

ПРИЛОЖЕНИЕ
к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от №

**РУКОВОДСТВО
по изучению токсикокинетики и оценке системного
воздействия в токсикологических исследованиях**

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

2. Для целей настоящего Руководства под токсикокинетикой понимается получение, в целях оценки системной экспозиции, фармакокинетических данных либо в рамках проведения доклинических токсикологических исследований, либо в специально спланированных вспомогательных исследованиях. Указанные данные используются для интерпретации результатов токсикологических исследований и их значимости для клинической безопасности.

3. Настоящее Руководство разработано в целях понимания значения и применения токсикокинетики, а также выработки рекомендаций по разработке стратегий испытаний в токсикокинетике. В Руководстве описана необходимость интеграции фармакокинетики в токсикологические испытания, которая должна содействовать

интерпретации токсикологических данных и способствовать разработке рациональных дизайнов исследований.

4. Токсикокинетические измерения осуществляются, как правило, в рамках токсикологических исследований и описываются в настоящем Руководстве как «сопутствующая токсикокинетика». В качестве альтернативы сбор данных допускается осуществлять в рамках других вспомогательных исследований, моделирующих условия проведения токсикологических исследований.

5. Токсикокинетические процедуры позволяют получить фармакокинетические данные при многократном дозировании исследуемым видам животных при мониторинге соответствующих параметров, позволяя тем самым избежать дублирования таких исследований; оптимальный дизайн сбора данных позволит снизить требуемое количество особей.

6. Различные компоненты совокупной программы доклинического изучения фармакокинетики и метаболизма могут вносить ценный вклад в интерпретацию токсикологических данных. Вместе с тем токсикокинетические данные сосредоточены на кинетике нового терапевтического средства в самих токсикологических исследованиях.

7. Таким образом, токсикокинетика является составной частью программы доклинических исследований; она должна повышать ценность получаемых токсикологических данных как с точки зрения понимания токсикологических испытаний, так и при сопоставлении с клиническими данными в рамках оценки рисков и безопасности для человека. Благодаря интеграции токсикокинетики в токсикологические испытания и ее связующей роли между доклиническими и клиническими исследованиями, ее основной задачей является интерпретация результатов токсикологических испытаний, а не

установлении характеристик базовых фармакокинетических параметров исследуемого вещества.

8. Поскольку разработка лекарственного препарата – есть динамический процесс, предусматривающий непрерывную обратную связь между доклиническими и клиническими исследованиями, строго регламентированные процедуры по применению токсикокинетики не рекомендуются. Сбор токсикокинетических данных во всех исследованиях может не требоваться, необходимость подобных данных должна диктоваться научным анализом. Необходимость в получении токсикокинетических данных и степень оценки экспозиции в отдельных исследованиях токсичности должны основываться на гибком пошаговом подходе и принятии решений в каждом конкретном случае для получения достаточной информации по анализу рисков и оценке безопасности.

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

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

«аналит» – химическое вещество, анализируемое в выбранных биологических образцах;

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

«валидировать» – в контексте аналитического метода – подтвердить правильность, прецизионность, воспроизводимость,

функцию отклика (линейность) и специфичность аналитического метода в отношении изучаемой биологической матрицы и определяемого в количественном выражении аналита;

«матрица» – кровь, плазма, моча, сыворотка или другая биологическая жидкость или ткань, подлежащая анализу;

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

«сопутствующие токсикокинетические испытания» – токсикокинетические испытания, проводимые в рамках исследования токсичности у всех животных, либо у соответствующих подгрупп, или у дополнительной группы животных;

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

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

«поддержка» – в контексте токсикологического исследования – подтверждение дизайна исследования токсичности в соответствии с принципами проведения исследований фармакокинетики и метаболизма, который может включать в себя 2 отдельных этапа:

подтверждение с использованием токсикокинетических принципов экспозиции у животных с достижением соответствующих уровней системных концентраций исследуемого препарата (см. раздел III.IV) и (или) его метаболитов;

подтверждение приемлемости метаболического профиля изучаемого биологического вида. Подтверждающие данные, как правило, получают по результатам исследований метаболизма у животных и с участием человека;

«экспозиция» – воздействие вещества, в том числе и его метаболитов, определяемое фармакокинетическими параметрами, указывающими на местную или системную нагрузку на исследуемый вид животных. Наиболее часто используемыми параметрами являются площадь под кривой «концентрация в матрице – время» (AUC) и (или) максимальная концентрация в матрице (C_{max}), или при любом другом выбранном моменте времени ($C_{(время)}$). В определенных случаях более подходящими являются другие параметры.

II. Цели токсикокинетики и определяемые параметры

11. Основная цель токсикокинетики – описать системную экспозицию, достигаемую у животных, и ее зависимость от величины дозы и динамики хода токсикологического исследования.

12. Вторичные цели:

соотнести экспозицию, достигаемую в токсикологических исследованиях, с токсикологическими данными и способствовать оценке значимости указанных данных для клинической безопасности;

подкрепить выбор видов животных и режим дозирования в доклинических токсикологических исследованиях;

получить сведения, которые вместе с токсикологическими данными помогут спланировать последующие доклинические токсикологические исследования.

13. Указанные цели можно достичь путем определения одного или нескольких фармакокинетических параметров на основе измерений, выполненных в соответствующие временные точки в ходе отдельных исследований. Такими измерениями, как правило, являются концентрации в плазме (цельной крови или сыворотке) исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов); их выбор следует осуществлять в индивидуальном порядке. Для оценки экспозиции в токсикокинетических исследованиях наиболее часто используемыми параметрами являются AUC, C_{\max} и $C_{(\text{время})}$ в плазме. В случае отдельных соединений экспозицию целесообразнее рассчитывать на основании их несвязанной (с белками плазмы) концентрации. Для отдельных соединений целесообразно использовать измерение иных параметров для оценки экспозиции, например экскрецию с мочой. При интерпретации токсикокинетических данных также существенную информацию могут представлять производные параметры, например биодоступность, период полувыведения, фракция несвязанного лекарства и объем распределения. Выбор параметров и временных точек необходимо осуществлять для каждого соединения в индивидуальном порядке, принимая во внимания принципы, изложенные в разделе III настоящего Руководства.

14. Указанные данные допускается получать от всех особей, включенных в токсикологическое исследование, репрезентативных подгрупп, спутниковых групп (с учетом указаний подраздела 5 раздела III настоящего Руководства) или в отдельных исследованиях.

15. К токсикологическим исследованиям, для которых полезны токсикокинетические сведения, относятся исследования токсичности с однократным и многократным дозированием, исследования репродуктивной токсичности, генотоксичности и канцерогенности. Токсикокинетические данные также могут оказаться ценными при оценке последствий предлагаемого изменения клинического пути введения.

III. Общие принципы, требующие рассмотрения

1. Общие положения

16. В нижеследующих разделах описываются некоторые общие принципы, которые необходимо принимать во внимание при планировании отдельных исследований.

Для токсикологических исследований, подлежащих проведению в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Советом Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81, сопутствующая токсикокинетика также должна соответствовать указанным Правилам. Токсикокинетические исследования, ретроспективно планируемые для получения определенного комплекса данных в условиях, тщательно моделирующие таковые для токсикологических исследований, также должны соответствовать Правилам надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, если они необходимы для оценки безопасности.

2. Количественное определение экспозиции

17. Количественное определение системной экспозиции позволяет оценить нагрузку на испытуемый вид животных и способствует интерпретации сходств и различий в токсичности между дозовыми группами, животными разного вида и пола. Экспозиция может выражаться в виде концентрации в плазме (сыворотке или крови) или AUC исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов). В некоторых случаях исследования направлены на изучение концентраций веществ в тканях. При планировании токсикологических исследований необходимо учитывать экспозицию и дозозависимость у человека в терапевтическом диапазоне доз (предполагаемом или установленном) для того, чтобы получить соответствующую экспозицию при различных уровнях доз в исследованиях токсичности на животных. Необходимо также учитывать потенциальные межвидовые различия в фармакодинамике вещества (качественные либо количественные).

18. Фармакодинамические эффекты или токсичность также могут служить подтверждением экспозиции, а в некоторых случаях даже заменять собой фармакокинетические параметры.

В ходе токсикокинетического мониторинга или построения профиля токсичности необходимо установить достигнутую в ходе исследования величину экспозиции, она также может сигнализировать токсикологу о возникших нелинейных, дозозависимых изменениях экспозиции (примечание 1). Токсикокинетические сведения могут способствовать более качественному межвидовому сравнению, чем простое сравнение дозы/массы тела (или площади поверхности тела).

3. Обоснование временных точек взятия образцов

19. Частота временных точек взятия жидкостей организма в сопутствующих токсикокинетических исследованиях должна определяться необходимостью получения требуемых данных, но быть не настолько высокой, чтобы сказаться на нормальном ходе исследования или причинить неоправданный физиологический стресс животным. Если образцы берутся у животных из основного исследования, необходимо заранее определить, будут ли образцы в целях обеспечения единого подхода ко всем животным в исследовании отбираться у всех дозированных особей и контролей, или отбор будет осуществляться в репрезентативных подгруппах одинакового размера. В каждом исследовании необходимо обосновывать число временных точек с позиций их достаточности для оценки экспозиции (см. раздел IV. II). Обоснование должно основываться на кинетических данных, полученных в предыдущих токсикологических исследованиях, в пилотных исследованиях и исследованиях по поиску диапазона доз, в отдельных исследованиях на той же животной модели или других моделях, позволяющих выполнить надежную экстраполяцию.

4. Вклад в установление величины дозы для достижения требуемой экспозиции

20. Установление величин доз в токсикологических исследованиях главным образом диктуется токсикологическими данными и фармакодинамическими ответами испытуемых видов животных. Вместе с тем в установление величин доз могут вносить вклад следующие токсикокинетические принципы.

Низкие дозы

21. При низкой дозе, предпочтительно нетоксической, экспозиция у животных в любом токсикологическом исследовании должна в идеале равняться или незначительно превышать максимальную ожидаемую (или которая будет достигнута) у пациентов. В данном случае под нетоксической дозой (считающейся совпадающей с «дозой, не оказывающей явного нежелательного действия») понимается доза, при которой отмечается определенный фармакологический ответ, но при этом не проявляются никакие нежелательные эффекты. Несмотря на то что такой идеал не всегда достижим и низкие дозы нередко требуют определения на основании токсикологических расчетов, тем не менее необходимо определить системную экспозицию.

Промежуточные дозы

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

Высокие дозы

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

24. Если токсикологические данные свидетельствуют, что абсорбция соединения ограничивает экспозицию исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов) (в этом случае необходимо

установить, что именно абсорбция является скоростью-ограничивающим этапом и что ограничения экспозиции введенного вещества не обусловлены повышенным клиренсом), в отсутствие иных дозолимитирующих ограничений (пределы допустимых объемов перорального введения жидкостей животным могут не позволять ввести необходимую дозу для относительно нетоксических соединений, применяемых в форме растворов или суспензий) в качестве высшей используемой дозы необходимо принять наименьшую дозу вещества, обеспечивающую максимальную экспозицию.

25. Если выбранные дозы приводят к нелинейной кинетике соединения, необходимо подробно интерпретировать все разновидности токсикологических данных.

Вследствие нелинейной кинетики в результате насыщения процессов клиренса экспозиция соединения может неожиданно возрастать. Повышение экспозиции может также происходить во время исследования соединений, обладающих чрезвычайно длительным периодом полувыведения. Необходимо уделять особое внимание соединениям, C_{\max} которых достигает высоких значений в течение относительно короткого времени в интервале дозирования. И наоборот, неожиданно низкая экспозиция может быть обусловлена аутоиндукцией метаболизирующих ферментов.

Вместе с тем нелинейная кинетика соединения необязательно накладывает ограничения на токсикологические исследования или дискредитирует полученные данные; в этой ситуации токсикокинетика весьма ценна для оценки зависимости экспозиции от дозы.

5. Степень оценки экспозиции в токсикологических исследованиях

26. В целях получения основной информации для оценки рисков системную экспозицию соединения в токсикологических исследованиях необходимо оценивать на достаточном числе особей и дозовых групп. Подвергать анализу образцы, получаемые от контрольных групп, как правило не требуется. Допускается получить образцы, а затем проанализировать их, если предполагается, что это поможет интерпретации результатов или валидации аналитического метода.

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

28. Необходимо использовать минимальное число животных, достаточное для получения необходимых токсикокинетических данных. Если в основном исследовании используются самцы и самки, то оценку экспозиции проводят на животных обоего пола, если только нет оснований, чтобы этого не делать.

29. Получать токсикокинетические данные из исследований различной продолжительности необязательно, если режим дозирования принципиально не меняется (см. также IV.Ш.).

6. Факторы, осложняющие интерпретацию экспозиции

30. Несмотря на то что описанная выше оценка экспозиции может способствовать интерпретации результатов токсикологических исследований и сравнению с экспозицией у человека, следует отметить ряд ограничений.

31. Необходимо учитывать межвидовые различия в связывании с белками, захвате тканями, свойствах рецепторов и метаболическом профиле. Например, иногда целесообразнее выражать экспозицию для соединений, с высокой степенью связывания с белками, в пересчете на свободную (несвязанную) концентрацию. Кроме того, осложняющими факторами могут выступать фармакологическая активность метаболитов, их токсикологический профиль, а также антигенность биотехнологических препаратов. Более того, следует отметить, что даже при относительно низких плазменных концентрациях, в определенных органах и тканях может достигаться высокое содержание введенного соединения и (или) его метаболита (метаболитов).

7. Путь введения

32. При выборе токсикокинетической стратегии для альтернативных путей введения, например для ингаляционной, местной или парентеральной доставки, необходимо руководствоваться фармакокинетическими свойствами вещества, вводимого с помощью предлагаемого пути.

33. В некоторых случаях предлагается зарегистрировать новый клинический путь введения лекарственного препарата; например, препарат, изначально разработанный в виде пероральной формуляции, впоследствии разрабатывается для внутривенного введения. В этом

контексте потребуется выяснить, приведет ли изменение клинического пути к значительному снижению границы безопасности.

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

8. Определение метаболитов

35. Основная цель токсикокинетики – описать системную экспозицию введенного соединения, достигаемую у видов животных, используемых в токсикологических исследованиях. Существуют случаи, когда измерение концентрации метаболитов в плазме или других биологических средах является особенно важным при проведении токсикокинетических исследований:

если необходимо подтверждение экспозиции метаболита (метаболитов), образующегося у человека, в доклинических токсикологических исследованиях, чтобы подтвердить достаточность токсикологических испытаний таких метаболитов;

если вводимое соединение является пролекарством и признано, что образующийся метаболит является основным действующим веществом;

если соединение метаболизируется до одного или более фармакологически либо токсикологически активных метаболитов, способных вносить существенный вклад в ответ органов/тканей;

если исходное соединение интенсивно метаболизируется и измерение плазменных или тканевых концентраций основного метаболита является единственным способом оценки экспозиции введения соединения в токсикологических исследованиях (при этом определение метаболита (метаболитов) в рамках токсикокинетического анализа служит только для оценки экспозиции и не позволяет учесть наличие возможных реактивных промежуточных метаболитов).

9. Статистическая оценка данных

36. Данные должны позволять проведение репрезентативной оценки экспозиции. Вместе с тем ввиду возможной высокой внутри- и межиндивидуальной вариации кинетических параметров и небольшого числа особей, используемых для получения токсикокинетических данных, высокая, со статистической точки зрения, точность, как правило, не требуется. Необходимо рассчитать средние или медианы и оценить вариацию, однако в некоторых случаях данные, полученные от отдельных особей, могут оказаться важнее отточенного статистического анализа групповых данных.

Необходимо предоставить основание для какого-либо преобразования данных (например, логарифмического).

10. Аналитические методы

37. Внедрение фармакокинетики в токсикологические испытания предполагает раннюю разработку аналитических методов, выбор

аналитов и матриц которых необходимо непрерывно пересматривать по мере накопления сведений о метаболизме и межвидовых различиях.

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

39. Необходимо указать выбранные аналит и матрицу (биологические жидкости или ткань), используемые в анализе, а также изучить возможное искажающее влияние эндогенных компонентов во всех видах образцов (от всех видов животных), подлежащих изучению. Матрицами выбора в токсикокинетических исследованиях, как правило, являются плазма, сыворотка и цельная кровь.

Если лекарственное вещество является рацематом или некоторой другой смесью энантиомеров, необходимо предоставить дополнительное обоснование выбора аналита (рацемат или энантиомер(ы)).

40. В идеале определяемые в доклинических исследованиях аналит и матрица должны совпадать с таковыми для клинических исследований. Если в доклинических и клинических исследованиях используются разные аналитические методы, все они подлежат должной валидации.

11. Отчетность

41. Необходимо предоставить всестороннюю характеристику полученных токсикокинетических данных вместе с оценкой результатов и последствий для интерпретации токсикологических данных.

42. Необходимо описать аналитические методики или привести ссылку на них. Кроме того, необходимо представить научное основание выбора проанализированной матрицы и измеренного аналита (с учетом указаний подразделов 8 и 10 раздела III настоящего Руководства).

43. Размещение отчета в досье зависит от того, являются ли данные специфичными для некоторого одного токсикологического исследования или относятся ко всем токсикологическим испытаниям.

IV Токсикокинетика в различных областях испытаний на токсичность — частные аспекты

1. Общие положения

44. Основываясь на вышеописанных токсикокинетических принципах, для отдельных областей испытаний на токсичность имеются особенности, требующие специального рассмотрения. При необходимости допускается увеличить или снизить частоту мониторинга или получения токсикокинетического профиля экспозиции.

45. В некоторых случаях целесообразно отбирать образцы только у некоторых отдельных особей, если это будет способствовать интерпретации токсикологических данных у этих животных.

2. Исследование токсичности при однократном дозировании

46. Указанные исследования часто проводят в самую раннюю фазу разработки — до разработки биоаналитического метода, поэтому токсикокинетический мониторинг таких исследований, как правило, невозможен. В таких исследованиях, при необходимости, возможно

взятие образцов плазмы и их хранение с целью последующего анализа; в этом случае потребуются соответствующие данные о стабильности аналита в отобранной матрице.

47. В качестве альтернативы возможно проведение дополнительных токсикокинетических исследований после завершения исследования токсичности с однократным дозированием для ответа на вопросы, возникшие в таком исследовании.

48. Результаты кинетических исследований с однократным дозированием могут способствовать выбору состава и прогнозированию скорости и продолжительности экспозиции в интервале дозирования. Это может способствовать выбору соответствующих величин доз для использования в последующих исследованиях.

3. Исследование токсичности при повторном введении

49. При выборе режима введения (включающего в себя дозу, вводимый состав и лекарственную форму, путь введения и частоту дозирования) и видов животных необходимо, по возможности, руководствоваться фармакодинамическими и фармакокинетическими принципами. В самых ранних исследованиях в отсутствие фармакокинетических данных как на животных, так и у человека это не всегда достижимо.

50. Необходимо соответствующим образом встроить токсикокинетику в дизайн исследования. Она может состоять в получении токсикокинетического профиля или мониторинге экспозиции при соответствующих величинах доз в начале и ближе к завершению периода экспозиции соединения у животных первого исследования с многократным введением. Продолжительность первого

исследования с многократным дозированием, предусматривающего сбор токсикокинетических данных для каждого вида животных, составляет, как правило, 14 дней и более. Используемая в последующих исследованиях процедура будет зависеть от результатов первого исследования и всех изменений предлагаемого режима экспозиции соединения. При возникновении затруднений в интерпретации результатов более ранних токсикологических исследований определенных соединений допускается расширить, сузить или модифицировать мониторинг либо получение токсикокинетического профиля соединения.

4. Исследования генотоксичности

51. В случае отрицательных результатов исследований генотоксичности *in vivo* целесообразно продемонстрировать системную экспозицию у использованных видов животных или охарактеризовать экспозицию в ткани-индикаторе.

5. Исследования канцерогенности (онкогенности)

Ориентировочные исследования или исследования выбора диапазона доз

52. В целях получения токсикокинетических данных, необходимых для планирования основных исследований (в соответствии с указаниями раздела IV и подраздела 2 раздела V настоящей Рекомендации), следует осуществлять соответствующий мониторинг или получение токсикокинетических профилей в таких исследованиях. Необходимо уделить особое внимание видам и линиям животных, не включенным в предыдущие токсикологические

исследования, а также впервые используемым путям и способам введения.

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

54. Токсикокинетические данные могут помочь в выборе величин доз соединения в свете сведений о его клинической экспозиции, и если нелинейная кинетика соединения (с учетом указаний пункта 25 настоящего Руководства) затрудняет интерпретацию результатов исследования.

55. Оптимальный дизайн исследования, в принципе, должен обеспечивать достижение с помощью величин доз в исследованиях онкогенности диапазона значений системной экспозиции, превышающих максимальную терапевтическую экспозицию у человека в разное кратное число раз. Вместе с тем признается, что такой идеализированный выбор величин доз может осложнять неустранимые видоспецифичные затруднения. Таким образом, в настоящих указаниях подчеркивается необходимость оценки системной экспозиции исходного соединения и (или) его метаболита (метаболитов) при соответствующих величинах дозах и на различных стадиях исследования онкогенности, чтобы его результаты можно было проанализировать с контексте сравнительной экспозиции на животной модели и у человека.

56. Приемлемой конечной точкой при испытании на канцерогенный потенциал может быть высшая доза, основанная на

знании о вероятной системной экспозиции у испытуемых видов животных и у человека. Исторически сложилось, что для выбора высшей дозы используется токсикологическая конечная точка.

Основные исследования

57. При выборе режима вмешательства, видов и линий животных необходимо, насколько выполнимо, руководствоваться имеющимися фармакокинетическими и токсикокинетическими сведениями. На практике подавляющее большинство таких исследований проводятся на крысах и мышах.

58. Как указано во введении к настоящему разделу, рекомендуется убедиться в согласованности экспозиции в основном исследовании с кинетическими профилями, установленными в отдельных или специальных исследованиях по поиску диапазона доз. В некоторых случаях такой мониторинг рекомендуется осуществлять во время исследования, но его длительность в целом не должна превышать шести месяцев.

6. Исследования репродуктивной токсичности

59. До начала исследований репродуктивной токсичности целесообразно обладать определенными данными о фармакокинетике, поскольку они могут свидетельствовать о необходимости корректировки выбранного вида животных, дизайна исследования и режимов дозирования. В этот момент комплексная или полученная от беременных либо лактирующих животных информация не требуется. Во время анализа исследований в зависимости от их результатов могут

потребоваться фармакокинетические данные от беременных и лактирующих животных.

60. Ограничение экспозиции в исследованиях репродуктивной токсичности обычно диктуется материнской токсичностью. Таким образом, несмотря на ценность в некоторых случаях токсикокинетического мониторинга в исследованиях репродуктивной токсичности, особенно в отношении малотоксичных соединений, такие данные для всех соединений, как правило, получать не требуется.

Если достижение достаточной системной экспозиции ставится под сомнение в связи с отсутствием фармакологического ответа или токсических эффектов, использование токсикокинетических принципов является ценным инструментом определения экспозиций, достигаемых при дозировании на разных стадиях репродуктивного процесса.

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

Исследования фертильности

62. К исследованиям фертильности применяются общие принципы, описанные для исследований токсичности с многократным дозированием (с учетом указаний подраздела 3 раздела V настоящей Рекомендации). Необходимость осуществления мониторинга таких исследований зависит от используемого режима дозирования и сведений, полученных по результатам ранее проведенных исследований на выбранных видах животных.

Исследования на беременных и лактирующих животных

63. При выборе режима вмешательства в течение периода экспозиции необходимо руководствоваться токсикологическими данными, а также фармакокинетическими и токсикокинетическими принципами.

64. Необходимо учитывать, что кинетика у беременных и небеременных животных может различаться.

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

66. При интерпретации результатов испытаний на репродуктивную токсичность необходимо учитывать виды животных, у которых плацентарный перенос вещества подтвердить невозможно.
