

О Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 года № 33.

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии со статьей 30 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 3 статьи 3 и статьей 6 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, а также в целях гармонизации требований, предъявляемых к доклиническим исследованиям безопасности лекарственных препаратов в части изучения их токсикокинетики и оценки системного воздействия, установленных законодательством государств – членов Евразийского экономического союза,

рекомендует государствам – членам Евразийского экономического союза по истечении 6 месяцев с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза при планировании, проведении и оценке результатов доклинических исследований безопасности лекарственных препаратов в части изучения их токсикокинетики и оценки системного воздействия применять Руководство согласно приложению.

*Председатель Коллегии
Евразийской экономической комиссии*

М. Мясникович

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 22 декабря 2020 г. № 33

РУКОВОДСТВО

по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство разработано в целях единообразного применения методологии токсикокинетических исследований и выработки рекомендаций по разработке стратегий исследований в токсикокинетике. В настоящем Руководстве приведены подходы к интеграции фармакокинетических исследований в

токсикологические исследования, которые позволяют изучить и оценить токсикологические данные и способствуют разработке рациональных дизайнов исследований.

2. В настоящем Руководстве токсикокинетика рассматривается только с точки зрения разработки лекарственных препаратов для медицинского применения.

Основной целью токсикокинетики является описание системной экспозиции введенного действующего вещества (соединения), достигаемой у животных, используемых в токсикологических исследованиях.

3. Токсикокинетические исследования проводятся, как правило, в рамках токсикологических исследований и описываются в настоящем Руководстве как сопутствующие токсикокинетические исследования. Альтернативным вариантом получения токсикокинетических данных является получение их в рамках других вспомогательных исследований, моделирующих условия проведения токсикологических исследований.

4. Токсикокинетические исследования позволяют получить фармакокинетические данные при повторном (многократном) введении действующих веществ исследуемым видам животных при мониторинге соответствующих параметров и тем самым избежать дублирования таких исследований. Оптимальный дизайн сбора данных обеспечит снижение требуемого количества животных.

5. Различные составляющие общей программы доклинического изучения фармакокинетики и метаболизма могут вносить существенный вклад в изучение и оценку токсикологических данных. Вместе с тем токсикокинетические данные описывают фармакокинетiku нового действующего вещества при его введении в токсических дозах в токсикологических исследованиях.

6. Токсикокинетика является составной частью программы доклинических исследований и должна повышать ценность получаемых токсикологических данных в рамках токсикологических исследований и при сопоставлении с данными клинических исследований в рамках оценки рисков для качества и безопасности лекарственных препаратов для человека. Несмотря на интеграцию токсикокинетики в токсикологические исследования и ее связующую роль между доклиническими и клиническими исследованиями, основной задачей является изучение и оценка результатов токсикологических исследований, а не установление характеристик базовых фармакокинетических параметров исследуемого вещества.

7. Поскольку разработка лекарственного препарата является динамическим процессом, предусматривающим непрерывную обратную связь между доклиническими и клиническими исследованиями, проведение строго регламентированных процедур по применению токсикокинетики не рекомендуется. Сбор токсикокинетических данных во всех исследованиях не требуется, необходимость получения подобных данных должна быть обоснована результатами научного анализа. Необходимость получения

токсикокинетических данных и степень оценки экспозиции в отдельных исследованиях токсичности должны основываться на гибком пошаговом подходе и принятии решений в каждом конкретном случае для получения достаточной информации об анализе рисков и оценке безопасности лекарственного препарата.

8. Условные обозначения фармакокинетических параметров приведены в приложении № 8 к Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2019 г. № 85.

9. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

"анализ профиля" – анализ образцов матрицы (например, 4 – 8) в рамках интервала дозирования для определения C_{\max} и (или) $C_{(\text{время})}$ и площади под кривой "концентрация в матрице – время" (AUC);

"аналит" – химическое вещество, анализируемое в выбранных биологических образцах;

"валидация" – подтверждение правильности, прецизионности, воспроизводимости, функции отклика (линейности) и специфичности аналитического метода в отношении изучаемой матрицы и определяемого в количественном выражении аналита;

"матрица" – биологическая жидкость (плазма, моча, сыворотка и др.), кровь или другая ткань, подлежащие анализу;

"мониторинг" – отбор небольшого количества (например, 1–3) образцов матрицы в течение интервала дозирования для определения C_{\max} или $C_{(\text{время})}$;

"подтверждающие данные" – данные включенные в дизайн исследования токсичности для изучения 2 отдельных этапов: подтверждения экспозиции у лабораторных животных с достижением соответствующих уровней системных концентраций действующего вещества (соединения) и (или) его метаболита (метаболитов) и подтверждения приемлемости метаболического профиля исследуемого вида животных. Подтверждающие данные, как правило, получают по результатам исследований метаболизма у животных, а также исследований с участием человека;

"сопутствующие токсикокинетические исследования" – исследования, проводимые в рамках исследования токсичности у всех животных, либо у соответствующих подгрупп, либо у дополнительной группы лабораторных животных;

"спутниковые группы" – группы лабораторных животных, включенные в дизайн и план проведения исследования токсичности, получающие вмешательство и содержащиеся в условиях, аналогичных условиям содержания и вмешательству, получаемому лабораторными животными в основном исследовании, но используемые только в сопутствующем токсикокинетическом исследовании;

"токсикокинетика" – получение в целях оценки системной экспозиции, фармакокинетических данных в рамках проведения доклинических токсикологических исследований или в специально спланированных вспомогательных исследованиях. Указанные данные используются для интерпретации результатов токсикологических исследований и их значимости для клинической безопасности;

"экспозиция" – воздействие действующего вещества (соединения), в том числе и его метаболита (метаболитов), выражаемое его фармакокинетическими параметрами, указывающими на местную или системную нагрузку на исследуемый вид животных. Наиболее часто используемыми фармакокинетическими параметрами являются площадь под кривой "концентрация в матрице – время" (AUC) и (или) максимальная концентрация в матрице (C_{\max}), или при любом другом выбранном моменте времени ($C_{(\text{время})}$) в рамках интервала дозирования. В определенных случаях более подходящими являются другие фармакокинетические параметры.

II. Цели токсикокинетики и определяемые фармакокинетические параметры

10. Первичной (основной) целью токсикокинетики является описание системной экспозиции, достигаемой у исследуемых животных, и ее зависимости от величины дозы и характера протекания токсикологического исследования с учетом оценки в соответствии с пунктом 35 настоящего Руководства.

11. Вторичными целями токсикокинетики являются:

установление соотношения экспозиции, достигаемой в токсикологических исследованиях, с токсикологическими данными и оценка значимости указанных данных для клинической безопасности;

дополнительное обоснование выбора видов животных и режима дозирования в доклинических токсикологических исследованиях;

получение сведений, которые вместе с токсикологическими данными помогут спланировать последующие доклинические токсикологические исследования.

12. Указанные цели можно достичь путем определения одного или нескольких фармакокинетических параметров на основе измерений, выполненных в соответствующие временные точки в ходе отдельных исследований. Такими измерениями, как правило, является определение концентрации в плазме (цельной крови или сыворотке) исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов), и их выбор следует осуществлять в индивидуальном порядке. Для оценки экспозиции в токсикокинетических исследованиях наиболее часто используемыми фармакокинетическими параметрами являются AUC, C_{\max} и $C_{(\text{время})}$ в плазме. Для отдельных соединений экспозицию целесообразнее рассчитывать на основании их несвязанной (с белками плазмы) концентрации. Для отдельных соединений целесообразно использовать измерение иных параметров для оценки экспозиции (

например, экскрецию с мочой). При интерпретации токсикокинетических данных также существенную информацию могут представлять производные параметры (например, биодоступность, период полувыведения, фракция несвязанного действующего вещества и объем распределения). Выбор фармакокинетических параметров и временных точек следует осуществлять для каждого соединения в индивидуальном порядке, принимая во внимание указания, приведенные в разделе III настоящего Руководства.

13. Токсикокинетические данные допускается получать от всех особей животных, включенных в токсикологическое исследование, репрезентативных подгрупп, спутниковых групп (с учетом положений подраздела 4 раздела III настоящего Руководства) или в отдельных исследованиях.

14. К токсикологическим исследованиям, в которых используются токсикокинетические данные, относятся исследования токсичности с однократным и повторным (многократным) введением действующего вещества (соединения), исследования репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности. Токсикокинетические данные также могут оказаться важными при оценке последствий предлагаемого изменения клинического пути введения.

III. Общие принципы токсикокинетических исследований

15. Токсикологические исследования следует проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81, сопутствующие токсикокинетические исследования также должны соответствовать указанным Правилам. Токсикокинетические исследования, проведение которых планируется ретроспективно, для получения определенного набора данных в условиях моделирующих условия токсикологических исследований, также должны соответствовать указанным Правилам, если они необходимы для оценки безопасности лекарственного препарата.

1. Количественное определение экспозиции действующего вещества (соединения)

16. Количественное определение системной экспозиции позволяет оценить нагрузку на исследуемый вид животных и способствует изучению и оценке сходств и различий в токсичности между дозовыми группами, животными разного вида и пола. Экспозиция действующего вещества (соединения) может выражаться в виде концентрации в плазме (сыворотке или крови) или AUC исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов). В некоторых случаях исследования направлены на изучение концентраций действующего вещества (соединения) в тканях организма животного.

При планировании токсикологических исследований необходимо учитывать экспозицию действующих веществ и дозозависимость у человека в терапевтическом диапазоне доз (предполагаемом или установленном) для того, чтобы получить соответствующую экспозицию при различных уровнях доз в исследованиях токсичности на животных. Следует также учитывать потенциальные межвидовые различия (качественные или количественные) в фармакодинамике действующего вещества.

17. Фармакодинамические эффекты и токсичность также могут являться подтверждением экспозиции действующего вещества, а в некоторых случаях заменить собой фармакокинетические параметры.

В ходе токсикокинетического мониторинга или анализа профиля токсичности необходимо установить достигнутую в ходе исследования величину экспозиции, которая может быть причиной возникновения нелинейных, дозозависимых изменений экспозиции. Токсикокинетические сведения могут использоваться для более качественного межвидового сравнения токсичности, чем простое сравнение токсичности по оценке отношений "доза/масса тела" или "доза/площадь поверхности тела".

2. Обоснование временных точек взятия образцов

18. Частота временных точек взятия жидкостей организма животного в сопутствующих токсикокинетических исследованиях должна определяться необходимостью получения требуемых данных, но быть не настолько высокой, чтобы сказаться на нормальном ходе исследования или причинить неоправданный физиологический стресс животному. В целях обеспечения единого подхода ко всем животным, в случае если образцы берутся у животных из основного исследования, необходимо заранее определить, будут ли образцы в исследовании отбираться у всех особей, получивших дозу действующего вещества, и контролей, или отбор будет осуществляться в репрезентативных подгруппах одинакового размера. В каждом исследовании следует обосновывать количество временных точек, достаточных для оценки экспозиции. Обоснование должно основываться на токсикокинетических данных, полученных в предыдущих токсикологических исследованиях, в пилотных исследованиях и исследованиях по поиску диапазона доз, в отдельных исследованиях на той же животной модели или на других моделях, позволяющих выполнить надежную экстраполяцию.

3. Установление величин доз для достижения требуемой экспозиции

19. Установление величин доз в токсикологических исследованиях в значительной степени определяется токсикологическими данными и фармакодинамическими

ответами исследуемых видов животных. Вместе с тем на установление величин доз могут влиять следующие токсикокинетические факторы.

Низкие дозы

20. При низкой дозе (предпочтительно нетоксической) следует стремиться к тому, чтобы экспозиция у животных в любом токсикологическом исследовании равнялась или незначительно превышала максимальную ожидаемую экспозицию (или экспозицию, которая будет достигнута) у пациентов. В данном случае под нетоксической дозой (считающейся совпадающей с дозой, не оказывающей явного нежелательного эффекта) понимается доза, при которой отмечается определенный фармакологический ответ, но при этом не проявляются никакие нежелательные эффекты. Несмотря на то, что такое идеальное состояние экспериментальной модели не всегда достижимо и низкие дозы нередко требуют определения на основании токсикологических расчетов, следует определить системную экспозицию.

Промежуточные дозы

21. В зависимости от целей токсикологического исследования экспозиция при промежуточных дозах должна, как правило, представлять соответствующую кратную экспозицию (или ее долю) при низких (высоких) дозах.

Высокие дозы

22. Высокие дозы в токсикологических исследованиях, как правило, определяют на основании токсикологических расчетов. Вместе с тем необходимо оценить экспозицию, достигаемую при используемых дозах.

23. Если токсикологические данные подтверждают, что абсорбция соединения ограничивает экспозицию исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов) (в этом случае необходимо установить, что именно абсорбция является этапом ограничивающим скорость и что ограничения экспозиции введенного вещества не обусловлены повышенным клиренсом), при отсутствии иных дозополитирующих ограничений (пределы допустимых объемов перорального введения жидкостей животным могут не позволять ввести необходимую дозу для относительно нетоксических соединений, применяемых в форме растворов или суспензий) в качестве высшей используемой дозы необходимо принять наименьшую дозу вещества, обеспечивающую максимальную экспозицию.

24. Если выбранные дозы приводят к нелинейной кинетике соединения, следует подробно изучить и оценить все разновидности токсикологических данных.

Для соединений с нелинейной кинетикой, в результате насыщения процессов клиренса, экспозиция такого соединения может неожиданно возрасти. Повышение

экспозиции может также происходить во время исследования соединений, обладающих чрезвычайно длительным периодом полувыведения. Следует уделять особое внимание соединениям, C_{\max} которых достигает высоких значений в течение относительно короткого времени в интервале дозирования. И наоборот, неожиданно низкая экспозиция может быть обусловлена аутоиндукцией метаболизирующих ферментов.

Вместе с тем нелинейная кинетика соединения не обязательно должна приводить к ограничениям дозы в токсикологических исследованиях или отказу от использования полученных данных. В этом случае токсикокинетика может использоваться для оценки зависимости экспозиции от дозы.

4. Степень оценки экспозиции в токсикологических исследованиях

25. В целях получения основной информации для оценки рисков системную экспозицию соединения в токсикологических исследованиях следует оценивать на достаточном количестве животных и дозовых групп. Проводить анализ образцов, полученных от контрольных групп, как правило, не требуется. Допускается получить образцы, а затем проанализировать их, если предполагается, что это необходимо для изучения и оценки результатов или валидации аналитического метода.

26. Сопутствующие токсикокинетические исследования допускается проводить на всех животных или репрезентативной доле от общей группы животных, используемых в основном исследовании, или на специальных спутниковых группах (с учетом положений пунктов 13, 23 и 24 настоящего Руководства). Если животные крупные, то образцы для получения токсикологических данных, как правило, берут у животных из основного исследования, но в случае использования мелких видов животных (грызунов) требуются спутниковые группы.

27. Следует использовать минимальное количество животных, достаточное для получения необходимых токсикокинетических данных. При отсутствии обоснований, в случае если в основном исследовании используются самцы и самки, оценку экспозиции проводят на животных обоего пола.

28. Получать токсикокинетические данные из исследований различной продолжительности необязательно, если режим дозирования принципиально не меняется.

5. Факторы, осложняющие изучение и оценку экспозиции

29. Несмотря на то, что оценка экспозиции может способствовать изучению и оценке результатов токсикологических исследований и сравнению с экспозицией у человека, существует ряд ограничений для экстраполяции этих данных на человека.

30. Следует учитывать межвидовые различия в связывании действующего вещества (соединения) и (или) его метаболита (метаболитов) с белками, захвате тканями,

свойствах рецепторов и метаболическом профиле. Например, иногда целесообразнее значение экспозиции для действующего вещества (соединения) с высокой степенью связывания с белками выражать в пересчете на свободную (несвязанную) концентрацию действующего вещества (соединения). Кроме того, осложняющими факторами могут выступать фармакологическая активность метаболита (метаболитов), его токсикологический профиль, а также антигенность биотехнологических лекарственных препаратов. При относительно низких плазменных концентрациях в определенных органах и тканях может достигаться высокое содержание введенного действующего вещества (соединения) и (или) его метаболита (метаболитов).

6. Путь введения

31. При выборе токсикокинетической стратегии для альтернативных путей введения (например, для ингаляционной, местной или парентеральной доставки действующего вещества) следует учитывать фармакокинетические свойства действующего вещества, вводимого с помощью предлагаемого пути.

32. Если предлагается зарегистрировать новый клинический путь введения лекарственного препарата (например, лекарственный препарат, изначально разработанный в виде пероральной лекарственной формы, впоследствии разрабатывается для внутривенного введения), в этом случае следует выяснить, приведет ли изменение клинического пути введения к значительному снижению границы безопасности.

33. Токсикокинетическая стратегия может предусматривать сравнение системной экспозиции действующего вещества (соединения) и (или) его значимого метаболита (метаболитов) (AUC и C_{max}) у человека, полученной с помощью существующего и предлагаемого пути введения. Если новый путь введения приводит к увеличению AUC и (или) C_{max} или изменению метаболического пути введения, возможно, потребуется пересмотр имеющихся токсикологических и токсикокинетических данных, получаемых в исследованиях на животных. Если экспозиция при новом пути введения существенно не превышает или не отличается от экспозиции при существующем пути введения, то дополнительные доклинические токсикологические исследования следует ограничить оценкой местной переносимости.

7. Определение метаболита (метаболитов)

34. Измерение концентрации метаболита (метаболитов) в плазме или других биологических средах является особенно важным при проведении токсикокинетических исследований в случаях, если:

а) необходимо подтверждение экспозиции метаболита (метаболитов), образующегося у человека, в доклинических токсикологических исследованиях, чтобы

подтвердить достаточность токсикологических исследований такого метаболита (метаболитов);

б) вводимое соединение является пролекарством и признано, что образующийся метаболит (метаболиты) является основным действующим веществом (соединением);

в) действующее вещество (соединение) метаболизируется до одного или нескольких фармакологически либо токсикологически активных метаболитов, способных вносить существенный вклад в ответ органов и (или) тканей;

г) исходное соединение интенсивно метаболизируется и измерение плазменных или тканевых концентраций основного метаболита (метаболитов) является единственным способом оценки экспозиции введения соединения в токсикологических исследованиях (при этом определение метаболита (метаболитов) в рамках токсикокинетического анализа проводится только для оценки экспозиции и не позволяет учесть наличие возможного реактивного промежуточного метаболита (метаболитов)).

8. Статистическая оценка данных

35. Полученные токсикокинетические данные должны позволять выполнить репрезентативную оценку экспозиции. Вместе с тем из-за возможной высокой внутри- и межиндивидуальной вариации токсикокинетических параметров и небольшого количества животных, используемых для получения токсикокинетических данных, высокая статистическая точность, как правило, не требуется. Следует рассчитать средние или медианные значения и оценить вариацию токсикокинетических параметров. Однако в некоторых случаях анализ данных, полученных от отдельных животных, может оказаться более предпочтительным, чем статистический анализ групповых данных.

Преобразование данных (например, логарифмическое) следует обосновать.

9. Аналитические методы

36. Внедрение фармакокинетики в токсикологические испытания предполагает раннюю разработку аналитических методов, выбор аналитов и матриц, которые следует непрерывно пересматривать по мере накопления сведений о метаболизме и межвидовых различиях.

37. Аналитические методы, используемые в токсикокинетических исследованиях, должны быть валидированы, специфичны в отношении определяемого вещества и обладать достаточной правильностью и прецизионностью. Предел количественного определения должен быть достаточным для измерения диапазона концентраций, ожидаемого при получении токсикокинетических данных.

38. Следует указать выбранный аналит и матрицу (биологические жидкости или ткань), используемые в проведении анализа, а также изучить возможное искажающее

влияние эндогенных компонентов во всех видах образцов материала (от всех видов животных), подлежащих изучению. Предпочтительными матрицами в токсикокинетических исследованиях, как правило, являются плазма, сыворотка и цельная кровь.

Если действующее вещество (соединение) является рацематом или другой смесью энантиомеров, следует представить дополнительное обоснование выбора вида аналита (анализ рацемата или анализ энантиомера).

39. В идеале используемые в доклинических исследованиях аналит и матрица должны совпадать с аналитом и матрицей используемыми в клинических исследованиях. Если в доклинических и клинических исследованиях используются разные аналитические методы, все они подлежат валидации.

10. Отчетность

40. В отчете об исследовании следует представить полную характеристику полученных токсикокинетических данных вместе с оценкой результатов и последствий для интерпретации токсикологических данных и описать аналитические методики или привести ссылку на них

41. Следует представить научное обоснование выбора матрицы и аналита (с учетом положений подразделов 7 и 9 раздела III настоящего Руководства).

42. Размещение отчета об исследовании в регистрационном досье лекарственного препарата зависит от того, являются ли данные специфичными для одного токсикологического исследования или относятся ко всем токсикологическим исследованиям.

IV. Частные указания по изучению токсикокинетики в различных видах токсикологических исследований

43. Основываясь на токсикокинетических принципах, описанных в настоящем Руководстве для отдельных видов исследований токсичности следует учитывать особенности, требующие специального рассмотрения. При необходимости допускается увеличить или снизить частоту токсикокинетического мониторинга или получения токсикокинетического профиля экспозиции.

44. В некоторых случаях целесообразно отбирать образцы только у отдельных животных, если это будет способствовать изучению и оценке токсикологических данных у этих животных.

1. Исследование токсичности при однократном введении

45. Исследования токсичности при однократном введении часто проводят в раннюю фазу разработки (до начала разработки биоаналитического метода), поэтому

токсикокинетический мониторинг таких исследований, как правило, невозможен. В таких исследованиях (при необходимости) возможно взятие образцов плазмы и их хранение в целях последующего анализа. В этом случае потребуются соответствующие данные о стабильности аналита в отобранной матрице.

46. В качестве альтернативного варианта для решения вопросов, возникших во время проведения исследования токсичности с однократным введением возможно проведение дополнительных токсикокинетических исследований, после завершения исследования токсичности с однократным введением.

47. Результаты токсикокинетических исследований с однократным введением могут способствовать выбору:

- а) состава лекарственной формы и лекарственного препарата;
- б) прогнозирования скорости элиминации действующего вещества;
- в) продолжительности экспозиции действующего вещества лекарственного препарата в интервале его дозирования;
- г) соответствующих величин доз для использования в последующих исследованиях.

2. Исследование токсичности при повторном (многократном) введении

48. При выборе режима введения (включающего в себя дозу, вводимый состав, лекарственную форму, путь введения и частоту дозирования) и видов животных следует, по возможности, учитывать фармакодинамические и фармакокинетические свойства действующего вещества. Однако в ранних фазах исследования при отсутствии фармакокинетических данных как для животных, так и для человека это не всегда возможно.

49. Необходимо соответствующим образом включить токсикокинетическую часть исследования в общий дизайн исследования. Токсикокинетическая часть исследования может состоять в получении токсикокинетического профиля или мониторинге экспозиции при соответствующих величинах доз в начале и ближе к завершению периода экспозиции соединения у животных первого исследования с повторным (многократным) введением. Продолжительность первого исследования повторным (многократным) введением, предусматривающего получение токсикокинетических данных для каждого вида животных, составляет, как правило, 14 дней и более. Используемая в последующих исследованиях процедура будет зависеть от результатов первого исследования и всех изменений предлагаемого режима экспозиции соединения. При возникновении затруднений в интерпретации результатов более ранних токсикологических исследований определенных соединений допускается расширить, сузить или модифицировать мониторинг либо получение токсикокинетического профиля соединения.

3. Исследования генотоксичности

50. При получении отрицательных результатов исследований генотоксичности *in vivo* следует подтвердить системную экспозицию у исследуемых видов животных или охарактеризовать экспозицию в ткане-индикаторе.

4. Исследования канцерогенности

Ориентировочные исследования или исследования выбора диапазона доз

51. В целях получения токсикокинетических данных, необходимых для планирования основных исследований (в соответствии с указаниями раздела IV и подраздела 2 раздела V настоящего Руководства), необходимо осуществить соответствующий мониторинг или получить токсикокинетические профили в таких исследованиях. Следует уделить особое внимание видам и линиям лабораторных животных, не включенным в предыдущие токсикологические исследования, а также впервые используемым путям и способам введения.

52. Следует уделить особое внимание получению соответствующих токсикокинетических данных при введении соединений в составе корма. Для сравнения экспозиции соединения, вводимого с кормом, через зонд или с помощью путей, отличных от планируемого клинического пути введения, могут потребоваться дополнительные исследования.

53. Токсикокинетические данные могут помочь в выборе величин доз соединения для получения данных о его клинической экспозиции, и, если нелинейная кинетика соединения (с учетом положений пункта 25 настоящего Руководства) затрудняет интерпретацию результатов исследования.

54. Оптимальный дизайн исследования должен обеспечивать достижение с помощью величин доз в исследованиях канцерогенности диапазона значений системной экспозиции, превышающих максимальную терапевтическую экспозицию у человека в разное кратное число раз. Однако такой идеальный выбор величин доз может усложнять неустраняемые видоспецифичные затруднения. Таким образом, необходимо оценивать системную экспозицию исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов) при соответствующих величинах дозах и на различных стадиях исследования канцерогенности, чтобы его результаты можно было проанализировать с учетом сравнительной экспозиции на животной модели и у человека.

55. Приемлемой конечной точкой при исследовании канцерогенности может быть высшая доза, основанная на данных о вероятной системной экспозиции на животной модели и у человека. Для выбора высшей дозы используется токсикологическая конечная точка.

Основные исследования

56. При выборе режима дозирования и пути введения действующего вещества, видов и линий животных следует использовать, насколько выполнимо, имеющиеся фармакокинетические и токсикокинетические сведения об этом действующем веществе. Большинство таких исследований проводится на крысах и мышах.

57. Следует убедиться в согласованности экспозиции в основном исследовании с кинетическими профилями, установленными в отдельных или специальных исследованиях по выбору диапазона доз. В некоторых случаях такой мониторинг рекомендуется осуществлять во время исследования, но его длительность в целом не должна превышать 6 месяцев.

5. Исследования репродуктивной токсичности

58. До начала исследований репродуктивной токсичности целесообразно получить определенные данные о фармакокинетике, поскольку они могут подтверждать необходимость изменения выбранного вида животных, дизайна исследования и режимов дозирования. В этот момент комплексная или полученная от беременных либо лактирующих животных информация не требуется. Фармакокинетические данные, полученные от беременных и лактирующих животных, могут потребоваться во время анализа исследований репродуктивной токсичности в зависимости от их результатов.

59. Ограничение экспозиции в исследованиях репродуктивной токсичности обычно определяется материнской токсичностью. Несмотря на ценность в некоторых случаях токсикокинетического мониторинга в исследованиях репродуктивной токсичности, особенно в отношении малотоксичных соединений, такие данные для всех соединений, как правило, получать не требуется.

Если достижение достаточной системной экспозиции невыполнимо в связи с отсутствием фармакологического ответа или токсических эффектов, использование токсикокинетических принципов позволяет определить экспозиции, достигаемые при дозировании на разных стадиях репродуктивного процесса.

60. В целях сбора токсикокинетических данных можно использовать спутниковую группу самок.

Исследования фертильности

61. К исследованиям фертильности применяются общие подходы, описанные для исследований токсичности с повторным (многократным) введением (с учетом положений подраздела 2 раздела IV настоящего Руководства). Необходимость осуществления мониторинга таких исследований зависит от используемого режима дозирования и данных, полученных в результате ранее проведенных исследований на выбранных видах животных.

Исследования на беременных и лактирующих животных

62. При выборе режима дозирования и пути введения в период экспозиции следует использовать токсикологические данные, а также учитывать фармакокинетические и токсикокинетические данные для действующего вещества и (или) его метаболита (метаболитов).

63. Следует учитывать, что токсикокинетика у беременных и небеременных животных может различаться.

64. Изучение токсикокинетики может предусматривать оценку экспозиции у самок, эмбрионов, плодов и новорожденных в установленные дни. Несмотря на необходимость оценки переноса веществ, попадающих в эмбриофетальный компартмент, фетальная экспозиция соединения является параметром, который на практике чаще всего оценивается в отдельных исследованиях, и называется плацентарным переносом вещества. В целях оценки вклада в экспозицию у новорожденных возможно изучение проникновения действующих веществ в грудное молоко. В некоторых случаях с целью определения эмбрио-фетального переноса и проникновения в грудное молоко необходимы или целесообразны дополнительные исследования.

65. При интерпретации результатов исследований репродуктивной токсичности действующего вещества следует учитывать виды животных, у которых плацентарный перенос вещества подтвердить невозможно.