

**ПРОЕКТ РУКОВОДСТВА ПО ДОКЛИНИЧЕСКИМ
ИССЛЕДОВАНИЯМ БЕЗОПАСНОСТИ В ЦЕЛЯХ ПРОВЕДЕНИЯ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РЕГИСТРАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Место для формулы.

Содержание

Содержание

1. Введение	5
1.1 Цели руководства	5
1.2. Справочные данные	5
1.3. Сфера применения	5
1.4. Общие принципы	6
1.5 Выбор максимальных доз в исследованиях общетоксических свойств	7
2. Фармакологические исследования	10
3. Токсикокинетические и фармакокинетические исследования	10
4. Исследование острой токсичности	11
5. Исследование токсичности с многократным введением	12
5.1. Исследования клинической разработки	12
5.2. Регистрация	13
6. Определение величины первой дозы у человека	13
7. Поисковые клинические исследования	16
7.1. Исследования микродоз	15
7.2. Исследования с однократным введением субтерапевтических доз или доз предполагаемого терапевтического диапазона	15
7.3. Исследования с многократным введением	16
8. Исследование местной переносимости	23
9. Исследование генотоксичности	23
10. Исследование канцерогенности	24
11. Исследования репродуктивной токсичности	24
11.1. Мужчины	24
11.2. Женщины без детородного потенциала	24
11.3. Женщины с детородным потенциалом	25
11.4. Беременные женщины	26
12. Клинические исследования у детей	27

13. Иммуотоксичность	28
14. Испытание на фотобезопасность	28
15. Доклиническая оценка развития зависимости	39
16. Прочие исследования токсичности	30
17. Испытание комбинированных лекарственных препаратов на токсичность	30
18. Примечания	32
Приложение	34

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC	площадь под кривой
C_{max}	максимальная плазменная концентрация
GLP	надлежащая лабораторная практика
ХГЧ	хорионический гонадотропин человека
ЖСДП	женщины с детородным потенциалом
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
в/в	внутривенный
MFD	maximum feasible dose, максимальная достижимая доза
MTD	maximum tolerated dose, максимальная переносимая доза
NOAEL	доза, не оказывающая явного нежелательного действия
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ФД	фармакодинамика
ФК	фармакокинетика
СФЗ	структурно-функциональная зависимость
миРНК	малая интерферирующая РНК

1. Введение

1.1. Цели руководства

Целью настоящего документа является введение международных стандартов для осуществления и ускорения гармонизации доклинических исследований безопасности, необходимых для проведения клинических исследований определенного характера и продолжительности, а также для регистрации лекарственных препаратов.

Настоящее руководство должно способствовать своевременному проведению клинических исследований, сокращению использования лабораторных животных в соответствии с принципами 3R (*reduce/refine/replace*, сокращение/улучшение/замена) и сокращению использования других ресурсов при разработке лекарственных препаратов. Необходимо учитывать возможность использования новых альтернативных *in vitro* методов оценки безопасности. Указанные методы, при их надлежащей валидации и принятии всеми уполномоченными органами, могут заменить собой текущие стандартные методы.

Настоящее руководство поощряет безопасную, этичную разработку и внедрение новых лекарственных препаратов.

1.2. Справочные данные

Рекомендации настоящего руководства составлены для гармонизации доклинических исследований безопасности, направленных на обоснование проведения клинической разработки на различных ее этапах. Настоящее руководство отражает консенсус, достигнутый в отношении вида и продолжительности доклинических исследований безопасности и сроков их проведения в качестве обоснования проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов.

1.3. Сфера применения

Доклиническая оценка безопасности для регистрации лекарственных препаратов обычно предусматривает проведение фармакологических исследований, исследований общетоксических свойств, токсикокинетических и доклинических фармакокинетических исследований, исследований репродуктивной токсичности, исследований генотоксичности, а также — в отношении лекарственных препаратов, вызывающих особые опасения или предназначенных для длительного применения, — оценку канцерогенного потенциала. Необходимость проведения других доклинических исследований в целях оценки фототоксичности, иммунотоксичности, токсичности на неполовозрелых животных и склонности к возникновению лекарственной зависимости следует определять в индивидуальном порядке. В настоящем руководстве отражена

взаимосвязь между необходимостью проведения доклинических исследований безопасности и проведением клинических исследований у человека.

Настоящий документ распространяется на ситуации, стандартно возникающие в ходе разработки лекарственных препаратов, его следует рассматривать в качестве общих рекомендаций по их разработке. Планирование и дизайн доклинических исследований безопасности и клинических исследований у человека должны основываться на подходе, удовлетворительном с научной и этической точек зрения.

Соответствующие исследования безопасности биотехнологических препаратов необходимо проводить, руководствуясь Правилам исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. В случае таких препаратов настоящее руководство содержит рекомендации только в отношении сроков проведения доклинических исследований в зависимости от фазы клинической разработки.

Лекарственные препараты, разрабатываемые для лечения жизнеугрожающих и серьезных заболеваний (например, распространенного рака, резистентной ВИЧ-инфекции, состояний, обусловленных врожденной ферментативной недостаточностью), не имеющих эффективной терапии, в целях оптимизации и ускорения их разработки также требуют индивидуального подхода как к токсикологической оценке, так и клинической разработке. В этих случаях, а также в отношении препаратов на основе инновационных терапевтических методов (например, малая интерферирующая РНК (siRNA) и адъювантов вакцин, определенные исследования могут быть сокращены, отсрочены, опущены или добавлены. Необходимо следовать руководствам Союза или государств-членов союза по отдельным группам препаратов при их наличии.

Доклинические исследования безопасности лекарственных препаратов должны проводиться в соответствии правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза (согласно пункту 34 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения). Доклинические исследования безопасности лекарственных средств, проведенные в государствах, не являющихся членами Союза, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о доклиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики, эквивалентными требованиям Союза (или не ниже).

Доклинические исследования безопасности, проведенные за пределами территории Союза, должны соответствовать настоящему Руководству и другим актам, входящим в право Союза, в сфере обращения лекарственных средств.

По вопросам, не урегулированным в настоящем Руководстве, заявители вправе обращаться за консультацией в соответствии с п. 26 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения.

1.4. Общие принципы

Разработка лекарственного препарата— это поэтапный процесс, предусматривающей оценку данных об их эффективности и безопасности как у животных, так и у человека. К целям доклинической оценки безопасности, как правило, относятся установление характеристик токсического действия в отношении органов-мишеней, зависимости от дозы, зависимости от экспозиции, а также, в соответствующих случаях, потенциальной обратимости. Эти сведения используют для определения начальной безопасной дозы и диапазона доз в исследованиях у человека, а также для определения параметров для клинического мониторинга на предмет потенциальных нежелательных эффектов. Доклинические исследования безопасности, несмотря на их, как правило, ограниченный характер в начале клинической разработки, должны быть достаточными для описания потенциальных нежелательных эффектов, которые могут возникнуть в условиях обосновываемого клинического исследования.

Клинические исследования у человека проводятся в целях изучения эффективности и безопасности лекарственного препарата, начиная с относительно низкой системной экспозиции у небольшого числа субъектов. За ними следуют клинические исследования, в которых экспозиция лекарственного препарата увеличивается, как правило, за счет продолжительности применения и (или) размера популяции пациентов. Клинические исследования следует расширять по результатам подтверждения достаточной безопасности в ранее проведенном(ых) клиническом(их) исследовании(ях), также и на основании дополнительных доклинических данных по безопасности, которые становятся доступными по мере продвижения клинической разработки.

Серьезные нежелательные клинические и доклинические эффекты могут повлиять на продолжение клинической разработки. В целях определения целесообразности проведения и дизайна дополнительных доклинических и (или) клинических исследований эти данные необходимо рассматривать в рамках общего плана клинической разработки.

Клинические исследования проводятся по фазам, которые в разных регионах имеют различные названия. В настоящем документе в основном используется терминология, приведенная в руководстве по общим вопросам проведения клинических исследований [проект в разработке]. Вместе с тем, поскольку наблюдается устойчивая тенденция к объединению фаз клинической разработки, в настоящем документе требования к доклиническим исследованиям в некоторых случаях определяются характером клинических исследований, а также характеристиками включаемых субъектов.

1.5 Выбор максимальных доз в исследованиях общетоксических свойств

Потенциальные клинически значимые эффекты в токсикологических исследованиях, как правило, можно в достаточной степени охарактеризовать при введении доз в диапазоне вплоть до максимально переносимой дозы (MTD). Устанавливать MTD в каждом исследовании не требуется. К другим подходящим предельным дозам относятся дозы, обеспечивающие высокие кратные экспозиции или насыщение экспозиции либо использование максимальной достижимой дозы

(MFD). Эти предельные дозы (дополнительно см. ниже и на рис. 1) позволяют избежать использование у животных тех доз, которые не представляют дополнительной ценности для прогнозирования клинической безопасности. Эти рекомендации согласуются с таковыми в отношении дизайна исследований репродуктивной токсичности и канцерогенности, в которых уже определены предельные дозы и (или) экспозиции (ссылки 3 и 4).

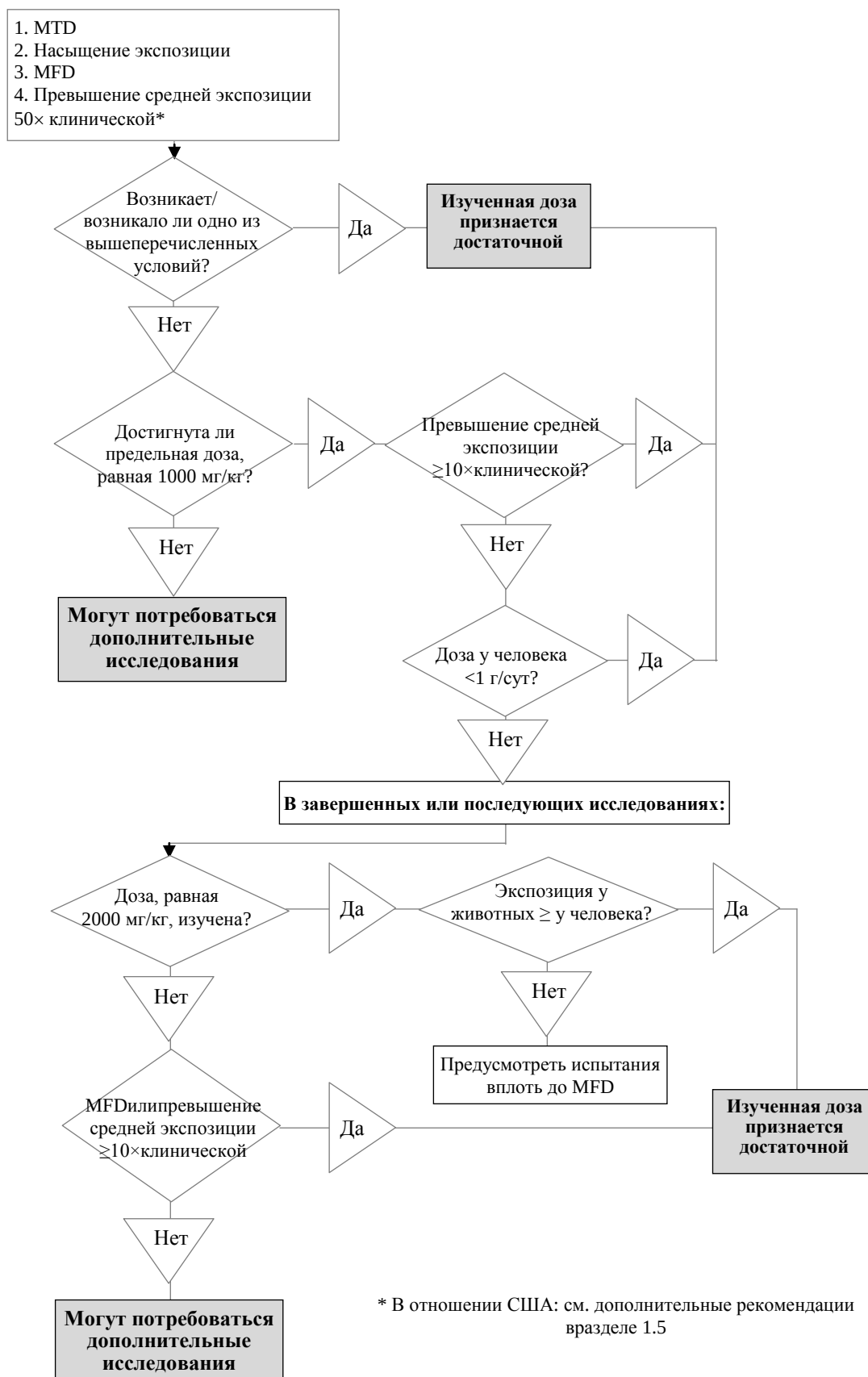
Предельные дозы для исследований острой, субхронической и хронической токсичности, равные 1000 мг/кг/сут для грызунов и негрызунов, признаны соответствующими во всех случаях, за исключением обсуждаемых ниже. В некоторых случаях, если доза 1000 мг/кг/сутки не обеспечивает 10-кратного превышения клинической экспозиции, а клиническая доза превышает 1 г/сут, то дозы в токсикологических исследованиях следует ограничить 10-кратным превышением экспозиции или дозой, равной 2000 мг/кг/сут, либо MFD, в зависимости от того, которая меньше. В тех редких случаях, когда доза 2000 мг/кг/сут ниже клинической экспозиции, может потребоваться увеличение дозы вплоть до MFD.

Дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение экспозиции (обычно определяемой по групповому среднему значению AUC [см. примечание 1] исходного соединения или фармакологически активной молекулы пролекарства) по отношению к системной клинической экспозиции, как правило, также приемлемы в качестве максимальной дозы в исследованиях острой токсичности и токсичности с многократным введением у всех видов животных.

Для обоснования клинических исследований III фазы в Соединенных Штатах необходимо, как правило, определить дозолимитирующую токсичность, по меньшей мере, на одном виде животных с предельной дозой, обеспечивающей 50-кратное превышение экспозиции. В противном случае рекомендуется провести одномесячное или более длительное исследование на одном виде животных с предельной дозой, равной 1000 мг/кг, MFD или MTD, в зависимости от того, которая меньше. Вместе с тем, в отдельных случаях такое исследование может не потребоваться, если в исследовании с меньшей продолжительностью установлена дозолимитирующая токсичность в дозах, превышающих дозы, обеспечивающие 50-кратное превышение экспозиции.

Если в исследование общетоксических свойств включаются конечные точки генотоксичности, то подходящую максимальную дозу необходимо выбирать на основании MFD, MTD или предельной дозы, равной 1000 мг/кг/сут.

Рисунок 1 Рекомендации по выбору максимальных доз в исследованиях общетоксических свойств



* В отношении США: см. дополнительные рекомендации в разделе 1.5

2. Фармакологические исследования

Исследования фармакологической безопасности и фармакодинамические (ФД) исследования определены в Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения [проект в разработке].

Основная батарея исследований фармакологической безопасности предусматривает оценку влияния на сердечно-сосудистую, центральную нервную и дыхательную системы, которые, как правило, необходимо провести до начала клинической разработки в соответствии с принципами, изложенными в Руководстве по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения [проект в разработке]. Вспомогательные и последующие исследования фармакологической безопасности, при их необходимости, допускается проводить на более поздних стадиях клинической разработки. В целях снижения использования животных, по возможности, необходимо рассмотреть возможность оценки определенных конечных точек *in vivo* в рамках исследований общетоксических свойств.

Кроме того, исследования первичной ФД (*in vivo* и (или) *in vitro*) направлены на установление механизма действия и (или) эффектов вещества по отношению к его целевой терапевтической мишени. Такие исследования, как правило, проводятся в начальную фазу фармацевтической разработки и как следствие, в целом, не соответствуют требованиям надлежащей лабораторной практики (GLP). Результаты этих исследований могут вносить вклад в выбор дозы как для доклинических, так и клинических исследований.

3. Токсикокинетические и фармакокинетические исследования

До начала клинических исследований необходимо, как правило, оценить метаболический профиль и степень связывания с белками плазмы у животных и человека *in vitro*, а также данные о системной экспозиции (Руководство по изучению токсикокинетики: оценка системной экспозиции в токсикологических исследования [проект в разработке]) на видах животных, использованных для изучения токсичности при многократном введении. До назначения лекарственного препарата большому числу субъектов или в течение длительного времени (как правило, до начала III фазы) необходимо располагать более подробными данными о фармакокинетики (ФК) (включая сведения об абсорбции, распределении, метаболизме и выведении) у испытываемых видов животных и *in vitro* биохимическими данными, значимыми для выявления потенциальных лекарственных взаимодействий. Эти данные используются для сравнения метаболитов человека и животных, а также определения необходимости проведения дополнительных испытаний.

Доклиническое установление характеристик метаболита(ов) человека необходимо осуществлять только тогда, когда его(их) экспозиция превышает 10 % от суммарной экспозиции лекарственного препарата и величина экспозиции у человека значимо превышает таковую, наблюдавшуюся в токсикологических исследованиях. Такие исследования необходимо провести для обоснования

проведения клинических исследований III фазы. В случае лекарственных препаратов, суточная доза которых <10 мг, более подходящим доводом для проведения испытаний может служить большая величина фракций лекарственного материала. Некоторые метаболиты не вызывают токсикологических опасений (например, большинство глутатион-конъюгатов) и не требуют проведения испытаний. Доклиническое установление характеристик метаболитов с выявленной причиной для опасений (например, свойственный только человеку метаболит) необходимо рассматривать в индивидуальном порядке.

4. Исследования острой токсичности

Сведения об острой токсичности традиционно получают в исследованиях токсичности с однократным введением на двух видах млекопитающих с использованием клинического и парентерального способов введения. Вместе с тем, эти сведения также можно получить в соответствующим образом проведенных исследованиях по эскалации дозы или краткосрочных исследованиях по подбору диапазона доз, которые позволяют определить MTD у животных, используемых в исследованиях общетоксических свойств.

При наличии сведений об острой токсичности из других исследований, отдельные исследования с однократным введением проводить не требуется. Исследования, предоставляющие сведения об острой токсичности, допускается ограничить только клиническим способом введения; эти данные допускается получить из не-GLP-исследований, если клиническое введение обосновано соответствующими GLP-исследованиями токсичности с многократным введением. Летальность в исследованиях острой токсичности не должна являться целевой конечной точкой.

В некоторых особых случаях (например, при исследовании микродоз, см. раздел 7) исследования острой токсичности или исследования с однократным введением могут служить главным обоснованием проведения исследований у человека. В этих случаях выбор максимальной дозы может отличаться от описанного в разделе 1.5, но он должен соответствовать планируемой клинической дозе и пути введения. Эти исследования необходимо проводить в соответствии с GLP.

Сведения об острой токсичности лекарственного препарата могут использоваться в целях прогнозирования последствий передозировки у человека, поэтому они должны быть доступны для обоснования проведения исследований III фазы. При изучении показаний у популяций пациентов, имеющих высокий риск передозировки (например, депрессия, боль, деменция), в амбулаторных клинических исследованиях может потребоваться более ранняя оценка острой токсичности.

5. Исследования токсичности с многократным введением

Рекомендуемая продолжительность исследования токсичности с многократным введением, как правило, зависит от продолжительности, показаний к применению и направленности планируемого клинического исследования. Продолжительность токсикологических исследований на животных, проводимых на 2 видах млекопитающих (один из которых негрызуны), должна, как правило, равняться продолжительности клинических исследований или превосходить ее вплоть до максимальной рекомендованной продолжительности исследований токсичности с многократным введением (таблица 1). Предельные дозы/экспозиции, подходящие для исследований токсичности с многократным введением, описаны в разделе 1.5.

5.1 Исследования клинической разработки

Исследования токсичности с многократным введением на двух видах животных (один из которых негрызуны) с минимальной продолжительностью в две недели (таблица 1), как правило, достаточны для обоснования всех клинических исследований разработки продолжительностью до 2 недель. Клинические исследования большей продолжительности следует обосновывать исследованиями токсичности с многократным введением, по меньшей мере, эквивалентной длительности. 6-месячные исследования на грызунах и 9-месячные исследования на негрызунах, как правило, обосновывают дозирование в клинических исследованиях, превышающее 6 месяцев (исключения см. в сносках к таблице 1).

Таблица 1. Рекомендуемая продолжительность исследований с многократным введением, необходимых для обоснования проведения клинических исследований

Максимальная продолжительность клинического исследования	Рекомендуемая минимальная продолжительность исследований токсичности с многократным введением для обоснования клинических исследований	
	Грызуны	Негрызуны
До 2 недель	2 недели ^a	2 недели ^a
От 2 недель до 6 месяцев	Такая же, как в клинических исследованиях ^b	Такая же, как в клинических исследованиях ^b
> 6 месяцев	6 месяцев ^{b, c}	9 месяцев ^{b, c, d}

a. В Соединенных Штатах возможной альтернативой 2-недельным исследованиям для обоснования клинических исследований с однократным введением является расширенное исследование токсичности с однократным введением (см. сноску «с» к таблице 3). Клинические исследования продолжительностью менее 14 дней допускается обосновывать исследованиями токсичности той же длительности.

b. В некоторых случаях клинические исследования продолжительностью, превышающей 3 месяца, допускается начинать при наличии результатов 3-месячного исследования на грызунах и 3-месячного исследования на негрызунах при условии того, что до превышения продолжительности дозирования в клиническом исследовании свыше 3 месяцев будут представлены полные результаты исследований хронической токсичности на грызунах и негрызунах в соответствии с местными регуляторными процедурами проведения клинических исследований. При серьезных или угрожающих жизни показаниях либо в индивидуальном порядке такое продление возможно при наличии результатов полностью завершенных исследований хронической токсичности на грызунах и результатов прижизненных

исследований и данных некропсии в исследовании на негрызунах. Полные патогистологические данные у негрызунов необходимо получить в течение последующих 3 месяцев

с. В некоторых случаях основной популяцией являются дети, а имеющиеся доклинические исследования на животных (токсикологические или фармакологические) указывают на потенциальные онтогенетические опасения в отношении органов-мишеней. В этих случаях при определенных обстоятельствах могут потребоваться долгосрочные исследования токсичности, начатые на неполовозрелых животных (см. раздел 12).

d. В ЕС исследования 6-месячной продолжительности на негрызунах считаются достаточными. Вместе с тем, если проведены исследования большей продолжительности, дополнительные 6-месячные исследования проводить не требуется.

Ниже приведены примеры, когда исследования на негрызунах 6-месячной продолжительности также достаточны для Японии и Соединенных Штатов:

- Если иммуногенность или непереносимость искажают проведение более длительных исследований.
- При многократной краткосрочной экспозиции, даже если продолжительность клинического исследования превышает 6 месяцев, например, при нерегулярном лечении мигрени, эректильной дисфункции или простого герпеса.
- Лекарственные препараты, применяемые длительно для снижения риска рецидива онкологических заболеваний.
- Лекарственные препараты, применяемые по показаниям с короткой ожидаемой продолжительностью жизни.

5.2 Регистрация

В связи с величиной популяции, подвергаемой риску, и относительно менее контролируемые, в отличие от клинических исследований, условиями в клинической практике, большая продолжительность доклинических исследований может представлять ценность. Продолжительность исследований токсичности с многократным введением, необходимых для обоснования терапии различной продолжительности, приведена в таблице 2. Вместе с тем, при небольшом числе состояний с рекомендуемой длительностью применения от 2 недель до 3 месяцев, но при наличии большого клинического опыта, подтверждающего более широкое и длительное применение сверх рекомендуемого (например, тревога, сезонный аллергический ринит, боль), продолжительность испытаний больше соответствует случаям, когда рекомендуемая продолжительность введения превышает 3 месяца.

Таблица 2. Рекомендуемая продолжительность исследований с многократным введением, необходимых для обоснования регистрации

Продолжительность применения по показанию	Грызуны	Негрызуны
До 2 недель	1 месяц	1 месяц
> 2 недель до 1 месяца	3 месяца	3 месяца
> 1 месяца до 3 месяцев	6 месяцев	6 месяцев
> 3 месяцев	6 месяцев ^c	9 месяцев ^{c,d}

N.B. См. сноски «с» и «d» к таблице 1.

6. Определение величины первой дозы у человека

Определение величины первой дозы у человека — важный элемент обеспечения безопасности субъектов, участвующих в исследованиях, впервые проводимых у человека. При определении

рекомендуемой стартовой дозы для человека необходимо рассмотреть все значимые доклинические данные, включающие фармакологическую зависимость «доза–эффект», фармакологический/токсикологический профиль, фармакокинетику.

В целом, наиболее важные сведения дает доза, не оказывающая явного нежелательного действия (NOAEL), установленная в доклинических исследованиях безопасности на наиболее подходящих видах животных. Планируемая клиническая стартовая доза также может зависеть от разных факторов, включая ФД, определенные свойства молекулы, а также дизайн клинических исследований. Конкретные подходы приведены в региональных руководствах.

Поисковые клинические исследования (см. раздел 7) у человека могут быть начаты при меньшем или ином объеме доклинических исследований, чем необходимые для проведения исследований клинической разработки (см. раздел 5.1), в связи с чем определение клинической стартовой (и максимальной) дозы может отличаться. Рекомендуемые критерии выбора стартовых доз в различных поисковых клинических исследованиях описаны в таблице 3.

7. Поисковые клинические исследования

Установлено, что в ряде случаев раннее обращение к данным, полученным у человека, может улучшить понимание физиологии/фармакологии человека, характеристик лекарственного препарата и соответствия терапевтических мишеней данному заболеванию. Такие задачи могут решить оптимизированные ранние поисковые подходы. В целях настоящего руководства под поисковыми клиническими исследованиями понимаются исследования, проводимые в начале I фазы, предусматривающие ограниченную экспозицию у человека и не предполагающие проведение оценки терапевтической эффективности и клинической переносимости. Их проводят для изучения различных параметров, таких как ФД, ФК и другие биомаркеры, которые могут включать рецепторное связывание и вытеснение, определяемые с помощью ПЭТ, или другие диагностические параметры. Субъектами этих исследований могут являться как пациенты из целевой популяции, так и здоровые лица.

Объем и вид обосновывающих доклинических данных, необходимых в этих ситуациях, будут зависеть от величины экспозиции у человека с точки зрения как максимальной клинической дозы, так и продолжительности дозирования. Ниже представлены пять различных примеров клинических поисковых подходов, которые более подробно рассмотрены в таблице 3 вместе с программами доклинических исследований, которые рекомендуются для этих подходов. Вместе с тем, допускается также использовать и альтернативные подходы, не описанные в настоящем руководстве, включая стратегию разработки биотехнологических препаратов. Эти альтернативные подходы рекомендуется обсуждать и согласовывать с соответствующими уполномоченными органами. Следование любому из описанных подходов может уменьшить общее использование животных при разработке лекарственных препаратов.

В таблицу 3 включены рекомендуемые стартовые дозы и максимальные дозы для пяти подходов. Во всех случаях для обоснования выбора доз у человека необходимо устанавливать характеристики ФД и фармакологии с использованием моделей *in vivo* и (или) *in vitro*, упомянутых в таблице 3 и разделе 2.

7.1 *Исследования микродоз*

Ниже описаны два различных микродозовых подхода, подробнее см. таблицу 3.

Первый подход предполагает применение суммарной дозы, не превышающей 100 мкг, которая может быть введена любому субъекту в виде однократной или разделенной на несколько доз. Это может способствовать изучению связывания с рецептором-мишенью или распределения в тканях с помощью ПЭТ-исследования. Другой целью может служить изучение ФК с помощью использования меченого изотопом вещества препарата или без него.

Второй микродозовый подход предусматривает ≤5 введений максимально до 100 мкг на введение (суммарно до 500 мкг на субъекта). Его можно использовать для решения задач, аналогичных вышеописанному подходу, но для лигандов, менее активных при ПЭТ.

В некоторых случаях целесообразно провести клиническое исследование микродоз с внутривенным введением препарата, предназначенного для приема внутрь, в отношении которого уже проведен ряд токсикологических исследований с пероральным введением. В этом случае в/в микродоза может быть обоснована имеющимися исследованиями пероральной токсичности, описанными в таблице 1 и таблице 3 (подход 3), если достигнута достаточное превышение экспозиции. В этом случае в/в местную переносимость изучать не рекомендуется, поскольку вводимая доза слишком мала (максимум 100 мкг). При использовании нового в/в носителя необходимо оценить его местную переносимость.

7.2 *Исследования с однократным введением субтерапевтических доз или доз предполагаемого терапевтического диапазона*

Третий подход предусматривает проведение клинического исследования с однократным введением, обычно начинающегося с введения субтерапевтических доз с возможным повышением до фармакологического или предполагаемого терапевтического диапазона (см. таблицу 3). Максимальная допустимая доза должна основываться на доклинических данных, но в дальнейшем на основании появляющихся клинических данных, полученных в ходе исследования, она может быть уменьшена. Этот подход может, к примеру, позволить определить ФК-параметры радиоактивно немеченого лекарственного препарата в прогнозируемой фармакодинамически активной дозе или близко к ней. Другим примером может служить оценка участия мишени или фармакологии после введения однократной дозы. Этот подход не предназначен для обоснования определения максимальной переносимой клинической дозы (см. исключения в сноске «а» таблицы 1).

7.3 *Исследования с многократным введением*

В таблице 3 представлены два различных доклинических подхода (4 и 5) к проведению клинических исследований с многократным введением. Указанные подходы обосновывают дозирование вплоть до 14 дней в целях изучения ФК и ФД у человека в терапевтическом диапазоне, но не предназначены для обоснования определения максимальной переносимой клинической дозы.

Подход 4 предусматривает проведение 2-недельных исследований токсичности с многократным введением на грызунах и негрызунах, в которых выбор доз основан на экспозиции, кратной ожидаемой AUC в максимальной клинической дозе.

Подход 5 предусматривает проведение 2-недельных исследований токсичности с многократным введением на грызунах и подтверждающих исследований на негрызунах, направленных на подтверждение того, что NOAEL, установленная для грызунов, также не является токсичной дозой для негрызунов. Если при NOAEL-экспозиции у грызунов у негрызунов наблюдаются токсические эффекты, клиническое применение лекарственного препарата необходимо отложить до проведения дополнительных доклинических исследований на животных этого вида (как правило, стандартного токсикологического исследования (см. раздел 5).

Таблица 3. Рекомендуемые доклинические исследования для обоснования проведения поисковых клинических исследований

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ^a	Генотоксичность ^b /прочие
Подход 1: Суммарная доза ≤ 100 мкг (без ограничений междозового интервала) И Суммарная доза $\leq 1/100$ NOAEL и $\leq 1/100$ фармакологически активной дозы (выраженная в мг/кг для в/в введения и в мг/м² для перорального введения).	Максимальная и стартовая дозы могут быть одинаковыми, но не должны превышать суммарную кумулятивную дозу, равную 100 мкг.	Необходимо провести профилирование связывания с мишенями/рецепторами <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели.	Расширенное исследование токсичности с однократным введением (см. сноски «с» и «d») на одном виде животных, обычно грызунах, при планируемом пути введения с данными по токсикокинетике или при в/в введении. Допускается использовать максимальную дозу, равную 1000-кратной клинической дозе, выраженную в мг/кг для в/в введения и в мг/м² для перорального введения.	Проведение исследований генотоксичности не требуется, однако в досье клинического исследования необходимо включить все исследования и оценку СФЗ. Необходимо представить соответствующие ФК-данные и дозиметрические показатели высокорadioактивных веществ (например, веществ для ПЭТ-визуализации).
Подход 2: Суммарная кумулятивная доза ≤ 500 мкг, максимум 5 введений с отмывочным периодом между введениями (6 или более действительных или предполагаемых периодов полувыведения) И каждая доза ≤ 100 мкг И каждая доза $\leq 1/100$ NOAEL	Максимальная суточная и стартовая дозы могут совпадать, но не должны превышать 100 мкг.	Необходимо провести профилирование связывания с мишенями/рецепторами <i>in vitro</i>. Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели.	7-дневное исследование токсичности с многократным введением на одном виде животных, обычно грызунах, при планируемом пути введения с данными по токсикокинетике или при в/в введении. Необходимо включить данные о гематологии, клинической химии, вскрытии и патогистологии. Допускается использовать	Проведение исследований генотоксичности не требуется, однако в досье клинического исследования необходимо включить все исследования и оценку СФЗ. Необходимо представить соответствующие ФК-данные и дозиметрические показатели высокорadioактивных веществ (например, веществ для ПЭТ-визуализации).

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ^a	Генотоксичность ^b /прочие
и $\leq 1/100$ фармакологически активной дозы.			максимальную дозу, равную 1000-кратной клинической дозе, выраженную в мг/кг для в/в введения и в мг/м ² для перорального введения.	
Подход 3: Исследования с однократным введением субтерапевтических доз или доз предполагаемого терапевтического диапазона.	Стартовую дозу следует определять, исходя из характера токсических данных, выявленных у наиболее чувствительного вида животных и предполагаемой фармакологически активной дозы. Прочие вопросы выбора начальной дозы у человека рассмотрены в региональных руководствах. Максимальной дозой может быть доза, обеспечивающая достижение $\frac{1}{2}$ NOAEL-экспозиции у наиболее чувствительного вида животных, если вся значимая токсичность, выявленная у животных, поддается мониторингу и обратима у человека.	Необходимо провести профилирование связывания с мишенями/рецепторами <i>in vitro</i> . Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности (см. раздел 2).	Расширенное исследование токсичности с однократным введением на грызунах и негрызунах (см. сноску «с») при клиническом пути введения вместе с данными по токсикокинетике, гематологии, клинической химии, вскрытию и патогистологии. В этом случае максимальной дозой должна являться MTD, MFD или предельная доза (см. раздел 1.5).	Тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно, например, в отношении антибактериального препарата).
Подход 4: Дозирование до 14 дней в терапевтическом диапазоне,	При выявлении токсичности на обоих видах животных клиническую стартовую	Необходимо провести профилирование связывания с мишенями/рецепторами	2-недельные исследования токсичности с многократным введением на	Тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ^a	Генотоксичность ^b /прочие
но не с целью оценки клинической MTD.	дозу необходимо следовать региональным руководствам. Если ни у одного вида животных токсичность не выявлена (т.е. NOAEL являлись максимальными исследованными дозами, которые не были ограничены другим образом, например, не являлись MFD) или выявлена только у одного вида животных, клинической стартовой дозой должна стать доза, обеспечивающая прогнозируемое клиническое значение AUC (основанное либо на межвидовом ФК-моделировании, либо на преобразовании по мг/м ²), что примерно равно 1/50 AUC при NOAEL у вида животных с меньшей экспозицией. Прочие вопросы начального дозирования у человека, например, прогнозируемой ФД-активности, описаны в	<i>in vitro</i> . Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности (см. раздел 2) в дозах, совпадающих с дозами, использованными в токсикологических исследованиях.	грызунах и негрызунах с оценкой стандартных параметров и выбором дозы у животных на основании кратной экспозиции от ожидаемой клинической AUC при максимальной дозе.	невозможно, например, в отношении антибактериального препарата) и тест (<i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>), способный обнаруживать повреждение хромосом у млекопитающих.

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ^a	Генотоксичность ^b /прочие
	региональных руководствах. В отсутствие токсичности у обоих видов животных максимальная клиническая доза не должна превышать 1/10 меньшей экспозиции (AUC), достигнутой у любого из видов животных при наибольшей испытанной дозе. Если токсичность проявляется только у одного вида животных, максимальная клиническая доза не должна превышать NOAEL вида животных, у которого отмечалась токсичность, или 1/2 AUC наибольшей испытанной дозы у вида, не проявившего токсичность, в зависимости от того, что меньше. Если у обоих видов животных выявлена токсичность, максимальная клиническая доза должна основываться на стандартных подходах к оценке рисков, а в данном			

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ^a	Генотоксичность ^b /прочие
	конкретном случае допускается изучить клиническую MTD.			
Подход 5: Дозирование до 14 дней и не превышающее продолжительность дозирования у негрызунов; терапевтический диапазон, но не с целью оценки клинической MTD.	Прогнозируемая экспозиция при стартовой дозе не должна превышать 1/50 NOAEL у наиболее чувствительного вида животных в мг/м ² . Прочие вопросы выбора начальной дозы у человека описаны в региональных руководствах. Максимальная экспозиция у человека не должна превышать AUC при NOAEL у негрызунов или 1/2 AUC при NOAEL у грызунов, в зависимости от того, что меньше ^e .	Необходимо провести профилирование связывания с мишенями/рецепторами <i>in vitro</i> . Для обоснования выбора дозы у человека необходимо располагать результатами соответствующего установления характеристик первичной фармакологии (механизма действия и (или) эффектов) на фармакологически значимой модели. Основная батарея фармакологической безопасности (см. раздел 2) в дозах, совпадающих с дозами, использованными в токсикологических исследованиях.	Стандартное 2-недельное исследование токсичности с многократным введением на грызунах (при обосновании того, что грызуны являются релевантным видом). Максимальной дозой должна являться MTD, MFD или предельная доза (см. раздел 1.5). Подтверждающее исследование на негрызунах (n=3) в дозе, равной ожидаемой NOAEL-экспозиции у грызунов, продолжительностью не менее 3 дней и, по меньшей мере, планируемой продолжительностью клинического исследования. Или исследование с эскалацией дозы у негрызунов продолжительностью не менее 3 дней и, по меньшей мере, планируемой продолжительностью клинического исследования	Тест Эймса (или альтернативный метод, если проведение теста Эймса невозможно, например, в отношении антибактериального препарата) и тест (<i>in vitro</i> или <i>in vivo</i>), способный обнаруживать повреждение хромосом у млекопитающих. В случае оценки <i>in vivo</i> , ее допускается провести в рамках токсикологического исследования на грызунах.

Клинические		Доклинические		
Вводимая доза	Стартовая и максимальная дозы	Фармакология	Исследования общетоксических свойств ^a	Генотоксичность ^b /прочие
			при ожидаемой NOAEL-экспозиции у грызунов.	

- a. Исследования общетоксических свойств необходимо проводить в соответствии с правилами GLP.
- b. Дизайн и выбор дозы для исследований генотоксичности — ссылка 10.
- c. В рамках расширенного исследования токсичности с однократным введением необходимо, как правило, оценить данные о гематологии, биохимии, некропсии и патогистологии (только для контроля и максимальной дозы, если при максимальной дозе не обнаруживаются патологические явления, обусловленные препаратом) после однократного введения с последующим изучением спустя 2 недели для оценки отсроченной токсичности и (или) восстановления. Стандартный дизайн для грызунов предусматривает использование 10 особей каждого пола на группу, оцениваемых на следующий день после введения, и 5 особей каждого пола в дозе(ах), оцениваемых на 14-й день после введения. Стандартный дизайн на негрызунах предусматривает использование 3 особей каждого пола во всех группах для оценки на день 2 и 2 особей каждого пола при дозе(ах), оцениваемых на 14-й день.
- d. При микродозовом подходе допускается проводить оценку обратимости/отсроченной токсичности на 14-й день после однократного введения. Используемая доза необязательно должна быть максимальной, но она должна превышать клиническую дозу в 100 раз.
- e. При отсутствии нежелательных эффектов в клинических исследованиях допускается дальнейшее повышение AUC, если эффекты, выявленные в токсикологических исследованиях, поддаются мониторингу, обратимы и имеют низкую тяжесть у человека.

8. Исследования местной переносимости

Местную переносимость при планируемом пути введения предпочтительно изучать в рамках исследований общетоксических свойств; отдельные исследования, как правило, не требуются.

Для обоснования ограниченного введения с помощью нетерапевтических путей (например, однократное в/в введение в целях содействия определению абсолютной биодоступности лекарственного препарата для приема внутрь) достаточно провести исследование местной переносимости с однократным введением на одном виде животных. Если ожидаемая системная экспозиция (AUC и C_{max}) при нетерапевтическом пути введения перекрывается имеющимися токсикологическими данными, конечные точки исследования местной переносимости допускается ограничить клиническими симптомами и макро- и микроскопическим исследованием места введения. Состав, предназначенный для изучения местной переносимости, может не совпадать с клиническим составом, но должен быть сходным с ним.

В случае в/в микродозового исследования, обосновываемого токсикологическими данными при пероральном введении (см. раздел 7), оценка местной переносимости действующего вещества не требуется. Если будет использоваться новый носитель, необходимо оценить его местную переносимость.

В случае парентеральных лекарственных препаратов, при необходимости, следует оценить местную переносимость в непредусмотренных местах инъекций до экспозиции большого числа пациентов (например, клинических исследований III фазы). Рекомендуется проводить однократное паравенозное введение для в/в способа. Прочие парентеральные пути следует оценивать в индивидуальном порядке.

9. Исследования генотоксичности

В целях обоснования проведения всех клинических исследований с однократным введением, как правил, достаточно провести испытание на генные мутации. В целях обоснования проведения клинических исследований с многократным введением необходимо провести дополнительную оценку, позволяющую обнаружить хромосомные повреждения у млекопитающих. Полную батарею испытаний на генотоксичность необходимо завершить до начала исследований II фазы.

Если результаты положительны, в целях установления возможности продолжения введения человеку необходимо провести оценку, а затем, возможно, дополнительные испытания.

Исследования генотоксичности, рекомендуемые для обоснования подходов к проведению поисковых клинических исследований, обсуждаются в разделе 7.

10. Исследования канцерогенности

Условия, требующие испытания на канцерогенность, обсуждаются в документе ЕАЭС по доклиническим исследованиям канцерогенности [проект в разработке]. Если проведение исследований канцерогенности требуется для клинического показания, их следует провести для обоснования регистрации. Только при наличии веских причин для опасений канцерогенного риска результаты исследований необходимо представить перед проведением клинических исследований. Большая продолжительность клинического исследования сама по себе не рассматривается в качестве существенной причины для опасений.

Исследования канцерогенности лекарственных препаратов, разрабатываемых для лечения серьезных заболеваний у взрослых или детей, при их необходимости, допускается проводить после регистрации.

11. Исследования репродуктивной токсичности

Исследования репродуктивной токсичности необходимо проводить, принимая во внимание популяцию, которая будет подвергаться экспозиции.

11.1 Мужчины

Поскольку оценка репродуктивной системы самцов проводится в исследованиях токсичности с многократным введением, включать мужчин в исследования I и II фазы допускается до проведения исследования фертильности у самцов (примечание 2).

Исследования фертильности у самцов необходимо завершить до начала крупных или длительных клинических исследований (например, исследований III фазы).

11.2 Женщины без детородного потенциала

Если проведены соответствующие исследования токсичности с многократным введением (которые предусматривают оценку репродуктивных органов самок), включать в клинические исследования женщин без детородного потенциала (т.е. хирургически стерилизованных, находящихся в постменопаузе) допускается без проведения исследований репродуктивной токсичности. Постменопауза определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев в отсутствие иных медицинских причин.

11.3 Женщины с детородным потенциалом

В случае женщин с детородным потенциалом (ЖСДП) имеет место высокое опасение непреднамеренной экспозиции эмбриона или плода до получения сведений о потенциальной пользе и потенциальных рисках.

При включении в клинические исследования ЖСДП необходимо описать и минимизировать риск непреднамеренной экспозиции эмбриона или плода. Первый подход к достижению этой цели заключается в проведении исследований репродуктивной токсичности для оценки собственного риска лекарственного препарата и принятии соответствующих мер предосторожности у ЖСДП в клинических исследованиях. Второй подход заключается в ограничении риска за счет принятия мер по недопущению наступления беременности во время клинических исследований. К таким мерам относятся тесты на беременность (например, по свободной β -субъединице ХГЧ), использование высоконадежных методов контрацепции (примечание 3) и включение в исследование только после подтверждения наличия менструаций. Тесты на беременность, выполняемые в ходе исследования, и обучение пациентов должны быть достаточными, чтобы обеспечить приверженность мерам, направленным на недопущение беременности в период экспозиции лекарственного препарата (который может превышать продолжительность исследования). Для усиления этих подходов информированное согласие должно основываться на всей имеющейся информации о репродуктивной токсичности, такой как общая оценка потенциальной токсичности лекарственных препаратов, имеющих родственные структуры и фармакологические эффекты. Если значимые сведения о влиянии на репродукцию отсутствуют, необходимо указать о потенциальных невыявленных рисках для эмбриона или плода.

В определенных случаях допускается включать ЖСДП в клинические исследования ранних фаз без доклинического изучения онтогенетической токсичности (например, без исследований эмбрио-фетального развития). Одним из таких случаев может быть интенсивный контроль риска в краткосрочных (например, 2-недельных) клинических исследованиях. Другим случаем может быть преобладание заболевания среди женщин и невозможность достижения цели исследования без включения ЖСДП, а также принятие достаточных мер по недопущению беременности (см. выше).

Дополнительными факторами проведения исследований у ЖСДП без доклинических исследований онтогенетической токсичности являются сведения о механизме действия вещества, его свойствах, степени экспозиции плода и затруднения при проведении исследований онтогенетической токсичности на подходящей модели животных. Например, исследования онтогенетической токсичности моноклональных антител, для которых по имеющимся научным данным установлена низкая эмбрио-фетальная экспозиция в период органогенеза, допускается проводить во время III фазы. Полные отчеты необходимо представить в составе регистрационного досье.

При наличии предварительных данных о репродуктивной токсичности на двух видах животных (см. примечание 4) и при принятии мер по недопущению беременности (см. выше), в целом, допускается включение ЖСДП (до 150 субъектов), получающих исследуемый препарат в течение относительно короткого периода (до 3 месяцев), до проведения основных испытаний на репродуктивную токсичность. Основанием этого является очень низкая частота наступления беременности в контролируемых клинических исследованиях такого размера и продолжительности (см. примечание 5) и способность надлежащим образом спланированных предварительных исследований обнаруживать большинство онтогенетических токсических эффектов, которые могли бы повлиять на включение ЖСДП в клинические исследования. На количество ЖСДП и продолжительность исследования могут влиять характеристики популяции, которые влияют на частоту наступления беременности (например, возраст, заболевание).

За исключением ситуаций, описанных в предыдущих абзацах, до включения в исследование ЖСДП необходимо завершить основные доклинические исследования онтогенетической токсичности.

Поскольку оценка репродуктивных органов самок осуществляется в рамках исследований токсичности с многократным введением, во всех регионах ИСН допускается включать ЖСДП в клинические исследования I и II фаз с многократным введением до проведения исследования фертильности у самок (примечание 2). Для включения ЖСДП в крупные или продолжительные клинические исследования (например, исследования III фазы) необходимо провести доклинические исследования, направленные на оценку фертильности у самок.

В целях регистрации необходимо представить результаты исследований пре- и постнатального онтогенетического развития.

До включения ЖСДП в исследования, в которых не используются высокоэффективные методы контрацепции (см. примечание 3), или при неизвестном гестационном статусе, необходимо провести полное исследование репродуктивной токсичности у самок и стандартную батарею испытаний на генотоксичность.

11.4 Беременные женщины

До включения беременных женщин в клинические исследования необходимо провести все исследования репродуктивной токсичности у самок и стандартную батарею испытаний на генотоксичность. Помимо этого, необходимо оценить имеющиеся данные о безопасности экспозиции у человека.

12. Клинические исследования у детей

При включении в клинические исследования детей наиболее значимыми сведениями, как правило, являются данные о безопасности, полученные из опыта применения у взрослых субъектов, которые должны, как правило, быть доступны до начала клинических исследований у детей. Достаточность и объем данных о взрослых определяются в индивидуальном порядке. До начала применения у детей достаточные данные об опыте применения у взрослых могут отсутствовать (например, при исключительно детских показаниях).

До начала исследований в детской популяции необходимо располагать результатами исследований токсичности с многократным введением соответствующей продолжительности на взрослых животных (см. таблицу 1), основной набор исследований фармакологической безопасности и стандартную батарею испытаний на генотоксичность. Могут также потребоваться исследования репродуктивной токсичности, соответствующие возрасту и полу исследуемых детей, для получения сведений о прямых токсических или онтогенетических рисках (например, исследования фертильности и пре-/постнатального развития). Исследования эмбрио-фетального развития могут не обязательны для обоснования проведения клинических исследований у мужчин и препубертатных женщин.

Проведение токсикологических исследований на неполовозрелых животных допускается, только если предшествующие данные у животных и данные по безопасности у человека, включая эффекты других лекарственных препаратов данного фармакологического класса, расцениваются как недостаточные для обоснования проведения исследований у детей. Если требуется проведение исследования, достаточно использование одного вида животных, предпочтительно грызунов. При достаточном научном обосновании допускается проведения исследования на негрызунах.

При краткосрочных ФК-исследованиях у детей (например, 1–3 дозы) проводить токсикологические исследования на неполовозрелых животных, как правило, не требуется.

В зависимости от показаний к применению, возраста детей и данных по безопасности применения у взрослых животных и человека, до начала краткосрочных клинических исследований эффективности и безопасности с многократным введением следует рассмотреть вопрос о целесообразности получения результатов исследований на неполовозрелых животных. Одним из наиболее важных вопросов является возраст участников исследования по отношению к продолжительности клинического исследования (т.е. доля периода развития, в течение которого участники клинического исследования подвергаются экспозиции). Эта оценка может позволить определить необходимость проведения исследований на неполовозрелых животных и в случае их необходимости, установить сроки их проведения по отношению к клиническим исследованиям.

В случае долгосрочных клинических исследований у детей, если требуется оценка токсичности на неполовозрелых животных, доклинические исследования необходимо завершить до начала исследований.

В некоторых случаях детская популяция является основной популяцией, а в проведенных исследованиях на животных обнаружены потенциальные онтогенетические риски для органов-мишеней(токсикологические или фармакологические). В некоторых из этих случаев требуется проведение долгосрочных испытаний на токсичность у неполовозрелых животных. Это может быть хроническое исследование, начатое на животных соответствующего возраста и вида с соответствующими конечными точками для анализа такого онтогенетического риска (например, 12-месячное исследование на собаках или 6-месячное исследование на крысах). 12-месячное исследование может охватить весь период развития собак. У любого из видов животных в некоторых случаях этот дизайн можно адаптировать для замены соответствующего стандартного хронического исследования и отдельного исследования на неполовозрелых животных.

До начала долгосрочных клинических исследований у детей следует определить целесообразность испытания на канцерогенность. Вместе с тем, в отсутствие существенной причины для опасений (например, признаки генотоксичности по результатам разных испытаний, наличие проканцерогенного риска, обусловленного механизмом действия, или данные, выявленные в исследованиях общетоксических свойств) исследования канцерогенности для обоснования проведения клинических исследований у детей проводить не требуется.

13. Иммунотоксичность

Все новые лекарственные препараты для медицинского применения подлежат оценке на наличие иммунотоксического потенциала с использованием стандартных токсикологических исследований и дополнительных исследований иммунотоксичности, проводимых на основании анализа весомости доказательств, включая иммуноопосредованные сигналы, выявленные в стандартных токсикологических исследованиях. Если показано проведение дополнительных исследований иммунотоксичности, их необходимо завершить до экспозиции у большой популяции пациентов (например, III фазы).

14. Испытание на фотобезопасность

Целесообразность и сроки проведения испытания на фотобезопасность по отношению к экспозиции у человека определяются: 1) фотохимическими свойствами (например, фотоабсорбцией и фотостабильностью) молекулы, 2) сведениями о фототоксическом потенциале химически родственных соединений, 3) распределением в тканях, и 4) клиническими или доклиническими проявлениями, свидетельствующими о фототоксичности.

Необходимо провести первоначальную оценку фототоксического потенциала, исходя из фотохимических свойств и фармакологическом/химическом классе. Если оценка всех доступных данных и предлагаемого плана клинических исследований свидетельствует о потенциальном

существенном риске фототоксичности для человека, в амбулаторных клинических исследованиях необходимо предусмотреть соответствующие меры защиты. Кроме того, для получения сведений о риске для человека и определения необходимости дальнейшего изучения следует выполнить последующую доклиническую оценку распределения лекарственного препарата в коже и глазах. Затем, при необходимости, следует провести экспериментальную оценку (доклиническую *in vitro* или *in vivo* либо клиническую) фототоксического потенциала до экспозиции у большого числа субъектов (III фазы).

В качестве альтернативы, вместо вышеописанного пошагового подхода, в доклинических или клинических исследованиях можно провести непосредственную оценку фототоксического потенциала. Если результаты такого исследования отрицательны, то ранняя оценка распределения лекарственного препарата в глазах/коже и защитные клинические меры не требуются.

Если результаты оценки фототоксичности свидетельствуют о потенциальном фотоканцерогенном риске, у пациентов этот риск обычно в достаточной степени контролируется с помощью защитных мер, включающих предостережение в информированном согласии и информации о зарегистрированном препарате (примечание 6).

15. Доклиническая оценка развития зависимости

Независимо от показания к применению в случае лекарственных препаратов, проявляющих активность в отношении центральной нервной системы, следует определить необходимость оценки риска развития лекарственной зависимости. Доклинические исследования должны обосновывать дизайн клинической оценки потенциала возникновения зависимости, определения условий отпуска уполномоченными органами и составления информации о препарате. Существуют региональные руководства по проведению доклинической оценки риска развития зависимости, которые могут помочь в планировании конкретных исследований по оценке возникновения зависимости.

Доклинические данные, полученные на ранних этапах разработки лекарственного препарата, могут оказаться полезными для выявления ранних предвестников потенциала развития зависимости. О таких ранних предвестниках становится, как правило, известно до первого введения человеку, они включают ФК/ФД-профиль для определения продолжительности действия, сходства химической структуры с известными лекарственными препаратами, вызывающими зависимость, профиль связывания с рецепторами и поведенческие/клинические симптомы в доклинических исследованиях *in vivo*. Если по результатам таких ранних исследований потенциал развития зависимости не обнаружен, расширенные доклинические испытания на моделях оценки зависимости могут не потребоваться. Если действующее вещество обнаруживает признаки, сходные с известным профилем проявления зависимости, или оно имеет новый механизм действия на центральную нервную систему, для обоснования крупных

клинических исследований (например, III фазы), как правило, необходимо провести дополнительные доклинические исследования.

Если профиль метаболитов и мишеней действия лекарственного препарата у грызунов совпадает с таковым человека, доклиническую оценку риска развития зависимости необходимо провести на грызунах. Нечеловекообразных приматов допускается использовать только в тех редких случаях, когда есть неоспоримые признаки то, что они способны прогнозировать подверженность человека зависимости, а модели на грызунах не применимы. В целях оценки риска развития зависимости наиболее часто проводятся три вида исследований: предпочтение лекарственного препарата, самовведение лекарственного препарата и оценка отмены. Исследования предпочтения и самовведения лекарственного препарата обычно проводятся как самостоятельные эксперименты. Оценка отмены иногда может включить в состав группы восстановления исследования токсичности с многократным введением. Максимальная доза, которая позволяет достичь плазменной концентрации, в несколько раз превышающей терапевтическую у человека, рассматривается как подходящая для такой доклинической оценки риска развития зависимости.

16. Прочие исследования токсичности

Если полученные ранее доклинические или клинические данные о препарате или родственных препаратах обнаруживают особые опасения в отношении безопасности, могут оказаться целесообразны дополнительные исследования (например, в целях определения потенциальных биомаркеров, понимания механизма действия).

В руководстве по изучению примесей [проект в разработке] представлены подходы к квалификации примесей и продуктов деградации. Если для квалификации примеси и продукта деградации необходимы отдельные исследования, их проведение, как правило, не требуется до начала III фазы, если только не происходит изменений, приводящих к образованию существенно нового профиля примесей (например, новый путь синтеза, новый продукт деградации, образовавшийся в результате взаимодействия между компонентами препарата). В последних случаях может потребоваться проведение соответствующих квалификационных исследований для обоснования проведения исследований II фазы или более поздних стадий разработки.

17. Испытание комбинированных лекарственных препаратов на токсичность

Настоящий раздел посвящен комбинированным лекарственным препаратам, которые упаковываются совместно или вводятся в одной лекарственной форме («фиксированный состав»). Изложенные ниже принципы применимы к разработке препаратов, которые, согласно информации о них, будут одновременно применяться с определенным препаратом (даже если он не будет

входить в фиксированную комбинацию), о которых получены минимальные клинические сведения об их комбинировании.

Настоящее руководство применяют к следующим комбинациям: 1) два или более веществ, находящихся на поздней стадии разработки (соединения со значительным опытом клинического применения (т.е. III фаза исследований и (или) зарегистрированные)); 2) одно или более веществ, находящихся на поздней стадии разработки, и одно или более веществ, находящихся на ранней стадии разработки (соединения с ограниченным клиническим опытом (т.е. II фаза и меньше)) или 3) несколько веществ, находящихся на ранней стадии разработки.

В отношении большинства комбинаций, содержащих два вещества, находящихся на поздней стадии разработки и имеющих достаточный клинический опыт совместного введения, в отсутствие существенных токсикологических опасений (например, схожие органы-мишени токсического действия) проведение доклинических исследований комбинации для обоснования проведения клинических исследований и регистрации не требуется. Такие опасения могут изменяться в зависимости от границ безопасности и возможности мониторинга нежелательных реакций у человека. Если исследование проводится для изучения причины существенных токсикологических опасений, его, как правило, необходимо завершить до начала клинических исследований комбинации.

В случае комбинаций, содержащих два вещества, находящихся на поздней стадии разработки, но не имеющих достаточного клинического опыта совместного применения, в отсутствие по имеющимся данным существенных токсикологических опасений, проведение доклинических исследований для обоснования проведения небольших, относительно краткосрочных клинических исследований (например, исследований II фазы продолжительностью до 3 месяцев), как правило, не требуется. Вместе с тем, для проведения продолжительных или крупномасштабных клинических исследований, а также для регистрации, проведение доклинических исследований подобных комбинаций обязательно.

В случае комбинаций веществ, находящихся на ранней стадии разработки и имеющих опыт клинического применения, с веществами, находящимися на поздней стадии разработки, не имеющих существенных токсикологических опасений, проводить токсикологические исследования комбинации для обоснования проведения клинических исследований по проверке концепции продолжительностью до 1 месяца не требуется. Клиническое исследование комбинации не должно по продолжительности превышать клинический опыт применения отдельных компонентов. Проведение клинических исследований более поздней стадии и большей продолжительности необходимо обосновать доклиническим токсикологическим исследованием комбинации.

В отношении комбинаций, содержащих вещества, находящиеся на ранней стадии разработки, для обоснования проведения клинических исследований необходимо провести доклинические токсикологические исследования комбинации.

Если в отношении отдельных компонентов выполнена полная программа доклинической разработки и требуется проведение доклинического токсикологического исследования комбинации для обоснования проведения клинических исследований комбинации, продолжительность исследования комбинации должна быть эквивалентной продолжительности клинического исследования, но не более 90 дней. 90-дневное токсикологическое исследование комбинации также обосновывает регистрацию. В зависимости от планируемого клинического применения токсикологическое исследование комбинации меньшей продолжительности также может обосновывать регистрацию.

Дизайн доклинических исследований, рекомендуемых для установления характеристик комбинации, зависит от фармакологического, токсикологического и ФК-профилей отдельных компонентов, показания(й) к применению, целевой популяции пациентов и имеющихся клинических данных.

Доклинические исследования комбинации следует, как правило, ограничить одним релевантным видом животных. При выявлении непредвиденной токсичности, допускается проведение дополнительных испытаний.

Если в отношении отдельных компонентов полная программа доклинической разработки не выполнена, допускается провести полную доклиническую токсикологическую программу исключительно в отношении комбинации при условии того, что отдельные компоненты предназначены только для комбинированного применения.

Если отдельные компоненты были изучены в соответствии с действующими стандартами, для обоснования проведения клинических исследований и регистрации проводить исследования генотоксичности, фармакологической безопасности и канцерогенности комбинации, как правило, не требуется. Если популяция пациентов включает ЖСДП, а результаты исследований отдельных компонентов свидетельствуют об эмбрио-фетальном риске, проводить исследования комбинации не требуется, поскольку уже выявлена потенциальная опасность для эмбрио-фетального развития человека. Если доклинические исследования эмбрио-фетального развития свидетельствуют о том, что ни один из компонентов не несет онтогенетического риска для человека, в отсутствие опасений (основанных на свойствах отдельных компонентов) того, что их комбинация может представлять опасность для человека, исследования комбинации проводить не требуется. Если отдельные компоненты изучены в исследованиях эмбрио-фетального развития, но требуется провести эмбрио-фетальные исследования комбинации, результаты последнего(их) необходимо представить для обоснования регистрации.

18. Примечания

Примечание 1. В настоящем документе под «экспозицией», как правило, подразумевается групповая средняя AUC. В некоторых случаях (например, если соединение или класс соединений способен вызывать острые сердечно-сосудистые изменения или клинические симптомы,

связанные с центральной нервной системой) превышение экспозиции целесообразнее определять по групповым средним значениям $C_{\max}$.

Примечание 2. Оценка фертильности самцов и самок по результатам стандартного патогистологическому исследованию яичка и яичника в исследованиях токсичности с многократным введением (как правило, грызунов) не менее 2-недельной продолжительности по своей чувствительности выявлять токсическое действия на репродуктивные органы самцов и самок считается сопоставимым с исследованиями фертильности.

Примечание 3. Высоконадежными методами контрацепции считаются методы, как изолированные, так и комбинированные, обеспечивающие низкую частоту неудач (т.е. менее 1 % в год) при их постоянном и правильном использовании. В случае субъектов, применяющих метод гормональной контрацепции, необходимо изучить сведения об исследуемом препарате и его потенциальном влиянии на контрацепцию.

Примечание 4. Для достижения этой цели целесообразно провести предварительное исследование эмбрио-фетального развития с достаточными дозами, предусматривающее оценку выживаемости плодов, массы тела, внешние изучение и изучение внутренних органов, с использованием не менее шести самок на группу и самок, получавших препарат в период органогенеза. Такое предварительное доклиническое исследование следует проводить в соответствии с высокими научными стандартами с простым доступом к документам о сборе данных или в условиях GLP.

Примечание 5. Частота наступления беременности у женщин, впервые предпринимающих попытку забеременеть, составляет ~17 % на менструальный цикл. Частота наступления беременности в исследованиях III фазы, проведенных у ЖСДП, составляет <0,1 % на менструальный цикл. В ходе этих исследований субъектам рекомендовали не допускать наступления беременности и принимались меры по недопущению наступления беременности. По имеющимся данным, частота наступления беременности во II фазе ниже, чем в III фазе, но в силу ограниченного числа включенных женщин величину снижения установить невозможно. Основываясь на вышеприведенных данных III фазы, частота наступления беременности в II фазе исследований, включающих 150 ЖСДП и продолжительностью до 3 месяцев, значительно ниже, чем 0,5 случаев беременности на лекарственный препарат, находящийся в разработке.

Примечание 6. Изучение фотоканцерогенности на негрызунах с использованием доступных в настоящее время моделей (например, безволосых грызунов) для обоснования разработки лекарственных препаратов считается нецелесообразным и, как правило, не требуются. Если исследования фототоксичности указывают на фотоканцерогенный риск и становится доступным соответствующий метод изучения, исследование необходимо, как правило, завершить до регистрации, а его результаты необходимо учитывать при оценке риска для человека.

**РУКОВОДСТВО ПО ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ДЛЯ СМЕШАННЫХ
РЕГИСТРАЦИОННЫХ ДОСЬЕ ***

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Введение.....	35
1.1.	Цели руководства	35
1.2.	Сфера применения руководства	35
2.	Доклиническая документация.....	35
2.1.	Общие вопросы	35
2.2.	Отдельные виды исследований.....	35
2.2.1.	Токсичность при однократном и многократном дозировании	35
2.2.2.	Репродуктивная и онтогенетическая токсичность	35
2.2.3.	Генотоксичность.....	35
2.2.4.	Канцерогенность	36
3.	Доклинический обзор	36

(*) Прототип: GUIDELINE ON THE NON-CLINICAL DOCUMENTATION FOR MIXED MARKETING
AUTHORISATION APPLICATIONS (London, 13 October 2005 CPMP/SWP/799/95, EMEA/CHMP)

1. ВВЕДЕНИЕ

1.1. Цели руководства

Ряд лекарственных препаратов, применяемых у человека в течение длительного времени, содержит действующее(ие) вещество(а), в отношении которого(ых) доклинические сведения ограничены или отсутствуют. В целях получения лучшего понимания рисков, присущих таким препаратам, и во избежание слепого повторения экспериментов на животных, в настоящем руководстве приводятся минимальные требования к доклиническим исследованиям. Комбинация доклинических и (или) клинических исследований и литературных ссылок на опубликованные фармако-токсикологические сведения, включая научные работы и клинические исследования, а также данные пострегистрационного опыта, полученного по результатам широкого клинического применения у человека, составляют совокупность знаний о таких препаратах.

1.2. Сфера применения руководства

Настоящее руководство распространяется на традиционные химические действующие вещества с заданной структурой. Биологические, биотехнологические и растительные препараты исключаются.

2. ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

2.1. Общие вопросы

Доклинические исследования, как правило, не требуются, если имеется достаточный хорошо документированный клинический опыт для установления всех аспектов клинической эффективности и безопасности.

Доклинические исследования могут потребоваться, если, исходя из фармакологического класса или на основании клинического опыта применения препарата, возникло опасение относительно безопасности или подозревается его наличие.

Отсутствие некоторых отдельных доклинических исследований, особенно репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности, также может вызывать опасение относительно безопасности. В связи с этим могут потребоваться доклинические исследования для изучения тех эффектов, которые трудно или даже невозможно обнаружить клинически.

2.2. Отдельные виды исследований

1.1.1 2.2.1. Токсичность при однократном и многократном дозировании

Токсичность при однократном и многократном дозировании, а также изучение местной переносимости, как правило, не требуется. Аналогично, фармакологические исследования, включая фармакологическую безопасность и фармакокинетику, как правило, не требуются.

1.1.2 2.2.2. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Исследования влияния на фертильность и общую репродуктивную функцию, как правило, не требуются, если только нет причины для опасений.

Необходимо оценить потенциал репродуктивной токсичности относительно эмбрио-фетального и пери-постнатального развития. Несмотря на то что такие данные доступны для многих действующих веществ, их качество нередко недостаточно для полноценной оценки безопасности.

Исследования эмбрио-фетальной токсичности и пери- /пост-натального развития не требуются, если получены достаточные данные об экспозиции у беременных женщин и новорожденных или если лекарственный препарат не предназначен для применения у женщин с детородным потенциалом или во время беременности и грудного вскармливания.

1.1.3 2.2.3 Генотоксичность

Необходимо оценить генотоксический потенциал действующего(их) вещества (веществ).

Многие действующие вещества имеют данные о генотоксичности, однако их качество нередко недостаточно для оценки безопасности. Если невозможно провести полноценную оценку мутагенности и (или) хромосомных повреждений, требуются дополнительные испытания на генотоксичность.

В ряде случаев генотоксические свойства действующего(их) вещества (веществ) определенного фармакологического класса (например, цитостатические средства) допустимо экстраполировать с других веществ, принадлежащих тому же классу. В таких случаях исследования генотоксичности не требуются.

1.1.4 2.2.4. Канцерогенность

Изучение канцерогенности не требуется, если отсутствуют подозрения на канцерогенный потенциал.

Исследования канцерогенности необязательны, даже если есть подозрение на канцерогенный эффект. Некоторые обстоятельства, которые необходимо учитывать при принятии решения о необходимости проведения исследований канцерогенности:

- Влияет ли положительный результат на оценку пользы и рисков?
- Прогнозируется ли индукция опухолей на основании предыдущих испытаний веществ с аналогичной молекулярной структурой и (или) механизмом действия?
- Основано ли подозрение на положительных результатах исследований генотоксичности и можно ли его снять с помощью дополнительных исследований генотоксичности, главным образом *in vivo*?
- Основано ли подозрение на эпидемиологически подтвержденных положительных данных у человека (например, эстроген-индуцированные опухоли молочной железы)?
- Достаточно ли совокупности научных данных для отклонения подозрения (на канцерогенный эффект)?

Токсикокинетические данные требуются только для новых испытаний на животных.

3. ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Специалист обязан проанализировать совокупность доступных сведений, на которых основывается допустимый уровень безопасности действующего вещества. В случае действующих веществ с недостающими токсикологическими данными, специалист обязан проанализировать результаты соответствующих фармакологических и токсикологических испытаний с приведением подробных ссылок на опубликованную научную литературу и (или) представить научное обоснование, подтверждающие приемлемый уровень безопасности действующего вещества, принимая также во внимание сведения о его широком клиническом применении. Необходимо также учесть значимость отклонений от принятых в настоящее время стандартов качества (например, соответствие GLP) для интерпретации результатов исследований.

Кроме того, необходимо включить предлагаемые формулировки для разделов 4.6 «Фертильность, беременность и лактация» и 5.3 «Данные доклинической безопасности» ОХЛП.