ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО

ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р 57146— 2016

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ

**(ICH S1A:1995, Guideline on need for carcinogenicity of pharmaceuticals, MOD)
(S1B:1997, Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals, MOD)
(S1C(R2):2008, Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals, MOD)**

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2016

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

1 ПОДГОТОВЛЕН Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования Первым московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Первым МГМУ имени И.М. Сеченова) на основе собственного перевода на русский язык англоязычной версии документов, указанных 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 от 11 октября 2016 г. № 1369-ст

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

ICH S1A:1995 «Руководство о необходимости исследования канцерогенности фармацевтических препаратов» (ICH S1A:1995 «Guideline on need for carcinogenicity of pharmaceuticals», IDT)

S1B:1997 «Оценка канцерогенности лекарственных средств» (S1B:1997 «Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals», IDT)

S1C(R2):2008 «Выбор доз при проведении исследований канцерогенности лекарственных средств» (S1C(R2):2008 «Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals», IDT)

Объединение указанных документов в настоящем стандарте обусловлено небольшим объемом указанных международных документов и удобством пользования объединенным стандартом.

Наименование настоящего стандарта изменено относительно наименования международных документов для увязки с наименованиями, принятыми в существующем комплексе национальных стандартов Российской Федерации

5 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

*Правила применения настоящего стандарта установлены в ГОСТ Р 1.0—2012 (раздел 8). 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 национального органа Российской Федерации по стандартизации в сети Интернет (*gost.e-ecolog.ru

© Стандартинформ, 2016

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 Факторы, учитываемые при принятии решения о необходимости проведения исследований канцерогенности 1
2.1 Длительность терапии и экспозиция 1
2.2 Возможные предпосылки для наличия канцерогенного потенциала 2
2.3 Генотоксичность 2
2.4 Показания к медицинскому применению и популяция пациентов 2
2.5 Путь введения 3
2.6 Величина системной экспозиции 3
2.7 Эндогенные пептиды и белковые вещества или их аналоги 3
2.8 Необходимость дополнительных исследований 3
3 Подходы для оценки канцерогенного потенциала лекарственных средств 4
3.1 Экспериментальные подходы для определения канцерогенного потенциала 4
3.2 Механистические исследования 5
3.3 Общие подходы к выбору видов лабораторных животных для длительных исследований канцерогенности 6
3.4 Оценка канцерогенного потенциала 7
4 Выбор доз при проведении исследований канцерогенности лекарственных средств 7
4.1 Общие положения, учитываемые при проведении исследований с целью определения диапазона переносимых доз 8
4.2 Токсикологические конечные точки при выборе высокой дозы 8
4.3 Фармакокинетические конечные точки при выборе высокой дозы 9
4.4 Критерии сравнения AUC у животных и человека при выборе высокой дозы 10
4.5 Насыщение всасывания при выборе высокой дозы 11
4.6 Фармакодинамические конечные точки при выборе высокой дозы 11
4.7 Максимально приемлемая доза 11
4.8 Предельная доза 11
4.9 Дополнительные конечные точки при выборе высокой дозы 12
4.10 Выбор средних и низких доз в исследованиях канцерогенности 12
4.11 Заключение 12
Библиография 14

Введение

Целью исследований канцерогенности является выявление потенциального канцерогенного действия исследуемого вещества у лабораторных животных и оценка возможного риска для человека. Любые факты, свидетельствующие о вероятности наличия такого эффекта, полученные в ходе лабораторных исследований, токсикологических исследований у животных и клиническом применении, могут обуславливать необходимость проведения исследований канцерогенности. Обязательная оценка канцерогенного действия у лабораторных животных была введена для лекарственных препаратов, которые предполагалось назначать пациентам для регуляторного приема в течение достаточного длительного периода жизни. Дизайн и интерпретации результатов таких исследований отстали от существующих современных технологий по оценке системной экспозиции. Эти исследования также не соответствуют современному пониманию роли негенотоксичных агентов в онкогенезе. В настоящее время результаты исследований генотоксичности, токсикокинетики и механистических исследований используются для доклинической оценки безопасности лекарственных средств на стандартной основе. Эти дополнительные данные важны не только для принятия решения о необходимости проведения исследований канцерогенности вещества, но и для интерпретации результатов в отношении безопасности применения у человека. Поскольку исследования канцерогенности занимают длительное время и требуют существенных ресурсов, их следует проводить, только если предполагаемая экспозиция у человека требует получения информации из длительных, в течение жизни лабораторных животных, исследований для оценки канцерогенного потенциала исследуемого вещества.

Настоящий стандарт определяет условия, в которых должны проводить исследования канцерогенности, чтобы исключить необоснованное использование лабораторных животных и гармонизировать регуляторные подходы с общепринятой мировой практикой.

Стратегию оценки канцерогенного потенциала лекарственных средств разрабатывают только после получения определенных объемов информации, в том числе результатов исследования генотоксичности, предполагаемой популяции пациентов, режима дозирования при медицинском применении, фармакодинамики у животных и у человека (селективности, режим дозирования) и результатов токсикологических исследований с многократным введением исследуемого вещества. Настоящий стандарт описывает подходы для планирования и оценки полученных результатов исследований канцерогенности.

Важным элементом планирования таких исследований является выбор доз исследуемого лекарственного средства.

Традиционным способом выбора максимальной дозы в рамках исследований канцерогенности химических веществ была максимально переносимая доза (МПД) вещества. МПД обычно выбирают на основании результатов исследований токсичности продолжительностью три месяца. В Европе и в Японии выбор дозы основан на конечных точках или многократном увеличении максимально рекомендованной суточной дозы для человека (>100х в мг/кг). Однако в Соединенных Штатах Америки в качестве единственно верного варианта был принят выбор дозы на основании МПД. В отношении лекарственных средств с низким потенциалом токсичности использование МПД может привести к введению очень высоких доз в исследованиях канцерогенности, зачастую многократно превышающих клиническую дозу. Такой подход не обеспечивал адекватного отражения риска для человека в связи с существенным нарушением лекарственного средства физиологии лабораторных животных; полученные результаты могут не отражать воздействия на человека.

Настоящий стандарт направлен на международную гармонизацию требований по выбору высокой дозы для исследований лекарственных средств и установлению обоснований для выбора высокой дозы.

Диапазон химических и фармакологических характеристик соединений, разрабатываемых в качестве лекарственных средств, а также различные механизмы канцерогенеза требуют гибкого подхода к выбору дозы. В данном стандарте описано несколько подходов к выбору дозы, способных обеспечить более рациональный подход к выбору доз лекарственных средств в целях проведения исследований канцерогенности, включая: 1) конечные точки, основанные на токсичности, 2) фармакокинетические конечные точки, 3) насыщение поглощения, 4) фармакодинамические конечные точки, 5) максимально допустимую дозу, 6) предельную дозу и 7) дополнительные конечные точки.

Настоящий стандарт идентичен Руководствам ICH S1A-1C по изучению стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (ICH S1 Guideline on the need for carcinogenicity studies, ICH S1B Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals, ICH S1C Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals) Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации лекарственных средств для медицинского применения (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH[1)]

1) С 25 октября 2015 года переименован в Международный Совет по гармонизации (Council for Harmonisation ICH).

НАЦИОНАЛЬНЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Изучение канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ

Medicines for medical application. Study for carcinogenicity of pharmaceuticals and excipients

Дата введения — 2017—05—01

1 Область применения

Настоящий стандарт определяет основные ситуации, при которых проведение исследований канцерогенности обязательно; описывает подходы для планирования и оценки полученных результатов.

Рекомендации по оценке канцерогенности биотехнологических лекарственных средств приведены в [5].

2 Факторы, учитываемые при принятии решения о необходимости проведения исследований канцерогенности

К основным критериям, рассматриваемым при принятии решения о проведении исследования канцерогенности, относят длительности приема лекарственного препарата пациентом и любые возможные причины для прогноза потенциальной канцерогенности, исходя из данных, полученных в других исследованиях. Также рекомендуется учитывать такие факторы, как популяция пациентов, для которых планируются: применение препарата; предварительная оценка канцерогенного потенциала; величина системной экспозиции; похожесть (непохожесть) с эндогенными веществами; особенности дизайна исследования или время проведения исследования относительно клинической разработки.

2.1 Длительность терапии и экспозиция

Исследования канцерогенности должны проводить для всех лекарственных средств, терапия которыми будет превышать шесть месяцев (см. примечание 1).

Примечание 1 — Предполагается, что большинство лекарственных препаратов, назначаемых для терапии продолжительностью три месяца, также с высокой долей вероятности будут применять в течение шести месяцев. При опросе целого ряда исследовательских фармацевтических и регуляторных групп не было выявлено случаев, при которых лекарственные препараты применялись исключительно только на протяжении трех месяцев.

Определенные классы лекарственных средств могут не применять постоянно в течение не менее шести месяцев, однако могут назначать повторно через определенные промежутки времени. Сложно определить и обосновать с научной точки зрения продолжительность лекарственной терапии при частом применении препарата, при которой может проявиться канцерогенный потенциал, особенно при периодическом применении. Для лекарственных препаратов, применяемых часто и периодически для терапии хронических заболеваний или рецидивирующих состояний, как правило, требуется проведение исследований канцерогенности. Примером таких заболеваний являются аллергические риниты, депрессия и тревожные состояния. Также исследования канцерогенности могут потребоваться для определенных лекарственных форм с системами доставки, которые могут приводить к удлинению

Издание официальное

экспозиции. Для лекарственных препаратов, принимаемых нерегулярно или с короткой экспозицией (например, анестетики и диагностические радиофармацевтические препараты), проведения исследований канцерогенности не требуется, за исключением тех случаев, когда существуют предпосылки для ее наличия.

2.2 Возможные предпосылки для наличия канцерогенного потенциала

Проведение исследований канцерогенности может быть рекомендовано для некоторых лекарственных средств, если имеются определенные предпосылки для наличия у них канцерогенного потенциала. Критерии для определения этих случаев следует тщательно изучить, так как это наиболее важные основания для проведения исследований канцерогенности у большинства категорий лекарственных средств. К факторам, требующим оценки, относятся:

1) ранее полученные данные о наличии канцерогенного потенциала в отношении человека у продуктов этого класса;

2) взаимосвязи структуры и эффектов, предполагающие риск канцерогенного действия;

3) выявление преднеопластических нарушений в токсикологических исследованиях с многократным введением лекарственного средства;

4) длительное удержание в тканях исходного вещества или метаболита(ов), приводящее к местным тканевым реакциям или другим патофизиологическим реакциям.

2.3 Генотоксичность

Генотоксичные вещества, при отсутствии других данных, априори считаются трансвидовыми канцерогенами, оказывающими негативное действие на человека. Такие вещества можно не изучать в длительных исследованиях канцерогенности. Однако, если такое лекарственное средство предназначено для постоянного медицинского применения, может потребоваться проведение длительного токсикологического исследования (длительностью до одного года) с целью выявления раннего туморогенного эффекта.

При оценке генотоксичного потенциала вещества следует учитывать совокупность полученных данных и научную значимость, ограничения тестов *in vivo* и *in vitro*. Для снижения вероятности получения ложных отрицательных результатов для веществ, обладающих генотоксичным эффектом, разработан набор стандартов тестов *in vivo* и *in vitro.* Единичный положительный результат в любом из испытаний на генотоксичность не обязательно означает наличие у вещества генотоксичного эффекта в отношении человека [1].

2.4 Показания к медицинскому применению и популяция пациентов

Требующиеся исследования канцерогенности обычно должны быть проведены до подачи заявления на государственную регистрацию лекарственного препарата. Однако завершение исследований канцерогенности у грызунов до начала широкомасштабных клинических исследований не требуется, за исключением особых случаев, обусловленных популяцией пациентов, выбранных для планируемых клинических исследований.

Для лекарственных препаратов, предназначенных для терапии определенных жизненно угрожающих заболеваний, не требуется завершение исследования канцерогенности до государственной регистрации, хотя эти исследования должны быть проведены в пострегистрационный период. Такой подход обеспечивает быструю доступность лекарственных препаратов для жизненно угрожающих заболеваний или заболеваний, приводящих к стойкой инвалидности, особенно в случаях отсутствия эффективного альтернативного лечения.

В тех случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни у определенной популяции пациентов короткая (например, менее двух-трех лет), длительные исследования канцерогенности могут не требоваться. Например, онколитические лекарственные средства, предназначенные для терапии системных заболеваний поздних стадий, обычно не исследуют на наличие канцерогенного потенциала. В тех ситуациях, когда лекарственные препараты эффективны при терапии онкологических заболеваний и продолжительность жизни пациентов значительно увеличивается, могут возникнуть основания для вероятности развития вторичного онкологического заболевания. Если такие лекарственных средства предназначены для адъювантной терапии у пациентов без опухоли или для длительной терапии не по онкологическим заболеваниям, исследование канцерогенности, как правило, требуется.

2.5 Путь введения

Путь введения лекарственного средства животным должен совпадать с путем введения при предполагаемом медицинском применении, если возможно (см. раздел 4). Если подобный метаболизм и системная экспозиция могут быть продемонстрированы при разных путях введения, исследования канцерогенности следует проводить при одном пути введения, обеспечивая адекватную экспозицию соответствующих органов испытываемым веществом, как при медицинском применении (например, легкие для ингаляционных препаратов). Подтверждение достижения адекватной экспозиции может быть получено из фармакокинетических данных [4].

2.6 Величина системной экспозиции

Для лекарственных препаратов, применяемых местно (например, препараты для наружного применения или при офтальмологическом пути введения), может потребоваться проведение исследования канцерогенности. Для лекарственных средств с низкой системной экспозицией при местном применении у человека исследования канцерогенного эффекта на внутренние органы с использованием перорального пути введения может не потребоваться. В тех случаях, когда есть основания предполагать наличие у вещества фотоканцерогенного потенциала, может потребоваться проведение исследований канцерогенности с использованием наружного пути введения (накожного): как правило, такое исследование проводится на мышах. Для лекарственных средств, вводимых глазным путем, исследования канцерогенности не проводят, за исключением тех случаев, когда имеются основания для этого или достигается высокая системная экспозиция.

Для различных солей, кислот или основания одной и той же фармакологически активной части молекулы, при наличии ранее полученных данных исследований канцерогенности должны быть представлены доказательства отсутствия значительных изменений фармакокинетики, фармакодинамики и токсикологии. В случае выявления изменений экспозиции и соответственно токсичности вещества могут быть проведены дополнительные объединяющие исследования с целью определения необходимости проведения дополнительных исследований канцерогенности. Для эфиров и сложных дериватов такие же данные могут иметь значение при оценке необходимости дополнительных исследований канцерогенности, и это, как правило, решается индивидуально в каждом отдельном случае.

2.7 Эндогенные пептиды и белковые вещества или их аналоги

Эндогенные пептиды или белки и их аналоги, получаемые методом химического синтеза, путем экстракции/очистки из тканей животных или человека или биотехнологическими методами, например методом рекомбинантной ДНК, могут потребовать особого подхода.

Как правило, исследования канцерогенности не требуются для эндогенных веществ, применяемых исключительно для заместительной терапии (то есть на физиологическом уровне), в частности при наличии ранее полученного клинического опыта с подобными лекарственными средствами (например, инсулины животного происхождения, гипофизарный гормон роста и кальцитонин).

Хотя и это не всегда требуется, необходимость проведения длительных исследований канцерогенности у грызунов должна быть рассмотрена для других биотехнологических препаратов, указанных выше, в зависимости от длительности терапии, показаний к применению или популяции пациентов (при условии, что образование нейтрализующих антител при многократном введении происходит не в количествах, способных исказить результаты). Проведение исследований канцерогенности может быть необходимо при следующих условиях: (1) для лекарственных средств, демонстрирующих значительную разницу биологических эффектов в сравнении с эндогенными аналогами; (2) для лекарственных средств, в которых модификации привели к значительным изменениям структуры в сравнении с эндогенными аналогами; (3) для лекарственных средств, вызывающих у человека значительное увеличение концентрации по сравнению с существующей локальной или системной концентрацией (то есть достижение фармакологического уровня концентрации).

2.8 Необходимость дополнительных исследований

Релевантность результатов, полученных в исследованиях канцерогенности у животных, в отношении безопасности для человека часто вызывает споры. Дополнительные исследования могут потребоваться для изучения механизма действия, что может помочь в подтверждении наличия или отсутствия канцерогенного потенциала для человека. Количественные исследования информативны для оценки релевантности полученных данных о неопластических изменениях у животных в отношении человека.

3 Подходы для оценки канцерогенного потенциала лекарственных средств

Стратегия оценки канцерогенного потенциала лекарственных средств разрабатывается только после получения определенных объемов информации, в том числе результатов исследования генотоксичности [1], [2], предполагаемой популяции пациентов, режима дозирования при медицинском применении (руководство ICH S1A – см. раздел 2), фармакодинамики у животных и у человека (селективности, режим дозирования) (руководство ICH S1C – см. раздел 4) и результатов токсикологических исследований с многократным введением исследуемого вещества. Токсикологические исследования с многократным введением у животных любого вида (включая негрызунов) могут свидетельствовать о наличии у исследуемого вещества иммуносупрессорных эффектов, гормональной активности или других эффектов, рассматриваемых как риск для человека; такие данные должны учитываться при дизайне любых последующих исследований для оценки канцерогенного потенциала (см. примечание 2).

Примечание 2 — Данные количественного определения *in vitro*, такие как определение трансформации клеток, могут быть информативными на стадии выбора вещества.

3.1 Экспериментальные подходы для определения канцерогенного потенциала

При выборе подхода к оценке канцерогенного потенциала лекарственного средства следует обеспечить гибкость принимаемых решений и обоснованность исследований, принимая во внимание данные, указанные выше. Учитывая сложность процесса онкогенеза, ни один экспериментальный подход не может обеспечить четкое прогнозирование канцерогенного потенциала у всех лекарственных средств для медицинского применения.

Основные принципы

Принципиальная схема исследования включает одно длительное исследование канцерогенности у грызунов, и дополнительное исследование из типа исследований, указанных в 3.1.2, которое дополняет длительное исследование и предоставляет дополнительную информацию, которую не всегда получают при длительном исследовании.

3.1.1 Выбор видов лабораторных животных для длительного исследования канцерогенности

Выбор видов лабораторных животных для проведения исследования осуществляют с учетом следующих факторов:

a) фармакологические эффекты вещества;

b) токсикологические эффекты при многократном введении;

c) метаболизм (см. раздел 2, а также руководство [3]);

d) токсикокинетические данные (см. раздел 2, а также руководства [3], [4]);

e) путь введения (например, менее распространенные пути введения, как трансдермальный и ингаляционный).

При отсутствии четких доказательств в пользу одного вида животных рекомендуется в качестве лабораторных животных выбирать крыс. Данный выбор основан на ряде фактов, описанных в 3.3.

3.1.2 Дополнительные исследования канцерогенности

Дополнительные исследования могут быть или типа (a) или типа (b) (см. примечание 3).

(a) Короткое или средней продолжительности исследование *in vivo* у грызунов.

Вероятные информативные данные получают при использовании моделей *in vivo*, позволяющих более глубоко исследовать конечные точки канцерогенности. В качестве моделей могут использовать модели инициации-активации у грызунов либо модели канцерогенеза у трансгенных или неонатальных грызунов (см. примечание 4).

(b) длительное исследование канцерогенности у второго вида грызунов также считается приемлемым (см. 3.1.2).

Примечание 3 — Если данные краткосрочных или длительных исследований канцерогенности, данные генотоксических исследований и другие данные показывают, что исследуемое лекарственное средство однозначно обладает канцерогенным потенциалом в отношении человека, второе исследование канцерогенности, как правило, не будет информативным.

Примечание 4 — В настоящее время рассматриваются возможности нескольких экспериментальных методов в оценке канцерогенного потенциала. Как правило, методы должны основываться на механизмах канцерогенеза, которые, по мнению разработчиков, релевантны в отношении человека и применимы для оценки рисков для человека. Такие исследования должны дополнять длительные исследования канцерогенности и обеспечивать получение дополнительной информации, которая не может быть получена при длительном исследовании.

Также должно быть обосновано количество животных, используемых в исследовании, стоимость и другие экономические факторы процесса оценки канцерогенности. Представленный ниже перечень некоторых подходов, отвечающих указанным критериям, будет пересматриваться по мере получения новой информации.

(a) Модель инициации-развития у грызунов. Одна модель инициации-развития для выявления гепатокарциногенеза (и модификаторов гепатокарциногенеза) используется как исходная, после нескольких недель введения животным исследуемого вещества. Другая модель мультиорганного канцерогенеза использует до пяти инициаторов, после введения исследуемого вещества в течение нескольких месяцев.

(b) Несколько протоколов на трансгенных мышах включают p53+/- дефицитную модель, модель Tg.AC, модель TgHras2, дефицитную модель XPA и др.

(c) Модель неонатального онкогенеза у грызунов.

3.1.3 Подходы к выбору коротких или средней продолжительности исследований канцерогенного потенциала

Основное внимание следует уделять выбору метода исследования, который может обеспечить получение информативных данных для «общего объема доказательств» при оценке канцерогенного потенциала. Обоснование подхода должно быть задокументировано и основано на имеющейся на момент выбора метода информации о лекарственном средстве, в частности фармакодинамике и экспозиции, сопоставимой с достигаемой у человека, или другой информации, которая может быть принята во внимание. Это обоснование должно содержать научную дискуссию о сильных и слабых сторонах выбранного метода (см. примечание 5).

Примечание 5 — Существует достаточное количество подходов к проведению дополнительных исследований канцерогенности *in vivo*, в целом отвечающих критериям, указанным в примечании 4, однако не все они могут быть одинаково подходящими для проведения исследования определенного лекарственного вещества. Далее приведены примеры факторов, которые следует оценить и указать в обосновании выбора метода исследования:

1 Возможность выбранной модели обеспечить получение новой информации, которую не ожидается получить в длительных исследованиях канцерогенности, и ее информативность в отношении выявления вреда и/или оценки рисков.

2 Способность полученных данных при этой модели обеспечить изучение вопросов, связанных с процессом канцерогенеза, возникших при оценке имеющихся данных о лекарственном средстве или веществ с подобной структурой и/или механизмом действия. Эти вопросы могут касаться генотоксичных и митогенных эффектов, эффектов, медиируемых рецептором, эффектов усиления канцерогенеза и др.

3 Влияние метаболизма лекарственного средства, определенное у вида лабораторных животных, на оценку канцерогенного риска для человека.

4 Адекватность достигаемой системной или местной экспозиции в отношении экспозиции у человека.

5 Достаточная изученность выбранной модели для предполагаемого использования. Предварительно, до использования любого нового метода *in vivo* для оценки канцерогенного потенциала лекарственных средств для медицинского применения, способность модели по обеспечению информативными данными должна быть оценена. Проводится достаточно большое количество экспериментальных исследований по оценке новых краткосрочных или среднесрочных методов для оценки канцерогенного потенциала. В частности, для проверки используются определенные лекарственные средства с установленным потенциалом и изученным механизмом канцерогенеза у грызунов, а также предполагаемые неканцерогены для человека.

3.2 Механистические исследования

Механистические исследования часто информативны для интерпретации данных о найденных неопластических нарушениях и могут обеспечить данными о их релевантности в отношении риска для человека. Необходимость их проведения и/или план исследования будет определена на основании определенных характеристик лекарственного средства и/или особых результатов исследования канцерогенности. Дозозависимость и взаимосвязь с условиями исследования канцерогенности должны быть оценены в этих исследованиях. Информативными могут быть следующие исследования.

3.2.1 Изменения клеток

Для выявления изменений на клеточном уровне соответствующие ткани могут быть оценены с использованием морфологических, гистохимических или функциональных критериев. В зависимости от ситуации могут изучаться такие изменения, как дозо-зависимая взаимосвязь с апоптозом, пролиферация клеток, изменения межклеточной сигнальной системы или фокусные очаги измененных клеток печени.

3.2.2 Биохимические показатели

В зависимости от предполагаемого механизма канцерогенного действия, при исследовании могут оценивать следующие биохимические показатели:

- уровень гормонов плазмы крови, например Т3/Т4, TSH, пролактин;
- факторы роста;
- связывание с белками, например, альфа2μ-глобулин;
- ферментативная активность тканей и др.

В некоторых случаях может быть проведена проверка гипотезы, например, гормонального дисбаланса, который в другом исследовании был, по крайней мере частично, компенсирован.

3.2.3 Критерии для проведения дополнительных генотоксичных исследований (см. руководства [3], [4])

Дополнительные генотоксические исследования на приемлемых моделях могут быть проведены для изучения веществ, которые давали негативные результаты при стандартном наборе тестов, но оказывали эффект в исследовании канцерогенности без ясных данных об эпигеническом механизме. Дополнительное исследование может включать модифицированные условия для метаболической активации в тестах *in vitro* или включать оценку генотоксического повреждения в органах-мишенях в отношении онкогенеза в тестах *in vivo* (например, тесты повреждения и репарации ДНК, постметка 32Р, индукция мутаций у трансгенных животных).

3.2.4 Измененные протоколы исследований

Изменение протоколов исследований может помочь для выяснения механизма онкогенного действия исследуемого вещества. Такие протоколы могут включать группы животных, в которых исследуются, например, последствия прерванного приема препарата или обратимость клеточных изменений после окончания терапии.

3.3 Общие подходы к выбору видов лабораторных животных для длительных исследований канцерогенности

На настоящий момент крысы, как правило, являются наиболее приемлемым видом лабораторных животных для длительных исследований канцерогенности.

3.3.1 Данные обзоров исследований лекарственных средств

В шести обзорах были проанализированы данные о генотоксичности, частоте развития опухолей, виде лабораторных животных, пути введения и режиме дозирования, фармакологической либо терапевтической активности, статусе разработки и регистрации лекарственного средства и, при наличии, причине прекращения процесса разработки. Имевшие место значительные пересечения данных не влияли на получение достоверных заключений.

Основные общие выводы анализа указанных данных включают следующее:

a) Несмотря на наличие очень небольшого количества случаев, в которых опухоли, обнаруженные у мышей, были единственной причиной регуляторных действий в отношении лекарственного средства, данные, полученные в исследованиях на этом виде лабораторных животных, могут оказывать влияние на решение, основанное на всей совокупности данных, и выявить лекарственные средства, вызывающие опухоли у двух видов грызунов.

b) Из числа веществ, оказывающих канцерогенное действие только у одного вида животных, количество веществ, канцерогенных «только для крыс», примерно в два раза превышает количество веществ, канцерогенных «только для мышей», что обуславливает упрощенное мнение о том, что крысы более «чувствительны», чем мыши.

c) В других опубликованных обзорах также превалируют данные о высокой частоте развития опухолей печени у грызунов при введении лекарственных средств. Высокая чувствительность печени мышей к негенотоксичным веществам обсуждалась на многочисленных симпозиумах и семинарах. В результате был сделан вывод, что эти опухоли не всегда связаны с риском канцерогенности для человека и потенциально могут вводить в заблуждение.

3.3.2 Возможность исследования механизмов канцерогенности

Канцерогенное действие негенотоксичных химических веществ у грызунов характеризуется высокой степенью специфичности видов, линий и органов-мишеней, а также наличием порогов в дозозависимой связи. Механистические исследования, проведенные в последние годы, позволили дифференцировать специфические эффекты, характерные для грызунов, и общие эффекты, которые можно ожидать и у человека. Большинство таких различий было установлено для крыс, меньше — для мышей.

3.3.3 Метаболические предпочтения

С точки зрения метаболизма ни крысы, ни мыши не являются априори наиболее пригодными видами лабораторных животных для длительных исследований канцерогенности. Тем не менее большинство данных о фармакокинетико-фармакодинамических связях и участии изоферментов Р-450

в биотрансформации лекарственных средств получено для крыс и человека. Поэтому, по крайней мере в ближайшем будущем, если участие системы изоферментов Р-450 в биотрансформации критично для оценки исследуемого вещества, вряд ли необходимая информация будет получена при исследовании на мышах.

3.3.4 Практичность исследования

Удобства проведения исследования также должны быть учтены при выборе вида лабораторных животных. Размер животного (мышь) существенно осложняет проведение исследования, когда необходимо отобрать несколько образцов крови, провести микрооперацию/катетеризацию и взвешивание органов. Для отбора образцов крови часто требуется умерщвление животных, что приводит к необходимости включения в исследование большого дополнительного количества животных, если в качестве лабораторных животных выбраны мыши.

3.3.5 Исследование на нескольких видах лабораторных животных

В большинстве существующих в настоящее время моделей *in vivo* для краткосрочных и среднесрочных исследований канцерогенности используют мышей. Для проведения исследования на нескольких видах животных, если это необходимо и приемлемо, в длительных исследованиях канцерогенности используют крыс.

3.3.6 Исключения

В отдельных случаях мыши или другие виды грызунов могут быть пригодны для механистических, метаболических или других исследований в рамках длительных исследований канцерогенности (см. п. 2.1.1). В таких случаях допускается использовать мышей и для краткосрочных, и среднесрочных исследований.

3.4 Оценка канцерогенного потенциала

Доказательства наличия онкогенного действия лекарственного средства в моделях грызунов следует оценивать с позиций частоты развития опухолей и их латентности, фармакокинетики лекарственного средства в моделях грызунов в сравнении с человеком, и данных любых вспомогательных или механистических исследований, которые информативны в отношении наблюдаемых эффектов для человека.

Результаты из любых исследований, описанных выше, следует рассматривать как часть общего «объема доказательств» с учетом научного статуса используемых моделей.

4 Выбор доз при проведении исследований канцерогенности лекарственных средств

В идеальном случае дозы, выбранные для биологических анализов лекарственных средств в исследованиях на грызунах, должны обеспечить такую экспозицию лекарственного средства, которая: (1) обеспечивает достаточный порог безопасности в диапазоне терапевтических концентраций у человека; (2) обеспечивает переносимость, не вызывая значительных хронических физиологических нарушений, и высокую выживаемость животных; (3) обоснована надлежащим объемом данных результатов исследований на животных и с участием человека с учетом характеристик лекарственного средства и пригодности вида лабораторного животного и (4) позволяет интерпретировать полученные данные в контексте клинического применения.

Диапазон химических и фармакологических характеристик соединений, разрабатываемых в качестве лекарственных средств, а также различные механизмы канцерогенеза требуют гибкого подхода к выбору дозы. В данном стандарте описано несколько подходов к выбору дозы, способных обеспечить более рациональный подход к выбору доз лекарственных средств в целях проведения исследований канцерогенности, включая: 1) токсикологические конечные точки; 2) фармакокинетические конечные точки; 3) насыщение всасывания; 4) фармакодинамические конечные точки; 5) максимально допустимую дозу; 6) предельную дозу и 7) дополнительные конечные точки.

При разработке такого гибкого подхода следует учитывать, что фундаментальные механизмы канцерогенеза до сих пор плохо изучены. Кроме того, использование грызунов для прогнозирования риска канцерогенности для человека также имеет свои ограничения, хотя данный подход в настоящее время является оптимальным. Таким образом, несмотря на то что определение концентрации компонентов лекарственного средства в плазме крови грызунов можно назвать важным шагом в улучшении дизайна биологического анализа, прогресс в данной области требует продолжения поиска оптимального метода определения риска для человека.

Учет всех релевантных данных исследований на животных и их интеграция с имеющимися данными о человеке играет центральную роль в выборе оптимальной конечной точки при выборе высоких доз при проведении исследований канцерогенности. При выборе доз для проведения исследований канцерогенности следует учитывать соответствующие данные фармакокинетических, фармакодинамических исследований и исследований токсичности независимо от того, какая основная конечная точка была определена для выбора высокой дозы.

4.1 Общие положения, учитываемые при проведении исследований с целью определения диапазона переносимых доз

Условия, необходимые при проведении исследований различных доз с целью выбора высоких доз для исследований канцерогенности, одинаковы вне зависимости от используемой конечной точки.

1 На практике исследования канцерогенности проводят на ограниченном количестве линий крыс и мышей, в отношении которых имеются достоверные сведения о частоте возникновения спонтанных опухолей. В идеальном случае, в исследовании должны использоваться виды/линии грызунов с профилем метаболизма, максимально схожим с профилем метаболизма человека (примечание 6).

2 Исследования с целью определения оптимальной дозы должны проводиться на самцах и на самках всех линий и видов, включенных в исследование канцерогенности с проведением биологического анализа.

3 Выбор дозы обычно основан на исследованиях продолжительностью 90 дней с учетом пути и метода введения, которые будет использованы в рамках биологического анализа.

4 Выбор оптимального графика и режима дозирования должен быть основан на клиническом применении и характере воздействия, фармакокинетики и практических аспектов.

5 В идеальном случае, должны быть установлены профиль токсичности и дозолимитирующая токсичность. Также следует оценивать общую токсичность, наличие пренеопластических поражений и/или тканеспецифических пролиферативных эффектов и нарушений эндокринного гомеостаза.

6 Для соответствующей интерпретации результатов исследований в динамике должны быть изучены изменения профиля метаболита или нарушения метаболизирующего действия ферментов (индукция или подавление).

Примечание 6 — Это не означает, что у всех возможных линий грызунов должен быть изучен профиль метаболизма; он должен быть исследован у стандартных линий животных, использованных в исследовании канцерогенности.

4.2 Токсикологические конечные точки при выборе высокой дозы

Согласно руководству ICH S1 A (см. раздел 2) для выбора высокой дозы для исследования канцерогенности могут быть использованы другие конечные точки помимо максимально переносимой дозы (МПД) вещества. Эти конечные точки основаны на фармакологических характеристиках и токсикологическом профиле исследуемого лекарственного средства. Однако единый научный консенсус по использованию других токсикологических точек, помимо МПД, отсутствует. Поэтому допускается использование МПД в качестве информативной токсикологической конечной точки при выборе высоких доз при проведении исследований канцерогенности.

Данное определение МПД согласуется с определениями, опубликованными ранее международными регуляторными органами (примечание 7). Наибольшая доза или максимальная переносимая доза — это доза, которая, как ожидается, оказывает минимальный токсический эффект в ходе исследования канцерогенности. Данный эффект может быть спрогнозирован на основании результатов 90-дневного исследования диапазона переносимых доз, в рамках которого отмечалась минимальная токсичность. При оценке учитываются изменения физиологической функции, предположительно сокращающие стандартную продолжительность жизни или влияющие на интерпретацию результатов исследования. К таким факторам относятся: снижение динамики прироста массы тела не более чем на 10 %, по сравнению с животными контрольной группы; токсические эффекты на органы-мишени; существенное нарушение клинических патологических параметров.

Примечание 7— Далее приведены эквивалентные определения токсикологической конечной точки, описывающие максимально переносимую дозу.

Межведомственная группа США по канцерогенным веществам дала следующее определение МПД: «Наиболее высокая доза, рекомендованная в настоящее время — это доза, введение которой на протяжении исследования хронической токсичности, представляет собой дозу, достаточно высокую для появления признаков

минимальной токсичности, но не оказывающую существенного влияния на стандартную продолжительность жизни животного вследствие эффектов не канцерогенного характера. Данная доза, еще называемая максимально переносимой дозой (МПД), определена в исследованиях субхронической токсичности (обычно продолжительностью 90 дней), в первую очередь, на основании критериев смертности, токсичности и патологических изменений. МПД не должна приводить к появлению морфологических признаков токсичности такой степени тяжести, которая повлияла бы на интерпретацию результатов исследования. Также МПД не должна составлять слишком большую долю в рационе животного, приводящую к нарушению питательного состава рациона и пищевому дисбалансу».

«Изначально МПД определялась по снижению динамики прибавки массы тела животных, наблюдаемой в субхронических исследованиях, т. е. максимальная доза, вызывавшая снижение темпов прироста массы тела не более чем на 10 %. Недавние исследования и оценка многочисленных биологических анализов свидетельствуют о необходимости оптимизации определения МПД на основе более широкого диапазона биологической информации. Изменение массы тела и органов и клинически значимые изменения гематологических, клинических и биохимических показателей могут также быть информативными в совокупности с обычно более определенными токсическими, патологическими или гистопатологическими конечными точками» (Environmental Health Perspectives, Vol. 67, pp. 201—281, 1986).

Министерство здравоохранения и социального благополучия Японии дает следующее определение: «Максимальной дозой, которую следует использовать в рамках полномасштабных исследований канцерогенности, является доза, которая по результатам предварительного исследования канцерогенности снижает динамику прибавки массы тела менее чем на 10 %, по сравнению с контрольными животными, и не приводит к смерти вследствие токсических эффектов или к значимым изменениям клинических и лабораторных показателей животных (Toxicity test guideline for pharmaceuticals, Chapter 5, pg. 127, 1985).

Комитет по патентованным лекарственным средствам Европейского сообщества дает следующее определение: «Максимальная доза должна вызывать минимальные токсические эффекты, например 10 %-ное снижение массы тела или отсутствие роста либо минимальные признаки токсичности со стороны целевых органов. Токсичность со стороны органов-мишеней определяется по нарушению физиологических функций и, в конечном итоге, по патологическим изменениям» (Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Vol. III, 1987).

4.3 Фармакокинетические конечные точки при выборе высокой дозы

Системные концентрации, многократно превышающие показатели площади под кривой концентрации (AUC) для человека (в максимально рекомендованной суточной дозе), могут представлять собой приемлемую конечную точку для выбора дозы при проведении исследований канцерогенности лекарственных средств, обладающих сходными профилями метаболизма у человека и грызунов и небольшой органной токсичностью для грызунов (т. е. высокие дозы хорошо переносятся грызунами). Системные концентрации, достигнутые у животных (уровень системной экспозиции), должны быть достаточно высокими по сравнению с концентрациями, необходимыми для подтверждения адекватности теста на канцерогенность.

Допускается, что дозы, вводимые разным видам животных, могут не соответствовать концентрациям в тканях вследствие различий метаболизма и путей выведения. Сопоставимость системной экспозиции рекомендуется оценивать по концентрациям исходного лекарственного средства и его метаболитов в крови, а не по вводимой дозе. Несвязанное лекарственное средство в плазме крови предположительно является наиболее актуальным косвенным параметром определения концентрации несвязанного препарата в тканях. AUC считается наиболее информативной фармакокинетической конечной точкой, поскольку учитывает концентрацию вещества в плазме крови и время удержания *in vivo*.

До настоящего времени не получено валидированное научное обоснование использования сравнительной концентрации вещества в плазме крови животных и человека для оценки риска канцерогенности у человека. Тем не менее на основе анализа базы данных исследований канцерогенности с использованием МПД, оптимальной высокой дозой для исследований канцерогенности считается отношение концентрации 25 к 1 AUC исходного лекарственного средства и/или его метаболитов в плазме крови у грызунов и человека (примечание 8).

Примечание 8 — Для выбора соотношения AUC у грызунов и AUC у человека, которое могло бы стать оптимальной конечной точкой для выбора дозы в исследовании канцерогенности, был проведен ретроспективный анализ данных исследований канцерогенности лекарственных средств с использованием МПД, в отношении которых существовало достаточно данных о фармакокинетике этих лекарственных средств у человека и грызунов, что позволило проводить сравнение значений AUC.

В 35 исследованиях канцерогенности лекарственных средств с использованием МПД, для которых имелся достаточный объем фармакокинетических данных для крыс и человека, приблизительно в 1/3 случаев

относительное соотношение системных концентраций у крыс и человека составляло 1 и менее, а еще в трети случаев соотношение находилось в пределах 1:10.

Анализ корреляции между относительным соотношением системных концентраций, относительным соотношением доз [крысы мг/кг:человек мг/кг максимальная рекомендуемая доза (МРД)] и отношением доз с учетом площади поверхности тела (крысы, мг/м^2, МПД: человек, мг/м^2, МРД), проведенный совместно вышеупомянутым анализом базы данных, показал, что относительная системная концентрация лучше соответствует соотношению доз с учетом площади поверхности тела, а не массы. Последующий анализ 123 веществ, входящих в расширенную базу данных FDA, дал похожие результаты. При выборе соотношения относительных системных концентраций (соотношение AUC), рекомендованного для расчета высокой дозы, выбиралась такая величина соотношения, которая обеспечивала бы достаточный запас безопасности, позволяла бы выявлять известные или предполагаемые канцерогены для человека и могла бы быть достигнута с использованием приемлемой доли веществ.

Для решения задачи выявления известных и потенциально канцерогенных для человека лекарственных средств был проведен анализ экспозиций (концентраций) и/или соотношений доз лекарственных средств 1 и 2А класса по классификации МАОИ с положительными результатами анализа канцерогенности на крысах. Для фенацетина имеется достаточный объем фармакокинетических сведений о крысах и человеке, позволяющий определить, что положительные результаты исследования канцерогенности на крысах были достигнуты при относительном соотношении системных концентраций 15:1. Для большинства из 14 лекарственных средств 1 и 2А класса по классификации МАОИ с положительным результатом анализа канцерогенности на крысах отсутствовали достаточные для анализа адекватные фармакокинетические данные. Для этих веществ в качестве замены относительного соотношения системной концентрации использовалось соотношение доз, рассчитанных по площади поверхности тела. Результаты данного анализа показали, что при введении веществ грызунам в дозах, рассчитанных по площади поверхности тела в соотношении 10:1 и выше, и с дозами для человека будет выявляться канцерогенный потенциал таких лекарственных средств для человека.

В результате вышеописанных анализов оптимальной высокой дозой для исследований канцерогенности было определено минимальное отношение концентрации 25 к 1 AUC исходного лекарственного средства и/или его метаболитов в плазме крови у грызунов и человека. Это значение было достигнуто приблизительно у 25 % исследованных веществ, имеющихся в базе данных FDA (см. примечание 15); достаточно высоко для выявления лекарственных средств с подтвержденным или вероятным (1, 2А, МАОИ) канцерогенным потенциалом у человека и обеспечивает надежный запас безопасности. Лекарственные средства, которые будут исследованы с использованием 25-кратного или более высокого соотношения AUC в качестве высокой дозы, будут иметь отношение концентраций, превышающее подобное у более чем 75 % лекарственных средств, исследованных ранее с использованием МПД.

4.4 Критерии сравнения AUC у животных и человека при выборе высокой дозы

Нижеперечисленные критерии обязательно применяют для определения экспозиции на базе фармакокинетических параметров при выборе высокой дозы:

1 фармакокинетические данные для грызунов получают на линиях грызунов, использованных в исследованиях канцерогенности, применяя те же пути введения и диапазоны доз, что и в исследованиях канцерогенности (примечания 9, 10 и 11);

2 фармакокинетические данные получают в ходе достаточно продолжительных исследований, чтобы учесть возможные времязависимые изменения фармакокинетических параметров, которые могут возникнуть в рамках исследований по определению диапазона доз;

3 имеется документация по схожести характеристик метаболизма лекарственного средства у грызунов и человека (примечание 12);

4 при оценке экспозиции лекарственного средства выбор подхода для сравнения AUC исходного вещества, исходного вещества и его метаболита(ов) или его метаболита(ов) научно обоснован. Обоснование данного решения имеется;

5 при оценке относительной экспозиции учитывают межвидовые различия связывания лекарственного средства с белком (примечание 13);

6 исследования фармакокинетики лекарственного средства у человека проводят с учетом исследований, в которых максимально рекомендованная суточная доза для человека находилась внутри диапазона использованных доз (примечание 14).

Примечание 9 — AUC и профиль метаболитов для грызунов могут быть определены в отдельных исследованиях фармакокинетики равновесного состояния в рамках исследований субхронической токсичности или исследований по определению диапазона доз.

Примечание 10 — Значения AUC для грызунов обычно получают при использовании небольшого количества животных, в зависимости от пути введения и наличия данных о фармакокинетических характеристиках исследуемого вещества.

Примечание 11 — Для определения концентраций лекарственных средств в плазме крови грызунов и человека следует использовать эквивалентные аналитические методики с достаточной чувствительностью и прецизионностью.

Примечание 12 — Рекомендуется, по возможности, охарактеризовать особенности метаболизма у человека и грызунов *in vivo*. Однако в отсутствие приемлемых данных *in vivo* о метаболизме лекарственного средства, данные о метаболизме, полученные в исследованиях *in vitro* (например, с использованием срезов ткани печени, неиндуцированных микросомальных препаратов), также могут дать необходимую информацию о межвидовом сходстве характеристик метаболизма лекарственного средства.

Примечание 13 — Хотя наилучшим подходом является определение несвязанного вещества *in vivo*, определение связывания белка *in vitro* с использованием исходного вещества и/или метаболитов, если возможно (в диапазоне достигаемых концентраций *in vivo* у грызунов и человека) может быть использовано для расчета AUC несвязанного вещества. В случае низкого связывания лекарственного средства с белком у человека и грызунов или при высоком уровне связывания белка и более высоком уровне несвязанной фракции у грызунов по сравнению с человеком целесообразно проводить сравнение общих концентраций вещества в плазме крови, если возможно. При высоком уровне связывания белка и более высоком уровне несвязанных фракций у человека по сравнению с грызунами следует оценивать соотношение несвязанных концентраций.

Примечание 14 — Данные о системных концентрациях у человека получают по результатам фармакокинетического мониторинга у здоровых добровольцев и/или пациентов. Следует учитывать вероятность значительной межиндивидуальной вариабельности системной концентрации лекарственного средства. В отсутствие знаний о максимально рекомендованной суточной дозе для человека для получения фармакокинетических данных должны использовать дозы, как минимум, приводящие к необходимому фармакодинамическому эффекту у человека.

4.5 Насыщение всасывания при выборе высокой дозы

Выбор высокой дозы может быть основан на насыщении всасывания, измеряемого по системной доступности производных лекарственного средства. Средняя и низкая дозы, выбранные для проведения исследования канцерогенности, должны учитывать насыщение путей метаболизма и выведения лекарственного средства.

4.6 Фармакодинамические конечные точки при выборе высокой дозы

Эффективность и безопасность многих лекарственных средств зависит от их селективности к фармакодинамическим рецепторам. Фармакодинамические конечные точки при выборе высокой дозы будут высокоспецифичными для исследуемого вещества и могут быть пригодными для дизайна отдельных исследований с учетом научных достижений. Выбранная высокая доза должна вызывать у животных фармакодинамический ответ такой силы, что дальнейшее повышение дозы не требуется. При этом данная доза не должна приводить к нарушениям физиологических параметров или гомеостаза, способных оказать негативное влияние на достоверность результатов исследования, например гипотония или нарушение свертываемости крови (риск спонтанного кровотечения).

4.7 Максимально приемлемая доза

В настоящее время максимально приемлемая доза, вводимая при приеме с кормом, составляет 5 %. Международные регуляторные органы проводят переоценку данного требования. Предполагается, что использование фармакокинетических конечных точек (соотношение AUC) для выбора дозы низкотоксичных лекарственных средств, описанное в настоящем стандарте, должно привести к существенному снижению количества исследований, в которых высокие дозы выбирают в соответствии с критериями приемлемости.

Если могут быть использованы другие пути введения лекарственного средства, кроме введения с кормом, высокая доза может быть ограничена по ряду факторов, практичность исследования и местную переносимость.

4.8 Предельная доза

При определении высокой дозы для исследований канцерогенности с использованием подходов, описанных в настоящем стандарте, допускается предельное ограничение вводимой дозы до 1500 мг/кг/сут (примечание 15). Данную предельную дозу применяют в тех случаях, когда максимально рекомендованная доза у человека не превышает 500 мг/сут (примечание 16).

Для обоснования выбора дозы и интерпретации данных исследования канцерогенности должно быть проведено сравнение экспозиций (системных концентраций) лекарственного средства и его метаболитов у грызунов и человека. На основании данной информации могут иметь место случаи, когда предельная доза 1500 мг/кг/сут не применима, поскольку невозможно будет гарантировать, что концентрации, достигаемые у животных при дозе свыше 1500 мг/кг/сут, могут быть достаточно высокими по сравнению с концентрациями, достигаемыми у человека. Системные концентрации лекарственного средства, достигаемые у грызунов при дозе 1500 мг/кг/сут, должны быть минимум на порядок выше,

чем концентрации у человека при предполагаемой терапевтической дозе для человека. (Если это не так, следует попытаться увеличить концентрации лекарственного средства у грызунов или в индивидуальном порядке пересмотреть используемую модель животного.) Если доза для человека превышает 500 мг/сут, высокую дозу можно увеличить до максимально приемлемой дозы.

Примечание 15 — Анализ базы данных FDA по канцерогенности лекарственных средств, содержащей данные около 900 исследований канцерогенности, показал, что в приблизительно 20 исследованиях в качестве самой высокой дозы были использованы дозы 1000 мг/кг и выше. В 10 из этих исследований получены доказательства наличия у вещества канцерогенного эффекта. В семи случаях данный эффект обнаруживался только при дозах выше 1000 мг/кг. В некоторых случаях были предприняты регуляторные действия. На основании полученных результатов предельная доза для исследования канцерогенности должна составлять 1500 мг/кг, а не 1000 мг/кг, в целях снижения риска невыявления канцерогена, который может быть не установлен при введении предельной дозы 1000 мг/кг.

Примечание 16 — Было согласовано, что если лекарственное средство оказывает канцерогенный эффект только у грызунов в дозах выше доз, выше 25-кратной экспозиции у человека, маловероятно, что подобный результат может отражать степень соответствующего риска для человека.

Было показано, что сравнение системных концентраций у грызунов и человека лучше оценивать с дозами, выраженными в мг/м^2, а не в мг/кг (см. примечание 8). Следовательно, при расчете в мг/м^2 доза для человека должна быть минимум в 25 раз ниже высокой дозы, той, которую используют в исследовании канцерогенности. Для пересчета доз для крыс из мг/кг в мг/м^2 используют коэффициент 6—7 (6,5), а для пересчета доз для человека из мг/кг в мг/м^2 — коэффициент 40. Таким образом, расчетное соотношение системной концентрации 25:1 для грызунов/человека соответствует приблизительно 25-кратному соотношению мг/м^2 или 150-кратному для мг/кг (150 ≈ 25 х 40/6,5). Следовательно, канцерогенный потенциал дозы лекарственного средства для человека менее 10 мг/кг/сут (около 500 мг/сут или меньше) может оцениваться введением крысам 1500 мг/кг в качестве высокой дозы.

4.9 Дополнительные конечные точки при выборе высокой дозы

Допускается возможность использования в исследовании канцерогенности лекарственных средств у грызунов альтернативных конечных точек, не описанных в настоящем стандарте. Использование этих дополнительных конечных точек в дизайне отдельных исследований должно быть научно обосновано. Такие дизайны должны оценивать на основании их индивидуальных особенностей (примечание 17).

Примечание 17 — В настоящее время ведется обсуждение дополнительных специфичных для лекарственного средства конечных точек для выбора соответствующей высокой дозы (т.е. дополнительные фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические конечные точки, а также альтернативные значения максимально приемлемой дозы).

4.10 Выбор средних и низких доз в исследованиях канцерогенности

Независимо от подхода, использованного для выбора высокой дозы, выбор средних и низких доз для исследований канцерогенности должен обеспечить получение информации, пригодной для оценки релевантности результатов исследований в отношении человека. Дозы следует выбирать на основе интегрированных фармакокинетических, фармакодинамических и токсикологических данных для грызунов и человека. Выбор доз должен быть письменно обоснован. При выборе средних и низких доз для исследований канцерогенности на грызунах следует учитывать нижеприведенные аспекты (хотя этот перечень не является всеобъемлющим):

1 линейность фармакокинетики и насыщение метаболических путей;

2 системные концентрации (экспозиция), достигаемые у человека, и терапевтическая доза;

3 фармакодинамический ответ у грызунов;

4 нарушения нормальной физиологии грызунов;

5 механистическая информация и потенциал пороговых эффектов;

6 непредсказуемость прогрессирования токсичности в краткосрочных исследованиях.

4.11 Заключение

В настоящем стандарте описано шесть критериев выбора высокой дозы для исследований канцерогенности лекарственных средств: максимально переносимая доза, 25-кратное соотношение AUC (грызуны:человек), дозолимитирующие фармакодинамические эффекты, насыщение всасывания, максимально приемлемая доза и предельная доза. Приемлемость включения в дизайн исследования других фармакодинамических, фармакокинетических или токсикологических конечных точек следует рассматривать с учетом научной обоснованности и индивидуальных особенностей лекарственного средства. Во всех случаях должны быть проведены соответствующие исследования

диапазона доз лекарственного средства. При выборе дозы и вида/линии животных для исследований канцерогенности необходимо учитывать всю релевантную информацию, включающую сведения о применении лекарственного средства у человека, особенности экспозиции вещества и его метаболизм. Наличие многочисленных критериев для выбора дозы обеспечит большую гибкость при оптимизации дизайна исследований канцерогенности лекарственных средств.

Библиография

[1] ICH S2A: Notes for Guidance on Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests
[2] ICH S2B Guideline: Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals
[3] ICH S3A: Notes for Guidance on Toxicokinetics. The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies
[4] ICH S3B Guidance for repeated dose tissue distribution studies
[5] ICH S6 Guideline: Preclinical Safety Evaluation for Biotechnological-Derived Pharmaceuticals

УДК 615.038:615.012/.014:615.2:006.354 ОКС 13.060.70

Ключевые слова: лекарственные средства для медицинского применения, стабильность, новые фармацевтические субстанции, лекарственные препараты

Редактор *Р.В. Старшинов*
Технический редактор *В.Н. Прусакова*
Корректор *О.В. Лазарева*
Компьютерная верстка *Е.О. Асташина*

Сдано в набор 17.10.2016. Подписано в печать 25.10.2016. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал.
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,10. Тираж 26 экз. Зак. 2640.
Подготовлено на основе электронной версии, предоставленной разработчиком стандарта

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru