ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 56702— 2015

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности

(ICH S3A:1994, ICH S3B:1994, MOD)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2019

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств» на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документа, указанного в пункте 4

2 ВНЕСЕН Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств»

3 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии 11 ноября 2015 г. № 1763-ст

4 Настоящий стандарт включает в себя идентичные основные нормативные положения следующих международных документов:

- разделы 1—4 ICH S3A:1994 «Примечание к руководству по токсикокинетике: оценка системной экспозиции в токсикологических исследованиях» (ICH S3A:1994 «Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies», IDT);
- раздел 5 ICH S3B:1994 «Руководство по исследованиям распределения в тканях при многократном введении» (ICH S3B:1994 «Guidance for repeated dose tissue distribution studies», IDT).

Объединение указанных документов в настоящем стандарте обусловлено небольшим объемом международного документа ICH S3B и удобством пользования объединенным стандартом.

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования указанного международного документа для увязки с наименованиями, принятыми в существующем комплексе стандартов «Лекарственные средства для медицинского применения»

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

6 ПЕРЕИЗДАНИЕ. Октябрь 2019 г.

*Правила применения настоящего стандарта установлены в статье 26 Федерального закона от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации». Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном (по состоянию на 1 января текущего года) информационном указателе «Национальные стандарты», а официальный текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ближайшем выпуске ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, оформление, 2016, 2019

Настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Термины и определения 1
3 Цели токсикокинетических исследований и исследуемые параметры 2
4 Общие принципы планирования токсикокинетических исследований 3
5 Особенности токсикокинетических исследований при различных видах токсикологических исследований 6
6 Фармакокинетические исследования распределения вещества в тканях при повторном введении . . 8
Библиография 10

Введение

В настоящем стандарте приведено описание подходов к оценке токсикокинетических исследований только для лекарственных средств для медицинского применения. Настоящий стандарт был разработан с целью обеспечения единства подходов к разработке планов исследований и оценки токсикокинетических параметров, интеграции фармакокинетических исследований в программу токсикологических исследований, разработке рациональных планов исследований.

Исследования токсикокинетики могут использоваться как возможность получения фармакокинетических данных при многократном введении препарата лабораторным животным, если проводится мониторинг соответствующих параметров. Такой подход исключает дублирование исследований; оптимальный план исследования в отношении сбора данных будет уменьшать количество используемых лабораторных животных.

Различные элементы общей программы доклинических фармакокинетических и метаболических исследований могут быть информативны при интерпретации токсикологических данных. Однако токсикокинетические данные должны описывать кинетику нового терапевтически активного вещества в условиях самих токсикологических исследований.

Таким образом, токсикокинетические исследования — это неотъемливая часть программы доклинических исследований; эти исследования должны обогатить получаемые токсикологические данные как для понимания токсикологических данных, так и для сравнения с клиническими данными в общей оценке рисков и безопасности лекарственного средства при медицинском применении. Так как токсикокинетические исследования представляют собой часть общих токсикологических исследований и служат «мостиком» между доклиническими и клинических данными, основная задача исследователя в этом случае заключается в интерпретации данных токсикологических исследований, а не в оценке основных фармакокинетических параметров изучаемого вещества.

Так как разработка лекарственного препарата представляет собой динамичный процесс, при котором существует постоянная обратная связь между доклиническими и клиническими исследованиями, стандарт не содержит описания жесткой детальной процедуры для сбора токсикокинетических данных. Необходимость сбора токсикокинетических данных во всех исследованиях может отсутствовать, и для оценок целесообразности сбора этих данных следует руководствоваться научным подходом. Обоснование необходимости сбора токсикокинетических данных и объем оценки системной экспозиции при отдельных исследованиях токсичности должны основываться на гибком постадийном подходе и индивидуальных решениях, принимаемых с целью получения достаточной информации для оценки риска и безопасности.

Тщательное изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведение вещества необходимо для интерпретации данных фармакологических и токсикологических исследований. Изучение распределения в тканях критично для получения информации о распределении и ассимиляции вещества и/или метаболитов, особенно в связи с потенциальными сайтами действия; эта информация может быть полезна для планирования токсикологических и фармакологических исследований и для интерпретации результатов этих экспериментов.

В странах ЕС, Японии и США имеется общее согласие о необходимости проведения исследования распределения в тканях при однократном введении вещества, которое является частью доклинической программы. Эти исследования часто дают достаточную информацию о распределении в тканях.

На сегодняшний день не существует согласованного требования о проведении исследований распределения вещества в тканях при повторном введении препарата. Однако в определенных случаях оценка распределения после повторного введения может дать важную информацию.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности

Medicines for medical applications. Nonclinical toxicology and pharmacokinetic studies of safety

Дата введения — 2016—07—01

1 Область применения

Настоящий стандарт распространяется на токсикокинетические исследования в рамках разработки лекарственных препаратов, предназначенных для медицинского применения. В настоящем стандарте токсикокинетические исследования означают получение фармакокинетических данных в рамках проведения программы доклинических токсикологических исследований или в специально планируемых дополнительных исследованиях с целью оценки системной экспозиции действующего вещества. Эти данные могут быть использованы для интерпретации токсикологических данных и их значимости для вопросов клинической безопасности.

Стандарт распространяется на токсикокинетические исследования, проводимые в рамках токсикологических исследований. Такие токсикокинетические исследования в рамках настоящего стандарта называются «сопутствующие токсикокинетические исследования». Также стандарт применим к процессам получения токсикокинетических данных в рамках других дополнительных поддерживающих исследований, проводимых путем имитации условий токсикологических исследований.

2 Термины и определения

В настоящем стандарте применены следующие термины с соответствующими определениями:

2.1 **аналит** (analyte): Химическое вещество, количественно определяемое в биологических средах.

2.2 **матрица** (среда) (matrix): Кровь, плазма, моча, сыворотка крови, какая-либо другая жидкость или ткань, в которой проводится количественное определение.

2.3 **сопутствующие токсикокинетические исследования** (concomitant toxicokinetics): Токсикокинетические исследования (измерения), выполняемые при токсикокинетическом исследовании либо у всех животных, либо в репрезентативной группе или отдельной дополнительной группе животных.

2.4 **действие** (exposure): Действие, описываемое фармакокинетическими параметрами и оказываемое испытуемым веществом и/или его метаболитами в виде местных или системных токсических эффектов на испытуемых животных. Площадь под кривой зависимости концентрации в биологической жидкости и времени (AUC) и/или содержание этих веществ при ожидаемой максимальной концентрации в момент времени C_{max} или при каком-то другом выбранном моменте времени $C_{(time)}$ являются наиболее часто используемыми параметрами. Другие параметры в отдельных случаях могут быть более адекватными.

2.5 **мониторинг** (monitor): Отбор небольшого количества проб биологической жидкости (например, 1—3) в течение введения препарата для определения $C_{(time)}$ или C_{max}.

2.6 **профиль** (profile): Отбор (например, 4—8) проб биологической жидкости в течение введения препарата для определения $C_{(time)}$ или C_{max} и площади под кривой концентрация — время (AUC).

2.7 **дополнительные группы** (satellite): Группы лабораторных животных, включенные в план исследования при проведении токсикологического исследования, подвергающиеся аналогичным процедурам и содержащиеся в идентичных условиях, как и лабораторные животные в основном исследовании, но используемые только для токсикокинетического исследования.

Издание официальное

2.8 **поддерживающее исследование** (поддержка) (support): В контексте токсикологического исследования — обоснование или подтверждение плана токсикологического исследования в отношении фармакокинетических и метаболических принципов. Данный процесс может включать 2 этапа:

a) подтверждение при применении токсикокинетических принципов того, что у животных в исследовании достигалась соответствующая системная экспозиция вводимого вещества (см. 3.4) и/или его метаболитов;

b) подтверждение того, что метаболический профиль у использованных видов лабораторных животных является приемлемым; поддерживающие данные обычно получают из метаболических исследований у животных и человека.

2.9 **валидация** (validate): В контексте аналитической методики — определение правильности, прецизионности, воспроизводимости, функции отклика (линейности) и специфичности аналитической методики с учетом исследуемой биологической жидкости и количественно определяемого аналита.

3 Цели токсикокинетических исследований и исследуемые параметры

Основной целью токсикокинетических исследований является описание системной экспозиции вещества, достигаемой у животных, и ее связи с вводимой дозой и длительностью токсикологического исследования.

К вторичным целям исследования относятся:

- установление связи, достигнутой в токсикологическом исследовании системной экспозиции, с токсикологическими данными и учет в оценке значимости этих данных для клинической безопасности;
- дополнительное обоснование (раздел 2) выбора видов лабораторных животных и режимов дозирования в доклинических токсикологических исследованиях;
- получение информации, которая вместе с токсикологическими данными может быть использована для планирования последующих доклинических токсикологических исследований.

Эти цели могут быть достигнуты с помощью расчета одного и более фармакокинетических параметров (примечание 1) из данных измерений, осуществляемых через приемлемые промежутки времени в течение проведения отдельных исследований. Эти данные обычно включают концентрации в плазме крови (или в цельной крови, или в сыворотке крови) исходного действующего вещества и/или его метаболитов и должны выбираться для каждого исследования индивидуально. Данные AUC, C_{max} и $C_{(time)}$ в плазме (или в крови, или в сыворотке) являются наиболее часто используемыми параметрами при оценке системной экспозиции в токсикокинетических исследованиях. Для отдельных компонентов будет более приемлемым расчет действия на основе концентраций несвязанных (с белками крови), свободных веществ.

Примечание 1 — Обозначения и их определения согласно документу «Руководство по обозначениям, уравнениям и терминам в фармакокинетике» Комитета по фармакокинетической номенклатуре Американского колледжа клинической фармакологии, Филадельфия, май 1982:

C_{max} — максимальная (пиковая) концентрация;

$C_{(time)}$ — максимальная концентрация в указанный период времени после введения определенной дозы препарата;

T_{max} — время достижения пиковой или максимальной концентрации, после введения препарата.

$AUC_{(0—t)}$ — площадь под кривой зависимости концентрации и времени от нуля до времени *t*. Следует отметить, что AUC (0 — бесконечность) является особым случаем AUC (0—*t*).

Другие параметры, например экскреция с мочой, могут быть более приемлемы для некоторых веществ. Другие производные параметры, такие как биодоступность, период полувыведения, фракция или свободное вещество, объем распределения, могут быть информативными для интерпретации токсикокинетических данных. Таким образом, выбор параметров и временных интервалов следует проводить индивидуально для каждого случая, с учетом общих принципов, указанных в разделе 3.

Эти данные могут быть получены у всех животных, включенных в токсикологическое исследование, у репрезентативной группы животных, в отдельных группах (4.5 и раздел 2) или в отдельных исследованиях.

Токсикологические исследования могут быть эффективно подкреплены токсикокинетической информацией, включая исследования при однократном и многократном введении препарата, исследованиях репродуктивной токсичности, канцерогенности и генотоксичности. Токсикокинетическая информация может также быть использована при оценке возможных проблем при предлагаемом изменении пути введения препарата.

4 Общие принципы планирования токсикокинетических исследований

4.1 Введение

В настоящем разделе приведены общие принципы, которые следует выполнять при планировании отдельных исследований.

Следует отметить, что если токсикологические исследования проводят в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP), то и сопутствующие токсикокинетические исследования также должны соответствовать требованиям GLP. Если токсикокинетические исследования необходимы для оценки безопасности препарата и оцениваются ретроспективно по плану, обеспечивающему имитацию этих исследований как токсикологических, то они также должны соответствовать требованиям GLP.

4.2 Количественное определение системной экспозиции

Количественное определение системной экспозиции вещества обеспечивает оценку его воздействия на выбранные виды лабораторных животных и помогает при интерпретации схожести и различий токсического эффекта у разных животных, при разных дозах и поле животных. Системная экспозиция может быть выражена в концентрации вещества в плазме (сыворотке или крови) или в виде AUC основного вещества и/или метаболитов. В некоторых случаях исследования могут быть проведены с целью исследования концентраций веществ в тканях. При планировании токсикологических исследований системная экспозиция и дозозависимый эффект у людей при терапевтических дозах вещества (или ожидаемый, или установленный) должны рассматриваться с целью достижения соответствующего действия при различных дозах в исследованиях на лабораторных животных. Должна учитываться вероятность различий фармакодинамических параметров вещества (или качественных, или количественных) у различных видов лабораторных животных.

Фармакодинамические или токсические эффекты также могут подтвердить наличие системной экспозиции или даже заменить фармакокинетические параметры в определенных обстоятельствах.

Токсикокинетический мониторинг или построение токсического профиля при исследованиях должны подтверждать, что уровень системной экспозиции был достигнут в ходе исследования, а также служить сигналом для токсиколога о возможных нелинейных, дозозависимых изменениях, которые могли иметь место (примечание 2). Токсикокинетические данные могут обеспечить более информативное сравнение данных, полученных на разных видах животных, чем простое сопоставление доза/массы тела (или площадь поверхности тела).

Примечание 2 — Увеличение действия может произойти неожиданно вследствие нелинейной кинетики, обусловленной насыщением процесса выведения вещества из организма. Увеличение действия может также наблюдаться в ходе исследования веществ, которые имеют существенно длинный период полувыведения. Особое внимание следует обращать на вещества с высокими значениями C_{max}, достигаемыми за относительно короткое время при введении препарата. И наоборот, неожиданно низкое действие может наблюдаться при исследовании вследствие аутоиндукции ферментов, участвующих в метаболизме вещества.

4.3 Обоснование временных интервалов для отбора лабораторных проб

Частоту временных интервалов для сбора биологических жидкостей в сопутствующих токсикокинетических исследованиях следует определять по имеющейся необходимости, но не устанавливать их слишком частыми, чтобы не оказывать влияния на нормальный ход исследований или не вызвать нежелательный физиологический стресс для лабораторных животных (примечание 3). В каждом исследовании количество временных отрезков должно быть адекватно обосновано для определения системной экспозиции (4.2). Обоснование должно базироваться на кинетических данных, полученных из ранее проведенных исследований токсичности, из пилотных исследований или исследований по определению диапазона доз, из отдельных исследований на той же биологической модели или на других биологических моделях, позволяющих провести обоснованную экстраполяцию данных.

Примечание 3 — Если образцы биологических жидкостей отбираются из основной группы животных, следует определить, будет ли отбор проб осуществляться у всех животных, получающих препарат, и контрольной группы, чтобы обеспечить одинаковые условия работы с животными, или образцы будут отбираться у репрезентативных групп одинакового размера.

4.4 Установление доз для достижения адекватной системной экспозиции

Установление доз в токсикологических исследованиях, как правило, определяется токсикологическими данными и фармакодинамическими эффектами, наблюдаемыми у лабораторных животных. Однако указанные ниже токсикокинетические принципы могут быть использованы для установления доз.

4.4.1 Уровень низких доз

При низких дозах, предпочтительно на уровне отсутствия токсического эффекта (примечание 4), системная экспозиция на животных в любом токсикологическом исследовании будет одинаковой или лишь незначительно превышать максимальный уровень, ожидаемый (или установленный) у пациентов. Признано, что этот идеальный уровень не всегда достижим и что низкие дозы часто следует определять по исследованию токсикологии; тем не менее системная экспозиция должна быть определена.

Примечание 4 — В данном контексте уровень «дозы, не оказывающей токсического эффекта» (означает то же, что уровень дозы без наблюдаемого побочного эффекта) определяется как доза препарата, при которой могут наблюдаться некоторые фармакологические эффекты, но побочный эффект не обнаружен.

4.4.2 Уровень промежуточных доз

Действие при введении промежуточных доз будет, как правило, представлять соответствующее многофакторное (или фракционное) действие при более низких (или более высоких) дозах, в зависимости от целей токсикологического исследования.

4.4.3 Уровень высоких доз

Уровень высоких доз в токсикологических исследованиях будет, как правило, определяться токсикологическими данными. Однако системная экспозиция, достигаемая при использованных дозах, должна быть оценена.

Когда токсикологические данные показывают, что абсорция вещества ограничивает действие исходного вещества и/или его метаболитов (примечание 5), наименьшая доза вещества, вызывающего максимальный системный эффект, должна быть принята в качестве «верхней» используемой дозы (когда не применяется другое ограничение по дозам, примечание 6).

Следует крайне осторожно интерпретировать токсикологические данные, полученные в исследованиях (любого вида), когда выбранные дозы дают нелинейные кинетические данные (примечание 2). Однако нелинейные кинетические данные не обязательно приводят к ограничению доз в токсикологических исследованиях или к признанию недостоверности полученных данных; токсикокинетические данные могут оказаться очень информативными в этой ситуации для оценки связи между дозой и системной экспозицией.

Примечание 5 — В данных условиях должно быть установлено, что абсорбция представляет собой процесс, лимитирующий скорость увеличения концентрации вещества в биологической жидкости, и ограничения по действию вводимого вещества не связаны с увеличенным клиренсом.

Примечание 6 — Пределы, установленные на соответствующие объемы препарата, которые можно вводить животным внутрь, могут ограничивать уровни доз, достигаемых для относительно нетоксичных веществ, вводимых животным в виде растворов или суспензий.

4.5 Продолжительность оценки системной экспозиции в токсикологических исследованиях

В токсикологических исследованиях системную экспозицию следует оценивать на соответствующем количестве лабораторных животных и экспериментальных групп (примечание 7) для получения данных, достаточных для оценки риска.

Примечание 7 — Часто считают нецелесообразным проводить анализ проб, отбираемых у животных контрольных групп. Пробы могут быть отобраны и затем проанализированы, если будет ясно, что эти данные могут помочь в интерпретации токсикологических данных или при валидации аналитической методики.

Сопутствующие токсикокинетические данные могут быть получены или у всех, или у репрезентативной выборки лабораторных животных, использованных в основном исследовании или в специальных отдельных группах (см. раздел 2 и примечание 4). Как правило, пробы для получения токсикокинетических данных могут собираться у животных основного исследования, если используют крупных животных, но при использовании мелких животных (грызуны) могут потребоваться отдельные группы.

Количество животных, у которых отбирают пробы, должно быть минимально необходимым для получения адекватных токсикокинетических данных. При использовании в исследовании животных

обоих полов, как правило, системную экспозицию определяют у животных обоих полов, за исключением случаев, когда такая практика обоснованно признана нерациональной.

Получение токсикокинетических данных не обязательно требуется во всех исследованиях разной продолжительности, если режим дозирования значительно не изменяется (см. 5.3).

4.6 Мешающие факторы при интерпретации системной экспозиции

Несмотря на вышеприведенные рекомендации по оценке системной экспозиции и информативность этих данных для интерпретации результатов токсикологических исследований и сопоставления с действием у человека, следует отметить несколько общих проблем.

Видовые различия в связывании с белками, тканевой проходимостью, характеристиках рецепторов и метаболизме должны учитываться при анализе данных. Например, при исследовании веществ с высоким уровнем связывания с белками более приемлемым может быть использование концентраций свободного (несвязанного) вещества. Также мешающими оценке факторами могут быть фармакологическая активность метаболитов, токсикологические эффекты метаболитов и антигенность биотехнологических препаратов. Кроме того, следует помнить, что даже при относительно низких концентрациях вещества в плазме крови высокие уровни изучаемого вещества и/или его метаболитов могут обнаруживаться в отдельных органах или тканях.

4.7 Путь введения

Стратегия токсикокинетических исследований для использования альтернативных путей введения, например путем ингаляций, местного применения или парентерального введения, должна быть основана на фармакокинетических характеристиках вещества, вводимого предполагаемым путем.

Иногда бывают случаи, когда возникает необходимость использовать новый путь введения лекарственного препарата; например при начальной разработке препарат создавался для приема внутрь, а впоследствии было принято решение разрабатывать препарат для внутривенного введения. В таких случаях потребуется проведение оценки значимости изменения пути введения на параметры безопасности препарата.

Этот процесс может включать в себя сравнение системной экспозиции вещества и/или его метаболитов (AUC и C_{max}) у людей, полученных при существующем и предполагаемом путях введения. Если при новом пути введения наблюдается увеличение AUC и/или C_{max} или изменения пути метаболизма, возможно, потребуется пересмотр имеющихся токсикологических и кинетических данных, получаемых в исследованиях у животных. Если системная экспозиция при предлагаемом новом пути введения не является существенно выше или другой в сравнении с существующим путем введения, то тогда дополнительные доклинические токсикологические исследования могут быть посвящены исследованию местной токсичности.

4.8 Определение метаболитов

Основной целью токсикокинетических исследований является описание системной экспозиции вводимого вещества, достигаемого у лабораторных животных. Однако существуют случаи, когда измерение концентрации метаболитов в плазме или других биологических средах является особенно важным при проведении токсикокинетических исследований (примечание 8), если:

- исследуемое вещество является «пролекарством» и получаемый метаболит считается основным действующим веществом;
- вещество подвергается метаболизму с образованием одного и более фармакологически или токсикологически активных метаболитов, которые могут оказать значительное влияние на реакцию органов/тканей;
- вводимое вещество подвергается очень значительному метаболизму и определение в плазме или тканях концентраций основного метаболита представляется единственным возможным способом определения системной экспозиции после введения препарата животным в токсикологических исследованиях (примечание 9).

Примечание 8 — Измерение концентраций метаболитов может быть особенно критичным, если требуется документация действия на метаболиты у человека в проводимых доклинических токсикологических исследованиях, с целью демонстрации адекватного токсикологического исследования этих метаболитов.

Примечание 9 — Признано, что измерение метаболитов в рамках токсикокинетического исследования обеспечивает только оценку действия и не может описывать возможные реактивные промежуточные метаболиты.

Примечание 10 — Режимы дозирования включают дозы, составы, путь введения и частоту введения препарата животным.

4.9 Статистическая оценка данных

Данные позволяют провести репрезентативную оценку действия. Однако, учитывая вероятность большой межгрупповой и внутригрупповой вариабельности кинетических параметров и небольшое количество животных, используемых для получения токсикокинетических данных, как правило, высокий уровень прецизионности не требуется. Следует предусмотреть вычисление средних значений или медиан и уровня вариабельности, но в некоторых случаях индивидуальные данные по каждому животному могут быть более важны, чем обработанный статистический анализ группы.

При проведении преобразования данных (например, логарифмического), обоснование этого должно быть представлено.

4.10 Аналитические методики

Интеграция фармакокинетических исследований в токсикологические исследования предполагает предварительную разработку аналитических методик, которые следует постоянно анализировать в отношении выбранных аналитов и сред, по мере получения данных о метаболизме вещества и видовых различиях.

Аналитические методики, используемые в токсикокинетических исследованиях, должны обладать специфичностью в отношении определяемого вещества, а также соответствующей правильностью и прецизионностью. Предел количественного обнаружения должен быть достаточен для проведения измерений в диапазоне концентраций, ожидаемых при получении токсикокинетических данных.

Выбор аналита и сред (матриц), которые подлежат измерению (биологические жидкости или ткани), должен быть описан, и возможное мешающее действие эндогенных компонентов в каждом виде образцов (от каждого вида) должно быть изучено. Плазма, сыворотка или цельная кровь являются, как правило, основными средами, используемыми при токсикологических исследованиях.

Если лекарственное вещество представляет собой рацемат или другую смесь энантиомеров, должно быть сделано дополнительное обоснование выбора аналита (рацемат или энантиомеры).

Аналит и среда, измеряемые в доклинических исследованиях, в идеале должны быть такими же, как и в клинических исследованиях. Если в доклинических и клинических исследованиях используют различные аналитические методики, то они должны быть соответствующим образом провалидированы.

4.11 Отчетность

Необходимо представить подробный отчет о полученных токсикокинетических данных, содержащий также оценку результатов и их использование в интерпретации токсикологических данных.

Также отчет должен содержать описание аналитических методик или ссылку на него. Также должно быть приведено обоснование выбора анализируемого аналита и среды (см. 4.8. и 4.10).

Размещение отчета внутри регистрационного досье будет зависеть от специфичности данных для какого-либо токсикологического исследования или их дополнительного статуса для всех токсикологических исследований.

5 Особенности токсикокинетических исследований при различных видах токсикологических исследований

5.1 Введение

На основании вышеизложенных принципов токсикокинетических исследований имеются определенные особенности их проведения при различных видах токсикологических исследований. Частота мониторинга действия и профиля может быть увеличена или сокращена при необходимости.

Может потребоваться отбор проб только от определенных отдельных животных, если это может помочь в интерпретации токсикологических эффектов, наблюдавшихся у этих животных.

5.2 Токсикологические исследования при однократном введении препарата

Эти исследования часто проводят на очень ранних стадиях разработки лекарственного препарата до того, как была разработана биоаналитическая методика, и, следовательно, токсикокинетический мониторинг в этих исследованиях, как правило, невозможен. Образцы плазмы можно отбирать в таких

исследованиях и хранить для последующих анализов, если необходимо; в этом случае потребуются приемлемые данные по стабильности аналита в сохраненных образцах.

С другой стороны, возможно проведение дополнительных токсикокинетических исследований после завершения исследования при однократном введении препарата с целью получения ответов на определенные вопросы, возникшие при анализе результатов исследования.

Результаты из кинетических исследований с однократным введением препарата могут помочь в выборе состава препарата и в прогнозировании скорости и длительности действия в промежутках между введениями препарата. Также они могут быть информативны при выборе соответствующих доз для последующих исследований.

5.3 Токсикологические исследования с многократным введением препарата

Выбор режима дозирования и видов лабораторных животных следует проводить во всех возможных случаях с учетом фармакодинамических и фармакокинетических принципов. Это требование может быть невыполнимо для самых первых исследований, когда ни данные по животным, ни данные фармакокинетики у людей еще не получены.

Токсикокинетические исследования следует соответствующим образом включать в план исследований. Они могут включать построение профиля системной экспозиции и мониторинг (см. раздел 2) при приемлемом уровне доз в начале и ближе к концу периода введения препарата при первом исследовании с многократным введением препарата (примечание 11). Процедура, устанавливаемая для более поздних исследований, будет зависеть от результатов первого исследования и от любых изменений в предлагаемом режиме дозирования. Мониторинг или построение профиля может быть расширенным, сокращенным или модифицированным для определенных веществ, если при интерпретации более ранних исследований возникли проблемы.

Примечание 11 — Продолжительность первого исследования с повторным введением дозы, включающего получение токсикокинетических данных, у всех видов животных составляет, как правило, 14 дней или больше.

5.4 Генотоксические исследования

При отрицательных результатах генотоксических исследований *in vivo* следует продемонстрировать системную экспозицию на использованных видах животных или получить охарактеризованное действие в тканях — индикаторах токсичности.

5.5 Исследования онкогенности

5.5.1 Общие исследования или исследования в диапазоне доз

Соответствующий мониторинг в этих исследованиях следует проводить с целью получения токсикокинетических данных, которые могут помочь в планировании основных исследований (5.5.2). Особое внимание следует уделять видам и линиям, которые не были включены в ранние токсикологические исследования, и путям или методам введения, которые использовались впервые.

Особое внимание следует обратить на получение токсикокинетических данных, когда введение препарата проводят вместе с кормом (примечание 12).

Примечание 12 — Дополнительные исследования могут потребоваться с целью сравнения действия при введении вещества в составе пищи или через желудочный зонд или другими путями введения, отличающимися от путей, предполагаемых в медицинской практике.

Токсикокинетические данные могут помочь в выборе доз на основе информации о клинической системной экспозиции и в случаях с нелинейной кинетикой (см. примечание 2), которые могут затруднять интерпретацию данных исследования.

В принципе, идеальный план исследования будет обеспечивать получение при использовании выбранных доз для оценки онкогенности диапазона значений системной экспозиции, которые многократно превышают максимум терапевтического действия у человека. Однако признается, что этот идеализированный выбор доз может быть осложнен неустранимыми проблемами, обусловленными видами лабораторных животных. Таким образом, основный принцип, устанавливаемый настоящим руководством, — это необходимость определить системную экспозицию исходного вещества и/или его метаболитов при приемлемых дозах и на различных стадиях оценки онкогенности таким образом, чтобы результаты исследования могли быть рассмотрены с позиций перспективы сравнительного действия на животной модели и у человека.

Наивысшая доза, определенная по знанию вероятной системной экспозиции у лабораторных животных и человека, может быть приемлемым критерием при тестировании возможного канцерогенного действия.

5.5.2 Основные исследования

Выбор режима дозирования, видов и линий лабораторных животных должен, исходя из целесообразности, основываться на имеющихся фармакокинетических и токсикокинетических данных. На практике большинство этих исследований проводят на мышах и крысах.

Как указано во введении к настоящему разделу, рекомендуется обеспечить (путем мониторинга) соответствие действия, получаемого в основном исследовании, профилям кинетики в отдельных или специальных исследованиях по определению диапазона доз. Такой мониторинг будет приемлем на нескольких временных стадиях исследования, но не считается необходимым его проведение после 6 мес исследования.

5.6 Исследования репродуктивной токсичности

5.6.1 Введение

Предпочтительно иметь некоторые данные о фармакокинетике препарата до начала исследований репродуктивной токсичности, так как они могут помочь в обосновании выбора вида животных, плана исследования и режимов дозирования. На этой стадии не требуется специальных углубленных данных или данных, полученных при беременности или в период лактации. На этапе анализа результатов исследования репродуктивной токсичности более детальная информация о фармакокинетике в период беременности или лактации может быть необходима в зависимости от полученных данных.

Ограничения по действию при исследованиях репродуктивной токсичности обычно определяются фертильной токсичностью. Таким образом, хотя токсикокинетический мониторинг при оценке репродуктивной токсичности может быть информативным в некоторых случаях, особенно при исследовании веществ с низкой токсичностью, такие данные обычно не требуются при исследовании большинства веществ.

В случаях, когда достижение адекватной системной токсичности может быть проблемой вследствие отсутствия фармакологического или токсического эффектов, токсикокинетические принципы обычно применяют для определения воздействия, оказываемого дозой препарата на различных стадиях репродуктивного процесса.

Для сбора токсикокинетических данных могут быть использованы отдельные подгруппы самок.

5.6.2 Исследования фертильной токсичности

Применяют общие принципы, используемые для токсикологических исследований с многократным введением дозы (5.3). Необходимость мониторинга этих исследований будет зависеть от режима дозирования и уже имеющейся информации по ранее проведенным исследованиям у отдельных видов животных.

5.6.3 Исследования при беременности и лактации

Режим дозирования в течение периода воздействия должен быть выбран с учетом токсикологических данных и фармакокинетических и токсикокинетических принципов.

Должна быть учтена возможность того, что кинетика при беременности может быть отличной от данных у небеременных самок.

Токсикокинетические данные могут включать оценку воздействия на матку, эмбрионы, плод и новорожденных в установленные периоды (примечание 13). Может быть изучена секреция с молоком для определения ее роли в действии на новорожденных. В некоторых ситуациях могут потребоваться дополнительные исследования для изучения плацентарного переноса вещества эмбриону/плоду и секреции с молоком.

Примечание 13 — Следует отметить, что, хотя важность рассмотрения плацентарного переноса веществ, поступающих эмбриону/плоду, не вызывает сомнения, наиболее часто оценивают на практике в отдельных исследованиях действие на плод и описывают как «плацентарный перенос».

Следует обратить внимание на интерпретацию данных оценки репродуктивной токсичности, при которых плацентарный перенос вещества не может быть продемонстрирован.

6 Фармакокинетические исследования распределения вещества в тканях при повторном введении

6.1 Случаи, когда исследование распределения в тканях при повторном введении вещества следует провести:

1) если распределение в тканях при однократном введении предполагает значительное превышение истинного периода полувыведения испытуемого вещества (и/или метаболитов) в органах или тканях в сравнении с истинным периодом полувыведения вещества в плазме крови, а также если он более чем в два раза превышает интервал введения вещества в токсикологических исследованиях, то исследование распределения в тканях при повторном введении может быть необходимо;

2) если уровень «плато» вещества/метаболита в кровеносной системе, определенный в фармакокинетических или токсикокинетических исследованиях при повторном введении, значительно превышает прогнозируемые данные, вычисленные по результатам кинетических исследований при однократном введении, тогда исследование распределения в тканях при повторном введении может быть необходимо;

3) в случаях, когда наблюдаются гистопатологические изменения, критические для оценки безопасности исследуемых веществ, и которые не были прогнозируемыми по данным коротких токсикологических исследований, исследований распределения вещества в тканях при однократном введении и фармакологических исследований, данные исследования распределения вещества в тканях при повторном введении могут помочь в интерпретации этих данных. Исследования должны быть сфокусированы на органах или тканях, которые подверглись повреждениям;

4) при разработке фармацевтических препаратов для специфической доставки к месту органа-мишени исследование распределения в тканях при повторном введении вещества может быть необходимо.

6.2 План и проведение исследований распределения в тканях при повторном введении

Цели данных исследований могут быть достигнуты при помощи радиоактивных веществ или альтернативных методов, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью.

Уровень доз и виды лабораторных животных следует выбирать с учетом проблемы, обусловившей принятие решения о проведении исследования распределения в тканях при повторном введении.

Данные ранее проведенных фармакокинетических и токсикокинетических исследований должны быть использованы при выборе продолжительности введения доз при исследованиях распределения в тканях при повторном введении. Одна неделя введения обычно считается минимальным приемлемым периодом. Более длительный период используют в случаях, когда концентрация вещества и/или его метаболитов в крови/плазме не достигает «плато». Как правило, период введения более 3 недель считается нецелесообразным.

Следует рассмотреть измерение неизмененного вещества и/или его метаболитов в органах и тканях, в которых наблюдается их интенсивное накопление, или если данное измерение считается необходимым для прояснения механизмов органной токсичности.

6.3 Заключение

Исследования распределения в тканях при повторном введении являются важным компонентом программы доклинического кинетического исследования. Для большинства веществ, как правило, исследование распределения в тканях при однократном введении с достаточной чувствительностью и специфичностью будет обеспечивать проведение адекватной оценки распределения в тканях и выявления потенциала по аккумуляции исследуемых веществ. Следовательно, исследование распределения в тканях при повторном введении может быть необходимо, только если достаточные данные не могут быть получены из других исследований. Исследования с многократным введением могут потребоваться в определенных случаях, на основании данных однократных исследований, токсикологических и токсикокинетических исследований. Эти исследования могут потребоваться для веществ с истинным длинным периодом полувыведения, неполным выведением или неожиданными органными токсическими эффектами. План и продолжительность исследований распределения в тканях при повторном введении должны определяться индивидуально для каждого случая.

Библиография

[1] Code S1C Carcinogenicity: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals
[2] Code S5A Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products

УДК 615.038:615.012/.014:615.2:006.354

ОКС 11.120
19.020

Ключевые слова: лекарственные средства, доклинические исследования, токсикологические исследования, фармакокинетические исследования, исследования безопасности, клинические исследования, государственная регистрация

Редактор *Г.Н. Симонова*
Технические редакторы *В.Н. Прусакова, И.Е. Черепкова*
Корректор *Е.М. Поляченко*
Компьютерная верстка *Г.В. Струковой*

Сдано в набор 15.10.2019. Подписано в печать 30.10.2019. Формат 60 × 84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 1,86. Уч.-изд. л. 1,60.

Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

ИД «Юриспруденция», 115419, Москва, ул. Орджоникидзе, 11.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

Создано в единичном исполнении во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ»
для комплектования Федерального информационного фонда стандартов,
117418 Москва, Нахимовский пр-т, д. 31, к. 2.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru