol 2022;35:53–73 (Хісада Ш., Цубота К., Іноуе К., Ямада Х., Ікеда Т., Сістаре Ф. Д. Дослідження чутливості до пухлин у 6-місячних дослідженнях мишей rasH2-Tg порівняно з 2-річними дослідженнями на гризунах. J Toxicol Pathol 2022; 35: 53–73).
2. Bugelski PJ, Volk A, Walker MA, Krayer JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. Int J Toxicol 2010;29:435-66 (Бугельські П. Дж., Волк А., Вокер М. А., Краєр Дж. Г., Мартін П., Дескот Ж. Критичний огляд доклінічних підходів до оцінки потенціалу імуносупресивних препаратів для впливу на неоплазію людини. Int J Toxicol 2010; 29: 435-66).
3. Lebrec H, Brennan FR, Haggerty H, Herzyk D, Kamperschroer C, Maier CC et al. HESI/FDA workshop on immunomodulators and cancer risk assessment: for a weight-ofevidence approach. Reg Toxicol Pharmacol Building blocks 2016;75: 72-80 (Лебрек Г., Бреннан Ф. Р., Гаґґерті Г., Герзик Д., Кампершроер C., Mаєр C. C. та ін. Семінар HESI/FDA з імуномодуляторів та оцінки ризику раку: структурні елементи для підходу вагомості доказів. Reg Toxicol Pharmacol 2016; 75: 72-80).

**Ключові слова:** канцерогенний потенціал, довгострокове дослідження канцерогенності, дослідження канцерогенності на гризунах, коротко- чи середньострокові дослідження канцерогенності, механістичні дослідження, вибір видів.