



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Подходы ЕАЭС к проведению доклинических исследований безопасности лекарственных средств

Енгальчева Галина Нинелевна, *зам. начальника управления
№ 4 ЦЭК ГЛС*

Сюбаев Рашид Даутович, *начальник управления № 4 ЦЭК ГЛС*

*Актуальные вопросы нормативного регулирования доклинических, клинических исследований и регистрационных процедур
Санкт-Петербург, 10-11 июля 2017*

Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года № 73-91

73. О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей ЛС
74. Об утверждении Порядка формирования и ведения реестра уполномоченных лиц производителей ЛС ЕАЭС
75. От утверждении Положения об Экспертном комитете по ЛС
76. Об утверждении Требований к маркировке ЛС...
77. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС
78. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для МП
79. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС
80. Об утверждении Правил надлежащей дистрибьютерской практики в рамках ЕАЭС
81. Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики ЕАЭС в сфере обращения ЛС
82. Об утверждении общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств-членов ЕАЭС
83. Об утверждении Правил фармацевтических инспекций
84. О порядке формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств ЕАЭС и информационных баз данных в сфере обращения ЛС
85. Об утверждении Правил исследования БЭ лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС
86. О Порядке взаимодействия государств-членов ЕАЭС по выявлении фальсифицированных контрафактных и(или) недоброкачественных ЛС
88. Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению ЛС и общей характеристике лекарственных средств для МП
89. Об утверждении Правил проведения исследований биологических ЛС ЕАЭС
90. Об утверждении Порядка формирования и ведения реестра фармацевтических инспекторов ЕАЭС
91. Об утверждении Порядка обеспечения проведения совместных фармацевтических инспекций
92. Об отдельных вопросах обращения ЛП
93. О признании результатов инспектирования производства ЛС

- Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (№ 81)
- Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (№ 78)
- Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства и общей характеристике ЛС для медицинского применения (№ 88)

Безопасность лекарственного препарата (соотношение «польза – риск»)

оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением

(понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью или эффективностью лекарственного препарата по отношению к здоровью пациента или населения)

ПРАВИЛА НАДЛЕЖАЩЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Решение Совета Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 года № 81*

Разработаны с использованием документов:

- ENV/MC/CHEM(98)17 (ОЕСD – Принципы надлежащей лабораторной практики),
- ОЕСD/GD(95)66 (Руководство по процедурам мониторинга соответствия принципам GLP),
- ОЕСD/GD(95)67 (Руководство по проведению инспекций испытательных центров и аудитов исследований),
- ОЕСD/GD(95)115 (Применение принципов GLP к 2 компьютеризированным системам),
- ENV/JM/MONO(99)20 (Обеспечение качества в соответствии с принципами GLP),
- ENV/JM/MONO(99)23 (Применение принципов GLP к краткосрочным исследованиям),
- ENV/JM/MONO(99)24 (Роль и обязанности руководителя исследований в соответствии с принципами GLP),
- ENV/MC/CHEM(98)16 (Роль и обязанности спонсора в соответствии с принципами GLP),
- ENV/JM/MONO(2002)9 (Организация и управление исследованиями, проводимыми на нескольких исследовательских площадках),
- ENV/JM/MONO(2004)26 (Применение принципов GLP к исследованиям *in vitro*),
- ENV/JM/MONO(2007)10 (Организация и контроль архивов).

Правила надлежащей лабораторной практики

Правилами определены:


- порядок оформления результатов исследования
- хранения документов и материалов,
- процедуры контроля соблюдения правил надлежащей лабораторной практики,
- процедуры инспекции испытательных лабораторий,
- процедуры урегулирования разногласий между уполномоченным органом и испытательной лабораторией,
- требования к применению правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза

Правила надлежащей лабораторной практики

Настоящие Правила применяются в целях:

- защиты здоровья человека, обеспечения сопоставимого качества результатов доклинических (неклинических) исследований в рамках Союза, устранения технических барьеров во взаимной торговле
- и применяются при проведении доклинических (неклинических) исследований безопасности веществ, содержащихся в лекарственных средствах

Стандарты качества доклинических исследований

Этап	Задачи	Методы	Стандарт
1a (per se)	Выявление активности	Аналитические Скрининговые	Quality practices in basic biomedical research 
1b	Охарактеризовать активное соединение	Исследования <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	
1c	Доказательство активности	Фармакокинетические исследования Рецепторное связывание Модели патологии и др.	
2	Оценка безопасности	Общетоксическое действие Специфические виды токсичности Токсикокинетика Фармакологическая безопасность Местная переносимость	Good laboratory practice

ПРАВИЛА РЕГИСТРАЦИИ И ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

*Решение Совета Евразийской экономической комиссии
от 3 ноября 2016 года № 78*

Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Определяют порядок осуществления:

- регистрации, подтверждения регистрации (перерегистрации), внесения изменений в регистрационное досье и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения в целях формирования общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, а также иных связанных с регистрацией лекарственных препаратов для медицинского применения процедур
- Лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государств-членов, должны быть приведены в соответствие с требованием международных договоров и актов, составляющих право Союза, **до 31 декабря 2025 года**

В основу проекта Правил регистрации и экспертизы ЛС положена Директива ЕС 2001/83/ЕЕС

Согласно Общим принципам регистрации ЛП

- Доклинические исследования безопасности лекарственных средств проводятся в соответствии с требованиями правил надлежащей лабораторной практики Союза, утверждаемых Комиссией.
- Доклинические исследования безопасности лекарственных средств, проведенные в государствах, не являющихся членами Союза, рассматриваются в процессе экспертизы лекарственных препаратов при условии, что они спланированы, проведены и описаны в отчете о доклиническом исследовании в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики, эквивалентными требованиям Союза (или не ниже).

В процессе экспертизы лекарственного препарата уполномоченный орган референтного государства имеет право назначить внеплановую инспекцию на предмет соблюдения правил надлежащей лабораторной практики Союза в случае:

- выявления в ходе проведения экспертизы лекарственного препарата фактов, ставящих под сомнение достоверность результатов, полученных в ходе проведения доклинических исследований;
- выявления сомнительных (неправдоподобных или противоречивых с медико-биологической точки зрения) результатов исследований;
- наличия иных обстоятельств, предусмотренных правилами проведения фармацевтических инспекций, утверждаемыми Комиссией.

I. Общие требования к модулям регистрационного досье, сопровождающим заявление на регистрацию лекарственного препарата

ТРЕБОВАНИЯ к документам регистрационного досье (в формате общего технического документа - ОТД)

- Модуль 1: административная информация
- Модуль 2: резюме ОТД
- Модуль 3: качество
- Модуль 4: отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях
- Модуль 5: отчеты о клинических испытаниях

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Требования к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 4: отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях

4.2.1. Фармакология

- фармакодинамическая активность лекарственного препарата, предлагаемого к терапевтическому применению, должна быть соответствующим образом исследованной и описанной. ... Результаты должны сопоставляться с данными, характеризующими вещество или вещества с аналогичным терапевтическим действием. Отсутствие сравнительных исследований должно быть обоснованным;
- заявитель должен изучить **потенциальные нежелательные фармакодинамические эффекты вещества в отношении изменения физиологических функций живого организма. Такое изучение необходимо проводить при экспозициях, соответствующих ожидаемому терапевтическому диапазону доз и превышающих этот диапазон. ...**

4.2.2. Фармакокинетика ...

Приложение № 1 к Правилам регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения

Требования к документам регистрационного досье, приведенным в модуле 4: отчеты о доклинических (неклинических) исследованиях

- Токсикология
- Токсичность активного вещества лекарственного препарата при однократном введении
- Токсичность при повторном (многократном) введении
- Генотоксичность.
- Канцерогенность.
- Репродуктивная и онтогенетическая токсичность
- ... Документы по доклиническим исследованиям должны содержать информацию об исследовании эмбриофетальной токсичности, которое проводится, как правило, **на 2 видах млекопитающих**, одним из которых должны быть не грызуны.
- 4.2.3.6. Местная переносимость
- Должен быть оценен сенсibiliзирующий потенциал химических веществ, применяемых местно (например, дермальные, ректальные, вагинальные), с использованием по меньшей мере одной тест-системы (исследование на морских свинках или местных лимфатических узлах)

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Экспертиза доклинических (неклинических) аспектов

- **Введение**

- Тип заявки и аспекты разработки.
- Аспекты надлежащей лабораторной практики.

- **Фармакология**

- Первичная фармакодинамика.
- Вторичная фармакодинамика.
- Фармакологическая безопасность.
- Фармакодинамические лекарственные взаимодействия
- Общее заключение эксперта по фармакологии.

- **Фармакокинетика**

- ...

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Токсикология

- Токсичность при однократном введении
- Токсичность при многократном введении
- **Токсикокинетика**
- Генотоксичность
- Канцерогенность
 - Долгосрочные исследования
 - Краткосрочные и среднесрочные исследования
 - Другие исследования

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Продолжение

- Репродуктивная и онтогенетическая токсичность
 - Фертильность и раннее эмбриональное развитие
 - Эмбриофетальное развитие
 - Пренатальное и постнатальное развитие, включая материнскую функцию
 - Исследования, в которых препарат вводится неполовозрелым особям и (или) проводится дальнейшая оценка его развития
- Местная переносимость

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Продолжение

- Другие исследования токсичности
 - Антигенность
 - Иммунотоксичность
 - Зависимость
 - Метаболиты,
 - примеси
 - Другие исследования
- Общее заключение по токсикологии эксперта по оценке

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС.pdf - Adobe Reader
Файл Редактирование Просмотр Окно Справка

Токсикокинетика.

Пример таблицы с данными токсикокинетических исследований:

Идентификационный номер исследования	Суточная доза (xx/xx)	AUC у животных (нг×ч/мл)*		Животные: Человек	
		♂	♀	♂	♀
				XXX	Повторная экспозиция

9

Примечание:*Для сравнения желательно использовать значения AUC для несвязываемой доли препарата.

Комментарий эксперта

12:04 21.03.2017

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС.pdf - Adobe Reader
Файл Редактирование Просмотр Окно Справка

Комментарий эксперта

Межвидовое сравнение.

Пример таблицы для сравнения экспозиции в исследованиях на животных с экспозицией в клинических исследованиях:

Идентификационный номер исследования	Суточная доза (хх/хх)	AUC у животных (нГ×ч/мл)*		C _{max}		t _{1/2}	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀

Комментарий эксперта

4.3. Генотоксичность.

Пример таблицы обзора исследований генотоксичности:

Вид исследований/идентификационный номер/соответствие надлежащей	Система для анализа	Концентрации/диапазон концентраций/система	Результаты положительные/отрицательные/неоднозначные

12:06 21.03.2017

Форма экспертного отчета по оценке результатов доклинических (неклинических) исследований

Правила регистрации и экспертизы ЕАЭС.pdf - Adobe Reader

11

4.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность.

Пример таблицы с данными о проведенных исследованиях:

Вид исследования/ Идентификационный номер/ соответствие надлежащей лабораторной практике	Виды; количество о самок / группа	Путь введения и доза	Период введения доз	Основные результаты	NOAEL (мг/кг) и AUC
Фертильность самцов					
Фертильность самок					
Эмбриофетальное развитие					F ₀ F ₁
Перинатальное и постнатальное					

Комментарий эксперта

4.5.1. Фертильность и раннее эмбриональное развитие.

Комментарий эксперта

4.5.2. Эмбриофетальное развитие.

Свернуть все окна

12:00
21.03.2017

Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства и общей характеристике лекарственных средств для медицинского применения

Решение совета Евразийской экономической комиссии № 88

Общая характеристика лекарственного препарата

документ, утверждаемый уполномоченным органом государства-члена, в соответствии с актами органов Союза, содержащий информацию для медицинских работников о безопасном и эффективном применении лекарственного препарата

Раздел 5.3.

Данные доклинической безопасности

... Необходимо кратко описать результаты доклинических испытаний с указанием количественных характеристик ...:

... в доклинических данных, полученных по результатам:

- стандартных исследований фармакологической безопасности,
- токсичности при многократном введении,
- генотоксичности,
- канцерогенного потенциала и репродуктивной
- онтогенетической токсичности

Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства и общей характеристике лекарственных средств для медицинского применения

Оценка данных доклинической безопасности

Возможные варианты:

- особый вред для человека не выявлен
- наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальную, что является клинически незначимым
- имеются нежелательные реакции, не обнаруженные в клинических исследованиях, но выявленные у животных при воздействии лекарственного препарата в дозах, схожих с дозами, примененными в клинических исследованиях, что может иметь клиническую значимость

Требования к инструкции по медицинскому применению лекарственного средства и общей характеристике лекарственных средств для медицинского применения

ДОКУМЕНТЫ В РАЗРАБОТКЕ

Согласно Перечню проектов документов Евразийской экономической комиссии по вопросам регулирования рынка лекарственных средств, планируемых к разработке в 2016-2018 годах

Доклиническое и клиническое изучение лекарственных средств

Проект Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов	Документ ICH: ICH M3	Российская Федерация	II квартал 2017
Проект Руководства по исследованию фармакологической безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения	Документ ICH: ICH S7A	Республика Казахстан	III квартал 2017
Проект Руководства по изучению токсикокинетики: оценка системной экспозиции в токсикологических исследованиях	Документ ICH: ICH S3A	Республика Беларусь	IV квартал 2017
Проект Руководства по изучению токсичности лекарственных средств при многократном введении	Документ Евросоюза: CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr*	Республика Беларусь	IV квартал 2017

Доклиническое и клиническое изучение лекарственных средств

<p>Проект рекомендаций по предоставлению полного и упрощенного регистрационного досье в формате ОТД на гомеопатические лекарственные средства, включая правила по подтверждению применения субстанций в гомеопатии, расчету первого безопасного разведения и Перечень наименований гомеопатического сырья (субстанций)</p>		Российская Федерация	I квартал 2017
<p>Проект Требований по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ риска потенциальной канцерогенности</p>	Документ ИСН: ИСН М7	Российская Федерация	III квартал 2017

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ:

первичная, вторичная фармакодинамика,
фармакологическая безопасность

Виды фармакологических исследований

- первичная фармакодинамика – изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени
- вторичная фармакодинамика – это изучение механизма действия и эффектов вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью
- фармакологические исследования безопасности

Первичная фармакодинамика

фармакодинамические исследования по оценке действующего вещества в отношении основного (целевого) заболевания исходя из предполагаемых показаний к применению, включая :

- подтверждение концепции (in vitro и in vivo) и механизм действия;
- наличие животных моделей, соответствующих предлагаемым показаниям к применению и пригодных для межвидового анализа;
- активность (например, ED50), включая виды животных, используемых в токсикологических исследованиях;
- предварительные фармакокинетические параметры (концентрация в плазме) на животных;
- продолжительность (обратимость) эффектов,
- профили резистентности (противоинфекционные препараты); фармакологически активные метаболиты (относительный вклад в фармакодинамику);
- иммунологические свойства, включая антигенную специфичность для моноклональных антител.

Виды фармакологических исследований

- первичная фармакодинамика – это изучение механизма действия и эффектов действующего вещества в отношении его целевой терапевтической мишени
- вторичная фармакодинамика – это изучение механизма действия и эффектов вещества, не связанных с его целевой терапевтической мишенью
- фармакологические исследования безопасности

Вторичная фармакодинамика

- Изучение вторичной фармакодинамики на ранних этапах разработки позволяет исключить как отдельные соединения, так и целые структурные серии (химические ряды) с нежелательным профилем, провести анализ структура-активность в отношении нецелевых мишеней.
- Для оценки вторичных фармакодинамических эффектов достаточно часто проводят исследования *in vitro* чтобы показать, что препарат не обладает активностью в отношении ряда ферментов, рецепторов, ионных каналов, транспортеров, функций различных тканей.

Исследования фармакологической безопасности лекарственных средств

Исследования фармакологической безопасности

- Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (S7A), 2000 – на основании данного документа разрабатывается Руководство ЕАЭС
- Изучение фармакологической безопасности лекарственных препаратов/ Доклиническая оценка способности лекарственных препаратов замедлять реполяризацию желудочков (удлинять интервал QT) - Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 1. – М.: Гриф и К, 2013
- Доклинические фармакологические исследования безопасности - ГОСТ Р 56700-2015 (дата введения 2016-07-01)

Цель изучения фармакологической безопасности

- **выявление** нежелательных фармакодинамических эффектов, которые могут иметь значение для безопасного применения препарата при проведении клинических исследований
- **оценка** неблагоприятных эффектов, зарегистрированных в токсикологических или клинических исследованиях
- **изучение** механизма неблагоприятных эффектов (наблюдавшихся и/или подозреваемых)

Фармакологические исследования безопасности

- **Обязательные исследования** («Основная батарея тестов»)– Влияние на жизненно важные системы
 - *Сердечно-сосудистую*
 - *Дыхательную*
 - *Центральную нервную*
- **Последующие исследования**– Углубленное изучение выявленных эффектов при изучении основной батареи тестов
- **Дополнительные исследования**– Влияние на органы и системы, функции которых могут быть временно нарушены
 - *Выделительная*
 - *Желудочно-кишечный тракт и др.*

Основная батарея тестов

Центральная нервная система

- Двигательная активность
- Изменения в поведении
- Координация движений
- Чувствительность и двигательные рефлексy
- Температура тела
- прочее

Основная батарея тестов

Сердечно-сосудистая система

- Артериальное давление
- Частота сердечных сокращений
- ЭКГ
- Опыты в условиях *in vivo*, *in vitro* и/или *ex vivo* (включая оценку реполяризации и проводимости)
- Исследования в условиях телеметрии

Основная батарея тестов

Дыхательная система

- Клиническое наблюдение за животными как правило не позволяет адекватно оценить влияние препарата
- Необходимы
 - количественные методы оценки (например, дыхательный объем, насыщение крови кислородом и пр.)
 - Исследования в условиях телеметрии
- прочее

Последующие исследования (примеры)

Центральная нервная система

- Поведенческие фармакологические исследования
- Обучение, память
- Лигандспецифическое связывание
- Судорожный порог
- ЭЭГ
- прочие

Последующие исследования (примеры)

Сердечно-сосудистая система

- Сердечный выброс
- Сократимость желудочков
- Сопротивляемость сосудов
- Эффекты эндогенных/экзогенных веществ на сердечно-сосудистую систему
- прочие

Последующие исследования (примеры)

Дыхательная система

- Сопротивление дыхательных путей
- Эластичность легочной ткани
- Легочное АД
- Газы крови
- рН крови
- прочее

Дополнительные исследования фармакологической безопасности проводят

- Если препарат принадлежит к определенному химическому классу или фармакотерапевтической группе, для которых известна способность вызывать нежелательные реакции
- При наличии сведений, имеющих значение для безопасности применения препарата у человека, полученных:
 - из базового фармакологического исследования
 - при проведении клинических исследований
 - из источников фармаконадзора
 - из литературных источников
 - прочее

Дополнительные исследования (примеры)

Прочие

- Потенциал развития лекарственной зависимости
- Влияние на иммунную систему
- Влияние на пищеварительную систему
- Влияние на выделительную систему
- прочее

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

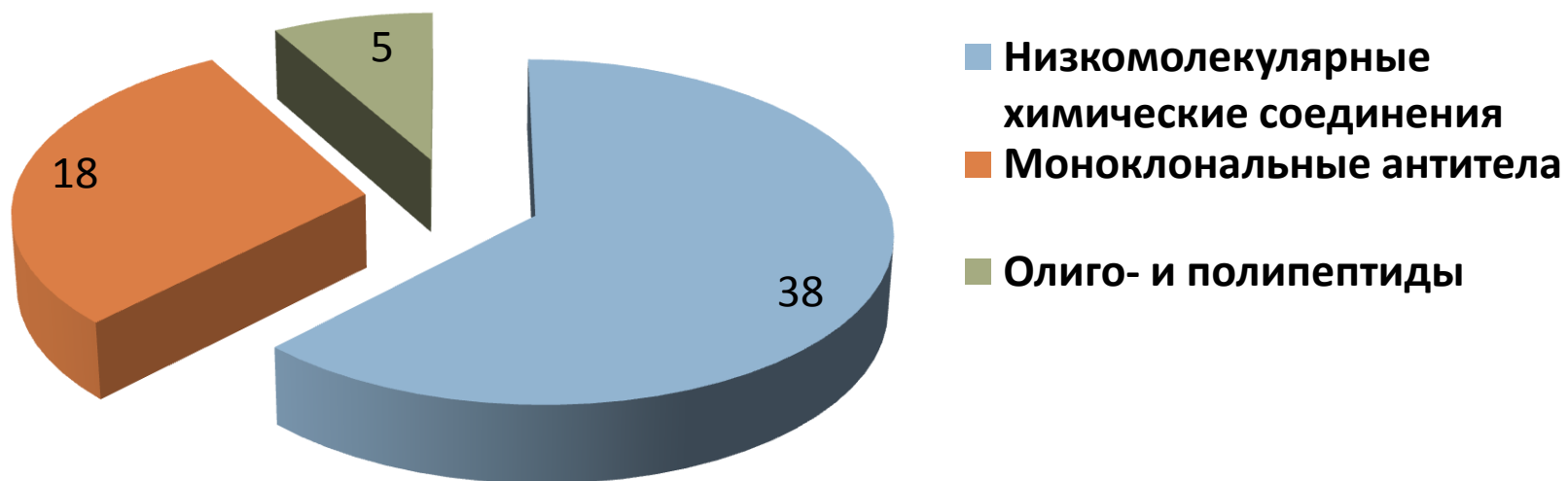
Применимы для:

- новых химических молекул
- препаратов, полученных биотехнологическим путем
- разрешенных лекарственных средств
 - выявлены нежелательные эффекты
 - новая популяция пациентов
 - новый путь введения
 - прочее

Фармакологические исследования безопасности: ВЫВОДЫ

- Исследования фармакологической безопасности являются неотъемлемой частью изучения безопасности новых лекарственных препаратов
- Обязательному изучению подлежит влияние препарата на функцию сердечно-сосудистой, центральной нервной и дыхательной системы
- Рекомендуется включать в регистрационное досье обоснование нецелесообразности проведения последующих и дополнительных исследований при их отсутствии
- Исследования фармакологической безопасности должны соответствовать правилам надлежащей лабораторной практики
- При экспертной оценке проведенных исследований используются критерии, учитывающие группу, к которой относится препарат, и конкретные условия его применения

Оригинальные препараты – 2016



Низкомолекулярные соединения

Страна	Кол-во	Условия эксперимента	Примечания
Великобритания	3	В полном объеме	
	1	Краткие сведения	Запрос
Германия	3	В полном объеме	
Дания	3	В полном объеме	1 препарат для местного применения
Италия	2	В полном объеме	
Россия	1	В полном объеме ССС	Обоснована нецелесообразность
	3	При изучении токсичности	1 в ответ на запрос Нет раздела ФБ в Брошюре
США	18	В полном объеме	2 – в ответ на запрос
Швейцария	3	В полном объеме	
Япония	1	В полном объеме	

Исследования фармакологической безопасности

Моноклональные антитела

Страна	Количество препаратов	Условия эксперимента	Примечания
Бельгия, Великобритания, Ирландия, Франция, Швейцария	1 (для каждой страны)	При изучение токсичности при повторном введении	
Германия, Швейцария	1 (для каждой страны)	Не изучали	Нет релевантной модели
Россия	2	При изучение токсичности при повторном введении	Нет раздела ФБ в Брошюре
США	4	Телеметрия	
	2	Телеметрия, пульсоксиметрия	
	1	«Не влиял на изученные системы»	Запрос

Изучение токсикокинетики при доклинической оценке безопасности лекарственных средств

*оценка системной экспозиции в
токсикологических исследованиях*

Нормативно-методическая база

- Note for Guidance On Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity studies S3A (1994) - Руководство по токсикокинетике: оценка системной экспозиции в токсикологических исследованиях (ICH S3A) - на основании данного документа разрабатывается Руководство ЕАЭС
- Лекарственные средства для медицинского применения – Доклинические токсикологические и фармакокинетические исследования безопасности (ГОСТ 56702 2015 (утвержден 11.11.2015) - включает в себя идентичные основные нормативные положения руководств ICH S3A и S3B (1994)
- Глава «Токсикокинетические и фармакокинетические исследования» (Руководство по экспертизе лекарственных средств, т.1, 2013 – Доклинические исследования безопасности с целью проведения клинических исследований и государственной регистрации лекарственных препаратов)

Цель руководства (стандарта) по проведению исследований токсикокинетики

- Обеспечение единства подходов к
 - разработке плана токсикологических исследований
 - оценке токсикокинетических параметров
- Интеграция фармакокинетических исследований в программу токсикологических исследований
- Обеспечение рациональности программы доклинических исследований безопасности

Определение

Токсикокинетические исследования – получение фармакокинетических данных при проведении токсикологических исследований или в специально планируемых исследованиях с целью оценки системной экспозиции действующего вещества, в том числе в дозах токсического диапазона

Токсикокинетические исследования служат «мостиком» между доклиническими и клиническими данными

Для чего нужны сведения о кинетике нового терапевтически активного вещества при проведении токсикологического эксперимента ?

- для лучшего понимания полученных результатов (например: подтверждения, что у животных достигалась соответствующая системная экспозиция вводимого вещества и/или его метаболитов)
- для сравнения системной экспозиции у животных с клиническими данными о фармакокинетике препарата у человека при интегральной оценке пользы и риска

Основная задача исследователя-токсиколога – интерпретация результатов токсикологических исследований, а не изучение фармакокинетических параметров

Цель токсикокинетических исследований

Основная цель – это описание

- системной экспозиции вещества, достигаемой у ЖИВОТНЫХ
- связи системной экспозиции с
 - вводимой дозой
 - длительностью токсикологического исследования

Цель токсикокинетических исследований

Вторичные цели

- установление связи системной экспозиции с токсикологическими данными для оценки безопасности при проведении клинического исследования
- обоснование релевантности экспериментальных животных и режимов дозирования при проведении токсикологических исследований
- получение информации для планирования дальнейших токсикологических исследований.

Какие параметры важны для токсиколога

- С_{макс} - значение максимальной концентрации
- Т_{макс} – время достижения максимальной концентрации
- AUC (area under curve – интегральная площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»)

Определение запаса безопасности на основании токсикокинетических исследований

Вид животных	NOAEL (мг/кг)	С _{тах} (нг/мл)	Запас безопасности (по С _{тах})	AUC (нг × ч/мл)	Запас безопасности (AUC)
Крысы	120	5838	133	69547	185
Карликовые свиньи	120	2073	47	22519	61
Кролики	80	1915	44	9569	26

Человек		
Терапевтическая доза	С _{тах}	AUC
0,43 мг/кг	44	370

С_{тах} (крысы) 5838 : 44 = 133
С_{тах} (карликовые свиньи) 2073 : 44 = 47

Обоснование схемы отбора образцов

Частота забора проб должна обеспечить получение достоверной информации, но не влиять на физиологическое состояние животных

Необходимо руководствоваться уже имеющимися данными, полученными:

- при изучении фармакокинетики;
- из ранних токсикологических исследований;
- из исследований по подбору доз и т.д.

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

- Должны обладать специфичностью в отношении определяемого вещества, правильностью и прецизионностью
- Предел количественного определения должен быть достаточным для измерений в диапазоне концентраций, ожидаемых при проведении токсикологических исследований
- Необходимо обосновать выбор анализа и сред (матриц – биологические жидкости/ткани). Дополнительное обоснование требуется, если лекарственное средство представляет собой рацемат/смесь анантиомеров
- Необходимо изучить действие эндогенных веществ, влияющих на результаты измерения

Аналитические методики (продолжение)

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 валидированы

Статистическая оценка данных

- Высокий уровень прецизионности, как правило, не требуется, в связи с большой межгрупповой и внутригрупповой вариабельностью кинетических параметров и небольшим количеством животных, используемых при изучении токсикокинетики
- Следует предусмотреть вычисление средних значений/медиан и уровня вариабельности, однако в некоторых случаях более важны индивидуальные данные по каждому животному, чем статистический анализ группы
- Должно быть представлено обоснование при проведении преобразования данных (например, логарифмического)

Отчет об изучении токсикокинетики должен содержать:

- подробные сведения о полученных результатах, их оценку и использование при интерпретации результатов токсикологических исследований;
- описание аналитических методик
- обоснование выбора анализа и среды

Токсикокинетические исследования целесообразно проводить при изучении:

- Токсичности при однократном введении
- Токсичности при повторном введении
- Репродуктивной токсичности
- Генотоксичности
- Канцерогенности
- Для анализа последствий изменения клинического пути введения препарата

Токсикокинетические исследования являются важной частью программы доклинической разработки препарата

Они позволяют:

- подтвердить достижение необходимой системной экспозиции препарата у животных
- Провести информативное сравнение данных, полученных на разных видах животных
- Подтвердить релевантность выбора вида животных (в том числе, схожесть с человеком профиля метаболизма препарата)

Используются при интегральной оценке пользы и риска