ПРИЛОЖЕНИЕ

к Рекомендации Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО
по проведению клинических исследований с участием беременных и кормящих женщин

I. Общие положения

1. Настоящее Руководство содержит указания по получению надежных клинических данных, позволяющих принимать научно обоснованные решения в отношении безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов беременными и кормящими женщинами, участвующими в клинических исследованиях, а также лицами, оказывающими им медицинскую помощь.

2. Назначение клинических исследований с участием беременных или кормящих женщин следует проводить в соответствии с правилами и порядком, установленным законодательством государств – членов Евразийского экономического союза (далее – государства-члены, Союз) и актами органов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

3. Значительное количество беременных и кормящих женщин имеет острые или хронические заболевания (включая физические и (или) психические расстройства, возникающие или обостряющиеся в период беременности и послеродовом периоде), требующие инициации, сохранения поддерживающего или профилактического лечения.

Физиологические изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, могут оказывать влияние на фармакокинетику (ФК) и (или) фармакодинамику (ФД) лекарственного препарата, что может обосновывать необходимость коррекции режима дозирования.

4. Беременных и кормящих женщин как правило исключают из клинических исследований. Как следствие, информация о соотношении «польза – риск» применения лекарственных препаратов в период беременности и лактации в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата весьма ограничена, и решения о лечении приходится принимать на фоне недостаточности этой информации. Это приводит к следующим негативным последствиям для общественного здравоохранения:

необоснованная отмена или отказ от назначения показанной беременным и кормящим женщинам терапии, что приводит к обострению заболевания и причинению вреда здоровью пациентки, течению беременности или ребенку;

непреднамеренный выбор методов лечения, потенциально вредных для пациентки, плода или ребенка;

применению недостаточных или избыточных доз или схем лечения, что приводит к повышению риска недостижения клинического эффекта и (или) развития нежелательных реакций;

необоснованный отказ от грудного вскармливания или его преждевременное прекращение, либо отмена показанной терапии в целях сохранения лактации.

5. Планирование возможности применения лекарственного препарата в период беременности и (или) грудного вскармливания рекомендуется осуществлять на всех этапах его жизненного цикла, начиная с доклинических исследований и заканчивая

пострегистрационным применением. Обоснование невозможности получения таких данных также следует представить на ранних этапах формирования стратегии разработки. Организаторам (спонсорам) программ разработки лекарственных препаратов и клинических исследований рекомендуется:

заблаговременно и на регулярной основе в течение всего процесса разработки лекарственного препарата консультироваться с уполномоченными органами (экспертными организациями) государств-членов относительно планов и возможности включения беременных и (или) кормящих женщин в клинические исследования;

разрабатывать стратегии получения данных, позволяющие принимать обоснованные решения о безопасности, режиме дозирования и эффективности применения лекарственного препарата в указанных популяциях;

прилагать все усилия для минимизации нагрузки на участниц в ходе проведения исследования и исключать любое неправомерное влияние или принуждение при их включении в исследование.

Раннее взаимодействие с заинтересованными сторонами, включая пациентские организации, позволяет решать ключевые этические и организационные вопросы.

6. При рассмотрении вопроса о включении беременных или кормящих женщин в клинические исследования следует оценить соотношение «польза – риск» на основании всех имеющихся данных, обеспечить надлежащую минимизацию рисков и спланировать дизайн исследования, способный дать научно обоснованные результаты.

7. Сбор данных о применении исследуемого лекарственного препарата у беременных и кормящих женщин следует продолжать в пострегистрационном периоде. В целях выявления сигналов по

безопасности, в особенности редких или отсроченных нежелательных реакций, которые не могут быть в полной мере изучены в ходе предрегистрационных клинических исследований, в пострегистрационном периоде следует осуществлять продолжающийся мониторинг безопасности применения лекарственного препарата в популяциях беременных и кормящих женщин. В качестве доказательной базы для оценки профиля безопасности, эффективности и возможностей применения исследуемого лекарственного препарата в указанных группах пациенток могут быть использованы данные реальной клинической практики (РКП), используемые для получения доказательств на основе реальной клинической практики (ДРКП)

8. В качестве источников данных в пострегистрационном периоде могут использоваться данные фармаконадзора, электронные медицинские карты, базы данных медицинского страхования, реестры лекарственных средств или заболеваний, а также иные источники (включая цифровые технологии здравоохранения). Учитывая специфику сбора данных реальной клинической практики в указанных популяциях (в частности, необходимость связи данных матери и ребенка), рекомендуется заблаговременно подготовить платформы для пострегистрационного сбора данных, а также накапливать информацию о характеристиках исследуемой популяции и рисках, связанных с заболеваниями, в целях корректной интерпретации данных.

9. Ожидается, что все имеющиеся данные и результаты анализа соотношения «польза – риск» применения лекарственного препарата во время беременности и грудного вскармливания будут включены и при необходимости актуализированы в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (листке-вкладыше) и в общей характеристике лекарственного препарата. Любая информация в

инструкции по медицинскому применению, касающаяся исходов беременности, должна основываться на имеющихся данных, отражать степень их достоверности и ограничения, а также учитывать фоновые показатели частоты таких исходов в соответствующей популяции, если они известны. Дополнительные положения в отношении информации о применении лекарственных препаратов в период беременности и лактации приводятся в приложении № 1.

II. Сфера применения

10. Настоящее Руководство содержит рекомендации по планированию и проведению клинических исследований с участием беременных и (или) кормящих женщин, а также к порядку сбора, анализа и представления данных о безопасности и эффективности исследуемых лекарственных препаратов в указанных популяциях.

11. Положения настоящего Руководства распространяются на предрегистрационные и пострегистрационные клинические исследования исследуемых лекарственных препаратов в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 (далее – Правила клинической практики), как по показаниям в общей популяции, так и по показаниям, характерным только для беременных и кормящих женщин.

12. В целом, включение беременных и кормящих женщин в клинические исследования следует рассматривать для всех лекарственных препаратов, которые могут быть использованы женщинами детородного возраста. Это особенно важно для состояний, при которых существует значительная неудовлетворенная потребность в медикаментозной терапии в период беременности или грудного

вскармливания; однако область применения настоящего руководства не ограничивается только этими сценариями.

III. Этические аспекты

13. Включение беременных и кормящих женщин в клинические исследования для обеспечения безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов на основе доказательств является этичным и соответствует принципам Хельсинкской декларацией, принятой на XVIII Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в 1964 году, Правилам клинической практики и Руководству по общим вопросам клинических исследований (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 11). Помимо спонсора и уполномоченных органов, ответственность за оценку обоснованности рисков при проведении исследования относительно ожидаемой пользы несут Независимые этические комитеты или Экспертные советы организаций. Следует рассмотреть возможность привлечения Независимого этического комитета или Экспертного совета организации, имеющих опыт работы с беременными и кормящими женщинами. В протоколах исследования с участием беременных или кормящих женщин, ответственность этих комитетов включает ответственность за саму участницу, ее беременность, а также за плод или младенца, находящегося на грудном вскармливании. Таким образом, для обеспечения этичного проведения исследования следует дополнительно рассмотреть вопрос о необходимости принятия соответствующих мер предосторожности в связи с беременностью или грудным вскармливанием (включая меры по снижению рисков, предусмотренные протоколом исследования, и критерии прекращения участия в исследовании), а также дополнительно рассмотреть вопрос об

особенностях информированного согласия (согласно подразделам 4 раздела 4 и подраздела 5 раздела 5).

IV. Беременность

1. Стратегия разработки

14. Спонсорам следует учитывать, что подход к включению беременных женщин в клинические исследования потребует тщательной оценки пользы и рисков, которые могут меняться в зависимости от множества факторов, включая стадию клинической разработки, продолжительность лечения, предполагаемое показание и достоверность имеющихся доказательств. Кроме того, подход может различаться в зависимости от предполагаемого триместра беременности участниц, которые будут включены в клиническое исследование. В настоящем разделе изложены рекомендации по включению этих сложных аспектов в стратегию изучения исследуемого лекарственного препарата.

Факторы, которые следует учитывать при планировании сбора данных о беременности

15. Включение сбора данных о беременных женщинах в стратегию разработки начинается с изучения целевого заболевания, популяции пациентов и существующих методов лечения. Кроме того, спонсорам следует учитывать, как беременность может повлиять на динамику заболевания (например, возможное ухудшение состояния при недостаточном или отсутствующем лечении), а также как заболевание пациентки (и его лечение) может повлиять на беременность и ее исходы (например, возможное увеличение риска неблагоприятных исходов беременности из-за неадекватного контроля заболевания). Эти аспекты

повлияют на сроки и характер собираемых данных (согласно подразделу 2 раздела 4).

16. Если существует вероятность, что исследуемый лекарственный препарат будет применяться женщинами детородного возраста, сбор данных о безопасности, эффективности, фармакокинетике во время беременности и прогнозируемого воздействия на плод имеет важное значение для принятия обоснованных решений. Сбор данных следует начинать как можно раньше и в подходящий момент в ходе разработки лекарственного препарата. Спонсорам рекомендуется пересматривать и обновлять стратегию разработки лекарственного препарата по мере появления новой информации или данных.

17. Сбор указанных данных является в медицинской практике критически важным, в том числе в следующих случаях:

чрезвычайные ситуации в сфере общественного здравоохранения;

заболевания, которые при отсутствии лечения с высокой вероятностью негативно скажутся на здоровье беременной, исходе беременности и (или) здоровье плода или ребенка (например, некоторые аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка (СКВ) или ВИЧ-инфекция);

заболевания, для которых доступные методы лечения имеют неудовлетворительную эффективность во время беременности и (или) которые, как известно, связаны с высокими рисками для беременной женщины и (или) плода или ребенка (например, известная или предполагаемая тератогенность или повышенный риск невынашивания беременности).

В таких случаях стратегию разработки следует направить на скорейшее получение данных от беременных женщин, если только нет оснований для отсрочки. Спонсорам следует заблаговременно

приступить к мероприятиям по сбору данных и доказательств, необходимых для последующего включения беременных в клинические исследования на более позднем этапе.

18. В зависимости от характеристик и механизма действия исследуемого лекарственного препарата и (или) заболевания (состояния), а также имеющихся сведений о других аналогичных лекарственных препаратах, может быть целесообразно разработать дизайн исследования, предусматривающий участие женщин на протяжении всего срока беременности, в любой период беременности или только в определенные триместры беременности (например, исключение воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов в третьем триместре).

19. Положения настоящего Руководства не распространяются на клинические исследования пренатальных вмешательств, направленных на улучшение исходов для плода или новорожденного, однако принципы, изложенные в нем, допускается применять при их проведении.

Необходимые доказательства для обоснования включения беременных женщин в клинические исследования

20. В соответствии с Руководством по общим вопросам клинических исследований цель подхода к сбору данных, получаемых у беременных женщин в клинических исследованиях, обеспечить систематическое расширение доказательной базы из всех соответствующих популяций и источников. Приоритетом является безопасность участниц, которая обеспечивается за счет принятия решений на основе имеющихся фактических данных. Программы разработки следует направить на получение доклинических и клинических данных, необходимых для обеспечения возможности

включения беременных в клинические исследования на соответствующем этапе клинической разработки.

21. Данные и доказательства, необходимые для обоснования принятия решения о включении беременных женщин в клиническое исследование или о продолжении участия женщин, забеременевших в ходе исследования, зависят от совокупности доказательств и учета следующих факторов:

показания к применению и целевая популяция;

данные доклинических исследований;

предполагаемая польза;

клиническая фармакология исследуемого лекарственного препарата;

биологическая вероятность вреда, причиняемого воздействием во время беременности;

срока беременности, в который будет применяться исследуемый лекарственный препарат;

новизна исследуемого лекарственного препарата (то есть наличие данных о молекулах действующих веществ или методах лечения, аналогичных действующему веществу исследуемого лекарственного препарата).

В стратегии разработки план сбора клинических данных должен основываться на комплексной оценке этих факторов.

22. Перед началом исследований с участием беременных женщин следует оценить результаты соответствующих доклинических исследований. Эти исследования могут включать в себя:

стандартные исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности (DART) (в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических

исследований и регистрации лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202) и приложением № 2);

стандартный набор исследований генотоксичности (если это применимо), в соответствии с руководством по исследованию генотоксичности и интерпретации полученных данных принимаемом Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия);

надлежащим образом квалифицированные (валидированные) альтернативные исследования;

любое надлежащим образом квалифицированное (валидированное) соответствующее моделирование.

23. Следует оценить доклинические исследования с точки зрения их информативности в отношении безопасности исследуемого лекарственного препарата для целевой популяции пациентов и внести необходимые корректировки в тип необходимых исследований и (или) дизайн исследования. Например, сроки и (или) необходимость проведения исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности (DART) могут зависеть от характеристик исследуемого лекарственного препарата (таких как характеристики биотехнологических лекарственных препаратов, согласно главе 5.3 Правил проведения исследований биологических лекарственных средств, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 20166 г. № 89), клинических показаний (таких как показания, описанные в руководстве по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов, принимаемом Комиссией) и (или) целевой популяции пациентов (например, воздействие в третьем или первом триместре беременности). Следует провести дополнительную оценку доклинических данных, чтобы понять

любые потенциальные риски для беременности. При выявлении рисков могут потребоваться дальнейшие исследования с применением модифицированных исследований репродуктивной токсичности для более детального описания рисков (например, исследования, изучающие риски для эмбрионального и фетального периодов, продолжительность применения).

24. Помимо сбора доклинических данных, необходимых для проведения исследований во время беременности, обычно также требуется получение клинических данных от небеременных женщин. В целом клинические данные, подтверждающие безопасность и потенциальную пользу для небеременных участниц исследования, вполне могут быть применимы и к беременным женщинам. Необходимое количество и тип данных от небеременных участниц, как правило, будут аналогичны данным, необходимым для продолжения клинических исследований изучаемого лекарственного препарата.

25. После получения необходимых доклинических и клинических данных спонсору следует провести оценку соотношения «польза – риск», включающую всю соответствующую информацию, описанную в настоящем разделе, используя подход, основанный на оценке совокупности доказательств. Целью данной оценки является определение того, являются ли риски проведения клинических исследований во время беременности обоснованными, учитывая предполагаемую пользу.

26. Если спонсор сочтет, что проведение клинических исследований во время беременности пока нецелесообразно, ему следует попытаться получить дополнительные данные, если только нет оснований для отказа от изучения исследуемого лекарственного препарата во время беременности. Если спонсор сочтет целесообразным

проведение клинических исследований во время беременности, то следует рассмотреть и (или) включить в стратегию разработки следующие подходы или действия (в произвольном порядке):

набор беременных женщин для участия в текущих и (или) последующих клинических исследованиях;

отмена обязательных требований к использованию контрацепции в текущих и (или) последующих клинических исследованиях;

продолжение участия женщин, забеременевших во время клинических исследований;

при необходимости может быть проведено исследование, специально разработанное для беременных женщин.

Отсутствие полных данных необходимых для подтверждения благоприятного соотношения «польза – риск»

27. Прежде чем наступит этап, на котором включение беременных женщин в программу клинической разработки лекарственного препарата станет целесообразным, в клинических исследованиях с использованием этого препарата, следует обеспечить обязательное использование контрацепции. Спонсорам следует учитывать и планировать возможность наступления беременности у участников исследования детородного возраста, даже если протокол исследования предусматривает строгие требования к обязательной контрацепции. Особенности дизайна и проведения исследования в случае наступления незапланированной беременности описаны в пункте 55.

28. Следует принять решение относительно возможности продолжения приема исследуемого лекарственного препарата при наступлении беременности, несмотря на обязательную контрацепцию. Продолжение приема лекарственного препарата зачастую может быть

неоправданно, но могут быть исключения. При принятии решения целесообразно учитывать следующие факторы:

информация, полученная на текущий момент, о безопасности применения исследуемого лекарственного препарата во время беременности (доклинические и клинические данные);

текущее состояние здоровья участницы, включая беременность и имеющиеся заболевания;

риски, связанные с приостановкой лечения в рамках исследования (например, возможное обострение заболевания, пригодность или тератогенность альтернативных методов лечения, или влияние заболевания на беременность);

любая потенциальная утрата возможной пользы (эффективности), которая могла бы быть получена при продолжении приеме исследуемого лекарственного препарата в рамках исследования (например, за счет улучшения состояния по основному заболеванию).

Если будет принято решение о продолжении лечения исследуемым лекарственным препаратом, то от участницы исследования следует повторно получить согласие как от беременной участницы.

Наличие данных, указывающих на потенциальную небезопасность для беременности

29. Если доклинические и (или) клинические данные указывают на потенциальную опасность исследуемого лекарственного препарата для беременной женщины и (или) плода, спонсор может прийти к выводу, что включение беременных женщин в клинические исследования изначально нецелесообразно. Однако для некоторых исследуемых лекарственных препаратов польза от их применения во время беременности может по-прежнему превышать потенциальные риски.

Примерами могут служить ситуации, когда целевое заболевание имеет серьезные негативные последствия (например, такие заболевания, как малярия, которые, оказывают неблагоприятное воздействие как на мать, так и на плод) или, когда доступные методы лечения вызывают опасения с точки зрения безопасности во время беременности (например, метотрексат при системной красной волчанке). В таких случаях вопрос о включении беременных женщин в исследование может рассматриваться в индивидуальном порядке. При определении целесообразности такого подхода крайне важно учитывать, какие дополнительные данные необходимы для описания соотношения «польза – риск», а также следует изучить возможность снижения любых потенциальных рисков. Кроме того, следует учитывать, что клиническая необходимость и потенциальные риски, связанные с препаратом, могут различаться в зависимости от триместра беременности, в течение которого происходит воздействие.

Стратегия при акушерской патологии

30. При разработке исследуемых лекарственных препаратов, предназначенных для лечения акушерской патологии (например, преэклампсии или преждевременных родов), следует проводить клинические исследования с участием беременных женщин для оценки эффективности, безопасности и режима дозирования исследуемого лекарственного препарата. В таких случаях данные, необходимые для продолжения клинических исследований и включаемые в регистрационные досье при заявлении лекарственного препарата на регистрацию, будут специфичны для данной акушерской патологии.

2. Включение беременных женщин в клинические исследования

31. Положения настоящего раздела применяются к исследованиям, допускающим включение беременных женщин, и исследованиям, которые изначально запланированы как исследования с участием беременных женщин. Если в исследовании, проводимом с участием лиц детородного возраста, не требуется использовать средства контрацепции, такое исследование, фактически позволяет включать в него беременных женщин. Получение данных о применении лекарственных препаратов на ранних сроках беременности, вероятно, будет возможно только в тех клинических исследованиях, где не требуется применение контрацепции. Такие исследования будут важны для описания профиля безопасности лекарственного препарата во время беременности, если только не будет веских оснований для отказа от их проведения.

Дизайн и проведение исследования

32. Несмотря на то, что положения настоящего Руководства применяются к правилам включения беременных в интервенционные клинические исследования, при необходимости его положения могут быть использованы при планировании и проведении других типов исследований, если они позволяют включать в них беременных. Спонсору следует тщательно проанализировать, какой дизайн исследования будет наиболее подходящим для оценки исследуемого лекарственного препарата у беременных. Кроме того, следует учитывать влияние на безопасность при беременности всех лекарственных препаратов, используемых в исследовании (то есть исследуемого лекарственного препарата и препарата сравнения).

Квалификация участвующих в исследовании специалистов

33. Учитывая необходимость в специальных знаниях о влиянии исследуемого лекарственного препарата и заболевания на беременность, развитие эмбриона, плода и состояние новорожденного при разработке дизайна исследования и мониторинга безопасности (например проводимого, независимым комитетом по мониторингу данных или другим органом по мониторингу безопасности применения лекарственного препарата) следует провести консультации с соответствующим специалистом (например, акушером-гинекологом или специалистом в области патологии матери и плода) для помощи в интерпретации любых нежелательных явлений, зарегистрированных во время беременности.

Размер выборки

34. При разработке дизайна исследования следует учитывать количество и долю беременных женщин, которые, как ожидается, включены в исследования, принимая во внимание ожидаемую частоту выбывания из исследования в зависимости от целевой популяции и условий проведения исследования.

35. В клинических исследованиях, не связанных с акушерскими показаниями, оценка числа участвующих в них беременных, может помочь в определении конечных точек, поддающихся оценке. В большинстве случаев могут быть получены данные о фармакокинетике (ФК), необходимые для правильного определения режима дозирования во время беременности. Однако малое количество участниц может ограничить возможность сделать выводы о безопасности, особенно, в отношении редких неблагоприятных исходов, таких как определенные врожденные пороки развития.

36. Дизайн клинических исследований разрабатываемых лекарственных препаратов, используемых по акушерским показаниям, а также предназначенных исключительно для беременных женщин должен предполагать достижение количество участниц, которое необходимо для определения конечной точки эффективности.

Аспекты фармакокинетики и режима дозирования

37. В период беременности может возникнуть необходимость изменить дозу или частоту применения исследуемого лекарственного препарата.

38. Физиологические изменения, происходящие во время беременности, могут влиять на абсорбцию, распределение, метаболизм и элиминацию лекарственного препарата, что потенциально может привести к изменению профиля фармакокинетики/фармакодинамики (далее – ФК/ФД) исследуемого лекарственного препарата. Кроме того, степень этих физиологических изменений может меняться в течение беременности, поэтому показатели ФК/ФД следует оценивать в разных триместрах и в послеродовом периоде. В зависимости от продолжительности лечения показатели ФК/ФД следует по возможности оценивать у одной и той же участницы. Период послеродового наблюдения должен быть достаточно продолжительным, чтобы проследить изменения ФК/ФД до возвращения к состоянию, предшествующему беременности.

39. В клинических исследованиях с участием беременных женщин крайне важно указать в протоколе, следует ли беременным женщинам назначать ту же дозу лекарственного препарата, что и небеременным, или другую дозу. Для беременных участниц может потребоваться коррекция дозы лекарственного препарата в случаях, если эффективность лечения

становится недостаточной по причине снижения системного воздействия, или в случаях узкого терапевтического интервала или узких границ безопасности. Для первоначального выбора дозы или режима дозирования для беременных участниц следует учитывать клинические данные и данные о зависимости воздействия от дозы лекарственного препарата, полученные от небеременных участниц. Моделирование с использованием таких подходов, как физиологически обоснованное фармакокинетическое (PBPK) моделирование, учитывающее изменения фармакокинетики во время беременности, может помочь оценить стратегию дозирования. Любые наблюдаемые изменения фармакокинетики у беременных участниц исследования, анализ зависимости «экспозиция – ответ» и анализ популяционной фармакокинетики предоставляют важную информацию для правильного выбора дозы для беременных участниц.

40. На этапе программы клинической разработки стратегию дозирования для беременных участниц следует основывать на всех имеющихся данных. Предложенную стратегию дозирования следует подтвердить или дополнительно пересмотреть на основе результатов клинического исследования (например, с учетом проблем безопасности, выявленных в ходе исследования, и клинических последствий превышения или недостаточности дозы).

Оценка воздействия на плод

41. Перед включением беременных женщин в исследование следует спрогнозировать степень воздействия на плод для оценки соотношения «польза – риск». При отсутствие необходимых данных для оценки рисков следует исходить из предположения о наличии определенной степени воздействия на плод. Оценить воздействие на плод с помощью

доступных методов, таких как забор пуповинной крови, сложно. Тем не менее, физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование может быть полезным инструментом для оценки воздействия на плод. Несмотря на ограничения, данные о воздействии на плод могут способствовать формированию общего фармакологического профиля и профиля безопасности исследуемого лекарственного препарата для плода и младенца.

Конечные точки и исходы

42. Состояние беременных участниц следует оценивать по тем же критериям эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики, что и общую популяцию исследования, с той же частотой оценки состояния, если это возможно (информация об анализе приводится в пунктах 51 – 54). Для беременных участниц также могут потребоваться дополнительные конечные точки (например, данные ФК/ФД). Если запланированный метод измерения конечной точки может представлять риск для беременности (например, компьютерная томография), за участницей следует наблюдать на предмет безопасности или эффективности с использованием альтернативных методов, при их наличии. Рекомендации относительно типа собираемых данных одинаковы независимо от того, была ли участница включена в исследование во время беременности или беременность наступила во время участия в исследовании.

Оценка состояния и сбор данных по беременным участницам

43. В протоколе исследования следует указать обследования, связанные с беременностью, в том числе те, на результаты которых влияют заболевания.

44. К исследованиям с участием беременных женщин применимы стандартные общие рекомендации по оценке безопасности, такие как классификация, оценка и уведомление о нежелательных явлениях (согласно Правилам клинической практики и Руководству по общим вопросам клинических исследований). В дополнение к стандартным оценкам применяются рекомендации по оценке безопасности, приведенные в настоящем разделе и в приложении № 3. Кроме того, следует разработать план систематического наблюдения и сбора данных об исходах, специфичных для беременности, для оценки влияния исследуемого лекарственного препарата на здоровье матери и плода, младенца, ребенка. Оптимальный способ реализации этого подхода следует определять для каждого исследования индивидуально, с учетом ряда факторов, в том числе:

известные свойства исследуемого лекарственного препарата;

известные или потенциальные риски для безопасности других исследуемых лекарственных препаратов того же класса, включая новые данные;

время и степень воздействия во время беременности (согласно пункту 41);

наличие и целесообразность дополнительных способов (методов) оценки течения беременности и состояния здоровья плода, младенца или ребенка;

нагрузка на беременную участницу и новорожденного, младенца, ребенка при дополнительных оценках состояния здоровья.

45. По возможности следует собрать дополнительную информацию, которая поможет в интерпретации профиля безопасности. Эти данные могут обеспечить контекст в тех случаях, когда риски для беременности, связанные с основным заболеванием или другими

внутренними или внешними факторами, хорошо изучены (согласно приложению № 3). В сообщаемых исходах и параметрах данных следует указать точные определения, а также их источники.

46. В рамках оценки состояния здоровья во время исследования может проводиться плановый локальный мониторинг беременности у участниц. К нему могут относиться дородовые и послеродовые контрольные осмотры, консультации неонатолога, ультразвуковые исследования, а также анализы крови и мочи.

47. При условии технической осуществимости, клинической обоснованности и соблюдения требований законодательства государства-члена, для повышения клинической доступности для участницы исследования допускается совместить и (или) объединить визиты в рамках исследования с плановыми визитами (приемами) к врачу по поводу беременности, проводить патронаж в рамках исследования или виртуальные консультации (телемедицинские консультации).

Оценка состояния младенцев и сбор данных

48. Продолжительность последующего наблюдения следует рассматривать отдельно в каждом конкретном случае, и она будет зависеть от периода полувыведения исследуемого лекарственного препарата, показания к применению, доклинических данных, механизма действия, времени и продолжительности воздействия, а также времени до появления интересующих исходов, принимая во внимание то, что пороки развития и нарушения функций или нервно-психического развития могут быть диагностированы только после рождения. Показатели состояния новорожденных при рождении и рассматриваемые исходы в неонатальном периоде приведены в приложении № 3. Следует признать, что последующее наблюдение может продолжаться и после

даты завершения клинического исследования. Спонсорам следует обеспечить наличие механизма для такого последующего наблюдения. В качестве вариантов следует рассмотреть последующие исследования безопасности для конкретных подгрупп, включение в существующие программы, такие как регистры беременных, или другие подходящие методы, позволяющие обеспечить долгосрочный сбор данных о состоянии младенцев.

Контроль безопасности

49. Следует тщательно отслеживать состояние участниц на предмет нежелательных явлений, связанных с беременностью, и при необходимости разработать соответствующие планы действий. Влияние исследуемого лекарственного препарата на здоровье плода и младенца может быть не в полной мере выявлено в ходе клинического исследования. В зависимости от типа исследуемого лекарственного препарата и дизайна исследования, может потребоваться дальнейшее наблюдение после его завершения. Следует предусмотреть наличие подходящих механизмов для такого наблюдения.

50. В случае появления связанных с беременностью сигналов по безопасности следует рассмотреть возможность приостановления или прекращения применения исследуемого лекарственного препарата у беременных. Источниками для обнаружения сигнала могут быть клинические исследования и последующее наблюдение, клиническое применение лекарственного препарата во время беременности или у детей, а также опубликованные научные медицинские данные, при их наличии.

Анализ и интерпретация

51. Данные об эффективности, фармакокинетике и безопасности для беременных женщин могут помочь сделать выводы о том, насколько эффективность, дозирование и безопасность исследуемого лекарственного препарата у беременных женщин сопоставимы с показателями в общей популяции. Данные клинических исследований, даже полученные на небольшой выборке, могут предоставить важную информацию для составления инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристики лекарственного препарата. Кроме того, данные фармакокинетики, полученные от небольшой группы беременных участниц, могут помочь подтвердить данные моделей, аппроксимирующих воздействие лекарственного препарата на беременных женщин в целом. Однако следует проявлять осторожность при анализе результатов клинических исследований в небольших популяциях, таких как беременные женщины, поскольку это может затруднить интерпретацию неблагоприятных исходов беременности.

52. Учитывая, что показания к применению исследуемого лекарственного препарата (то есть основное заболевание или состояние) могут быть опасны для беременности или развития плода или эмбриона, оцениваемые исходы, связанные с беременностью, следует рассматривать в контексте известного влияния заболевания на беременность и плод (например, пороки развития при диабете). Полученные данные об эффективности лекарственного препарата при лечении основного заболевания в данном случае будут дополнены информацией о том, приносит ли лечение основного заболевания с помощью исследуемого лекарственного препарата пользу для беременности и каким образом.

53. Интерпретацию причинно-следственной связи нежелательных явлений у младенцев, подвергшихся воздействию исследуемого лекарственного препарата внутриутробно, следует проводить с осторожностью в случаях, когда размер выборки невелик или отсутствует группа контроля. Следует также учитывать возможные факторы, искажающие результаты. Кроме того, при оценке любых связей между воздействием и исходом следует учитывать триместр беременности, в котором происходило воздействие (например, маловероятно, что дефекты нервной трубки возникнут в результате воздействия в третьем триместре).

54. Внешние референтные показатели неблагоприятных исходов беременности в общей популяции могут быть полезны для обеспечения контекста. Однако более информативными могут оказаться специализированные реестры беременных или наблюдательные исследования, связанные с конкретным заболеванием.

Рекомендации в отношении беременности, наступившей во время клинического исследования с обязательным применением контрацепции

55. Поскольку в исследованиях с обязательным применением контрацепции, согласно пунктам 27 и 28, возможно наступление беременности спонсору рекомендуется разработать протоколы, которые:

а) в зависимости от ситуации, допускают возможность продолжения участия в исследовании с приостановкой применения исследуемого лекарственного препарата на весь период беременности или его досрочного возобновления после получения данных, подтверждающих целесообразность возобновления;

б) в отдельных случаях при наступлении беременности, допускают продолжение лечения после получения повторного информированного

согласия от данной участницы исследования (случаи в которых это может быть целесообразно рассматриваются в пунктах 27 и 28);

в) в случаях, указанных в подпунктах «а» и «б» настоящего раздела предусматривают дополнительный сбор данных (например, фармакодинамические, фармакодинамические и дополнительные данные о безопасности, согласно приложению № 3);

г) устанавливают, предусмотрено ли раскрытие слепого кода (раскрытие группы лечения) в случае беременности, и если оно предусмотрено – определяют конкретные условия или сроки для этого раскрытия. При этом сам факт наступления беременности у участницы не должен служить автоматическим основанием для раскрытия ее распределения по группам лечения.

3. Включение беременных женщин в клинических исследованиях и продолжение их участия в клинических исследованиях

56. Общие положения относительно набора участников, изложенные в Правилах клинической практики, применяются и к клиническим исследованиям с участием беременных женщин.

57. Беременность – это период, когда социальные и (или) семейные интересы выходят на первый план по сравнению со здоровьем небеременной женщины. Это может повлиять на независимость беременной женщины и либо неоправданно стимулировать, либо препятствовать ее участию в клиническом исследовании.

58. Рекомендуется повышать осведомленность о возможностях и особенностях участия в клинических исследованиях во время беременности. Предоставление подробной информации о предлагаемом исследовании и его потенциальном влиянии на будущих беременных

женщин с аналогичным заболеванием может помочь снизить опасения и улучшить набор участниц для этих исследований.

59. Взаимодействие с группами защиты прав пациентов, организациями, ведущими реестры пациентов с конкретными заболеваниями, и врачами, имеющими опыт проведения исследований с участием беременных женщин, до начала клинического исследования может помочь уменьшить трудности с набором участниц или устранить препятствия для участия в исследованиях в конкретных областях и (или) выявить возможности для снижения нагрузки на беременных участниц. Раннее взаимодействие с заинтересованными сторонами может способствовать набору участниц несколькими способами:

привлечение потенциальных участниц и других заинтересованных сторон, таких как соответствующие медицинские работники (например, специалисты в области акушерства и патологии матери и плода), на ранних этапах разработки дизайна исследования может обеспечить получение информации о результатах, ориентированных на пациента, и (или) снизить нагрузку, связанную с включением беременных женщин в клинические исследования (согласно пунктам 63 – 66);

учет культурных различий, связанных с родами, обращением с пуповинной кровью и плацентой (а также с использованием образцов плаценты), позволяющий помочь выявить важные аспекты участия женщин;

привлечение медицинских работников, знакомых с местным сообществом (например, акушерок, патронажных медсестер или специалистов по дородовому уходу), позволяющее помочь в наборе участниц (например, путем предоставления информации об исследовании или запроса контактных данных для последующего наблюдения);

привлечение медицинских работников, занимающихся ведением беременности, позволяющее повысить информированность медицинских работников иных специальностей о ценности участия их пациенток в исследованиях заболеваний, которые могут повлиять на беременность и здоровье будущего ребенка, а также помочь устранить любые опасения и поощрить участие;

заблаговременное рассмотрение вопросов о том, как и когда следует взаимодействовать с потенциальными участницами, может повысить эффективность набора беременных женщин (включая женщин в определенном триместре беременности) к участию в соответствующих клинических исследованиях и позволит оптимально использовать ресурсы спонсора.

60. Дополнительное время, необходимое для наблюдения за исходами беременности и состоянием здоровья младенца, может означать, что для удержания участниц в исследовании потребуются дополнительные меры. К ним относятся регулярное обновление контактных данных, а также выявление и обсуждение потенциальных барьеров и стимулов для участия в исследовании на каждом визите (например, дефицит времени, финансовая нагрузка или доступность связи с исследовательским персоналом для получения ответов на вопросы).

Включение беременных женщин в клинические исследования

61. При наличии возможности выбор потенциальных исследовательских центров, специализирующихся на изучаемых состояниях (включая постоянное наблюдение во время беременности), следует проводить среди профильных исследовательских центров в области акушерства функционирующих в государствах-членах.

Надлежащее использование электронных медицинских карт может помочь идентифицировать пациенток, но спонсорам (исследователям) следует учитывать возможные проблемы, связанные с конфиденциальностью (согласно Правилам клинической практики) и ошибочной идентификацией (например, из-за прерывания беременности). При наборе участниц через акушерские клиники или посредством электронных медицинских карт следует соблюдать законодательство государств-членов в сфере охраны персональных данных, касающиеся раскрытия информации о беременности.

62. Включение в исследование участниц на ранних сроках беременности может потребовать иных подходов, поскольку беременность в первом триместре может быть трудно выявить посредством электронных медицинских карт или через акушерские (перинатальные) отделения. Распространение среди врачей-специалистов обучающих и информационных материалов о потенциальном клиническом исследовании в данной целевой популяции может способствовать набору участниц на ранних сроках беременности. Исследования на ранних сроках беременности могут включать лиц, которые подвергались воздействию исследуемого лекарственного препарата в рамках рутинной клинической практики или тех, у которых наступила беременность в ходе исследования (согласно пунктам 27 и 28).

Снижение нагрузки и вреда для беременных женщин в клинических исследованиях

63. Следует приложить все усилия для оценки потенциального влияния процедур исследования, чтобы снизить нагрузку на беременных участниц, что способствует сохранению их участия в клиническом исследовании и может свести к минимуму количество отсутствующих

данных. Влияние процедур исследования на план родов и сами роды следует свести к минимуму.

64. Раннее определение процедур исследования, которые неприменимы или могут представлять неприемлемые риски во время беременности, может позволить использовать альтернативные методы мониторинга и (или) обеспечить гибкость протокола исследования. Например, протокол может предусматривать возможность для беременных женщин сократить или приостановить проведение ненужных обследований (например, тестов на беременность) или обследований, связанных с дополнительными рисками для плода (например, рентгенография, применение тератогенных препаратов неотложной терапии в рамках протокола или корректировка медикаментозного лечения), до разрешения беременности.

65. Определенная гибкость в выборе времени проведения процедур может помочь учесть дополнительные факторы, связанные с беременностью (например, тошнота и рвота на ранних сроках беременности, дополнительные требования к мониторингу при беременности высокого риска), а также улучшить соблюдение протоколов.

66. Участнице следует объяснить необходимость дополнительных визитов в рамках исследования, а также то, как исследователь и другие специалисты, оказывающие медицинскую помощь, будут работать вместе, чтобы реализовать план лечения участницы.

4. Информированное согласие на участие в исследованиях с участием беременных женщин

67. Получение информированного согласия от всех участниц следует осуществлять в соответствии со стандартной процедурой

(согласно Правилам клинической практики), с соответствующей адаптацией для беременных участниц. В основном согласии на участие в клинических исследованиях следует четко указать, будет ли разрешено дальнейшее участие во время беременности. Если дальнейшее участие разрешено, в протоколе исследования следует указать конкретные условия, при которых оно будет подтверждено.

68. В зависимости от дизайна исследования, информированное согласие может включать в себя вопросы, касающиеся беременности, в форме дополнительного информированного согласия для участниц, которые:

уже беременны;

могут забеременеть во время клинических исследований, в которых использование контрацепции не является обязательным;

у которых беременность неаступила во время участия в клиническом исследовании, требующем обязательного использования контрацепции, и следует получить повторное согласие на предоставление информации, касающейся беременности, если пациентка желает продолжить участие в исследовании и получать лечение во время беременности.

69. В форме информированного согласия следует отразить потенциальную пользу и риски исследуемого лекарственного препарата в предполагаемом триместре (триместрах) беременности, в течение которых предусматривается его применение. Это может быть особенно актуально, если в план исследования входит набор участниц на разных сроках беременности.

70. Участницам исследования следует предоставлять информацию о потенциальной пользе и рисках для самой участницы, а также для плода, младенца или ребенка в связи с приемом или отказом от приема

исследуемого лекарственного препарата, а также о результатах обследований, проводимых в ходе исследования.

71. Следует соблюдать законодательство государства-члена в отношении любых дополнительных условий получения информированного согласия, а также специфические требования к получению согласия от несовершеннолетних беременных.

72. Независимый этический комитет и Экспертный совет организации, имеющие опыт работы с данной популяцией пациентов, следует привлекать для получения рекомендации относительно целесообразности любой предлагаемой компенсации участницам исследования.

73. В процессе получения информированного согласия следует запросить согласие на дальнейшее наблюдение за беременностью, младенцем, ребенком. Это может включать информацию о планируемой продолжительности последующего наблюдения и любых дополнительных источниках данных, которые могут быть использованы. Предоставляемая пациентке и медицинским работникам информация должна четко разъяснять, как будут проводиться процедуры исследования в случае неосложненных и осложненных родов, и что клиническая помощь имеет приоритет над протоколом исследования. Информированное согласие также включает в себя предполагаемый перечень медицинской документации для получения соответствующей информации о течении заболевания, беременности, акушерском анамнезе и последующем наблюдении за ребенком. В нем также следует разъяснить конфиденциальность данных исследования и возможные последствия участия в нем (например, выявление скрытых генетических заболеваний, которые в противном случае не были бы обнаружены, или

последующее наблюдение за ребенком, подвергшимся воздействию, может выявить скрытые заболевания матери).

74. Участницам, у которых подтверждена беременность во время участия в клиническом исследовании, предоставляется следующая информация, позволяющая им принять обоснованное решение относительно вариантов, предусмотренных протоколом:

продолжение приема исследуемого лекарственного препарата,

приостановление приема исследуемого лекарственного препарата до более позднего срока беременности или после разрешения беременности,

прекращение приема исследуемого лекарственного препарата и переход к наблюдению за беременностью либо выход из исследования.

75. В предоставляемой участницам информации следует четко разъяснять любые изменения в протоколе исследования, необходимые для того, чтобы для них можно было сократить или приостановить определенные исследования, необходимые для оценки состояния в рамках исследования, до разрешения беременности. Участницы, выбывшие из исследования, должны понимать важность последующего наблюдения за исходом своей беременности и дать согласие на сбор этих данных.

76. К дополнительным обстоятельствам, связанным с клиническими исследованиями во время беременности, при которых следует получить повторное согласие участниц, относятся:

ситуации, когда обязательные требования к использованию контрацепции в рамках исследования отменяются на время его проведения согласно пункту 55);

ситуации, когда новая информация меняет оценку соотношения «польза – риск» для беременной участницы исследования или ее плода.

V. Грудное вскармливание

1. Стратегия разработки лекарственного препарата

77. При оценке соотношения «польза – риск» применения лекарственных препаратов во время грудного вскармливания учитываются многочисленные факторы, такие как количество исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке, степень его абсорбции ребенком, потенциальная польза и риски приема лекарственного препарата для пациентки и ребенка, находящегося на грудном вскармливании, доступные альтернативные методы лечения, преимущества грудного вскармливания и доступные альтернативы грудному вскармливанию.

78. В подразделах 2 и 3 раздела 5 настоящего Руководства рассматриваются следующие вопросы:

получение информации о проникновении исследуемого лекарственного препарата в грудное молоко (как без воздействия исследуемого лекарственного препарата на младенца, так и при его воздействии);

последующее включение кормящих женщин в клинические исследования в общей популяции после определения характеристик исследуемого лекарственного препарата, связанных с грудным вскармливанием).

79. Стратегию клинической разработки исследуемого лекарственного препарата для применения в период грудного вскармливания следует адаптировать к этапу разработки и имеющимся знаниям об исследуемом лекарственном препарате. Поскольку воздействия исследуемого лекарственного препарата на младенца можно избежать, заменив грудное молоко на молочную смесь или другие

дополнительные питательные вещества, следует на этапе разработки лекарственного препарата тщательно проанализировать возможность исключения такого воздействия. В если такое исключение допустимо следует указать на какой срок оно допустимо.

80. Спонсорам следует заранее определить, можно ли инициировать клинические исследования с участием кормящих женщин и когда именно это можно сделать, а также спланировать проведение исследований для сбора информации о степени воздействия и последствиях для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, если это потребуется, как можно раньше на этапе разработки. Заблаговременное планирование сроков и способов получения необходимых данных может позволить оптимизировать стратегию клинической разработки исследуемого лекарственного препарата. Следует отметить, что даже если лекарственный препарат не планируется применять во время беременности, может возникнуть необходимость понять, как он может повлиять на лактацию или на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

81. При сборе данных, касающихся грудного вскармливания, следует учитывать уровень доступной информации об исследуемом лекарственном препарате (например, физико-химические характеристики, механизм проникновения в грудное молоко, данные доклинических исследований, таких как исследования пренатального и постнатального развития и токсичности у неполовозрелых животных, а также факторы, связанные с младенцем, например, различия, обусловленные особенностями метаболизма у младенцев). Кроме того, следует учитывать и другие источники данных, такие как применение исследуемого лекарственного препарата у педиатрических пациентов. Для обеспечения безопасного и эффективного применения

лекарственных препаратов у кормящих матерей следует заблаговременно определять имеющиеся данные и выявлять пробелы в знаниях.

82. Женщины, участвующие в клинических исследованиях эффективности исследуемого лекарственного препарата во время беременности, могут быть готовы принять участие в исследованиях, проводимых у кормящих женщин. Данные, полученные от таких участниц, могут предоставить важную информацию для грудного вскармливания в непосредственный послеродовой период. Участницы, не планирующие кормить грудью, могут участвовать в исследованиях в период лактации без запланированного контакта с младенцем.

Планирование сбора доказательств, связанных с применением исследуемого лекарственного препарата и грудным вскармливанием

83. Разработка стратегии сбора данных, касающихся грудного вскармливания, может быть в целом разделена на следующие этапы:

определение концентрации исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке (относительно терапевтического уровня лекарственного препарата в крови матери);

использование данных о концентрации в грудном молоке для оценки суточной дозы для младенца и относительной дозы для младенца;

сбор данных о воздействии на младенца, безопасности и пользе лекарственного препарата, если это применимо.

В совокупности эта информация важна для определения соответствующих рекомендаций по грудному вскармливанию и (или) лечению.

84. Исследования в период лактации (в соответствии с подразделом 2 раздела 5), в которых оценивают уровни концентрации исследуемого

лекарственного препарата в грудном молоке, могут способствовать пониманию любых потенциальных последствий для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, и могут быть проведены как клинико-фармакологические исследования. Исследования, допускающие воздействие исследуемого лекарственного препарата на ребенка через грудное молоко, позволяют оценить, оказывает ли присутствие исследуемого лекарственного препарата в молоке какое-либо влияние на младенца, находящегося на грудном вскармливании.

85. Состав и количество молока могут меняться в период лактации в зависимости от режима грудного вскармливания и возраста ребенка, что может повлиять на количество исследуемого лекарственного препарата, воздействию которого подвергается младенец. Поэтому рекомендуется привлекать к участию лиц, находящихся на разных этапах грудного вскармливания. Кроме того, молозиво, молоко, выделяемое в начале и конце акта кормления, различаются по составу, что следует учитывать при планировании фармакокинетического анализа грудного молока.

Доклинические аспекты

86. Доклинические исследования можно использовать для получения данных о воздействии исследуемого лекарственного препарата на организм кормящих матерей. Стандартное исследование пренатального и постнатального развития (ППНР) (в соответствии с руководством по исследованию генотоксичности и интерпретации полученных данных принимаемом Комиссией) предполагает воздействие на потомство как во время беременности, так и во время лактации. Такое исследование предоставляет информацию о воздействии исследуемого лекарственного препарата как на потомство (например,

неблагоприятные последствия для потомства), так и на лактацию (например, качество и количество молока), что позволяет охарактеризовать потенциальные риски для новорожденного. Сложностью в таком исследовании является необходимость понять, связаны ли наблюдаемые у новорожденного эффекты воздействия с воздействием в период беременности или кормления грудью. Для различения этих факторов можно использовать исследование токсичности у неполовозрелых животных с прямым введением лекарственного препарата для более подробного описания потенциальных рисков (в соответствии с руководством по доклиническим исследованиям безопасности при разработке лекарственных средств для применения в педиатрической практике, принимаемом Комиссией).

87. Для получения данных о воздействии на лактацию также можно использовать квалифицированные (валидированные) альтернативные методы анализа (в соответствии с руководством по исследованию генотоксичности и интерпретации полученных данных принимаемом Комиссией). Кроме того, надлежащее использование методов моделирования, как, например, PBPK-моделирование, может дать представление об ожидаемых концентрациях исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке, а также о величине последующего воздействия на младенца, абсорбции и метаболизме (в соответствии с руководством по общим принципам применения данных на основе моделирования для разработки лекарственных препаратов, принимаемом Комиссией).

2. Исследования в период лактации

Исследования в период лактации для оценки уровней концентрации исследуемого лекарственного препарата в материнском молоке

88. В настоящем разделе рассматриваются исследования в период лактации для оценки концентрации исследуемого лекарственного препарата в материнском молоке без воздействия на младенца (то есть исследования только с участием матери). Эти исследования обычно проводятся у кормящих пациенток, но при необходимости они могут быть проведены и у здоровых кормящих женщин. В обоих случаях участница должна сцеживать и удалять грудное молоко. Данные, собранные в ходе таких исследований, считаются основой для планирования исследований, описанных в подразделе 3 раздела 5.

89. К участию в исследовании можно допускать женщин, решивших прекратить грудное вскармливание или готовых прервать грудное вскармливание на время исследования или до момента полного выведения исследуемого лекарственного препарата из грудного молока и крови матери.

90. Исследования в период лактации для оценки концентрации исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке предоставляют подробную информацию о количестве или концентрации и продолжительности присутствия исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке. Эти данные также можно использовать для моделирования вероятной степени воздействия на младенца (например, количество исследуемого лекарственного препарата в молоке и прогнозируемая абсорбция у младенца). Поскольку эти исследования обычно непродолжительны, их можно проводить как независимые исследования или как начальное субисследование в рамках более масштабного исследования, в котором в дальнейшем планируется включить в выборку участниц, кормящих грудью.

91. Исследования в период лактации для оценки концентрации лекарственного препарата только в материнском молоке, также могут проводиться у кормящих женщин, принимающих лекарственный препарат в рамках клинического лечения.

Исследования в период лактации для оценки воздействия препарата на младенцев, находящихся на грудном вскармливании

92. В настоящем разделе рассматриваются исследования в период лактации, в которых оценивают концентрации исследуемого лекарственного препарата в материнском молоке, а также в организме младенца, подвергшегося воздействию через грудное молоко. В таких исследованиях в качестве исследуемой популяции участвуют как мать, так и младенец (то есть исследования у пар мать – младенец). Этот сценарий включает в себя оппортунистические исследования, в которых участвуют пациенты, уже принимающие лекарственный препарат, выпущенный на рынок, исходя из клинической необходимости и решившие продолжить лечение во время грудного вскармливания, отдельные исследования в период лактации, а также исследования в период лактации, проводимые в рамках клинических испытаний, в которых кормящие женщины участвуют наряду с общей популяцией.

93. Для исследований в период лактации, в которых младенец подвергается воздействию исследуемого лекарственного препарата и которые не носят оппортунистический характер, необходимы данные, подтверждающие благоприятное соотношение «польза – риск» для младенца. Такие данные могут включать доклинические данные, данные о количестве исследуемого лекарственного препарата в молоке в период лактации, а также моделирование для прогнозирования абсорбции у младенца. Следует оценить степень проникновения исследуемого

лекарственного препарата в организм младенца, используя парный метод отбора проб у матерей и их детей, находящихся на грудном вскармливании. В ходе исследования следует оценить, может ли поступившее в организм количество действующего вещества лекарственного препарата иметь краткосрочные и (или) долгосрочные последствия для младенца, в зависимости от ситуации.

3. Включение кормящих женщин в клинические исследования

94. Включение кормящих женщин в клинические исследования по показаниям, применяемым в общей популяции, допускается при наличии соответствующих данных и с учетом соотношения «польза – риск» как для матери, так и для ребенка. Исследования в период лактации могут подтвердить соотношение «польза – риск» грудного вскармливания для младенца во время участия в исследовании, если они демонстрируют отсутствие клинически значимого проникновение исследуемого лекарственного препарата в грудное молоко или отсутствие клинически значимой абсорбции у младенца. Включение кормящих женщин в клинические исследования также может быть допустимо, если потенциальная польза от воздействия исследуемого лекарственного препарата для младенца перевешивает потенциальные риски.

95. В зависимости от количества участников, включение кормящих женщин в клинические исследования может позволить оценить, насколько дозировка, эффективность и безопасность препарата аналогичны показателям у популяции некормящих женщин. Кроме того, можно оценить, влияет ли исследуемый лекарственный препарат на грудное вскармливание.

Дизайн исследования

96. В клинических исследованиях с участием кормящих женщин следует минимизировать потенциальные риски для младенца, находящегося на грудном вскармливании, и оценить безопасность для младенцев, подвергшихся воздействию. При наличии обоснованных научных предположений о том, что исследуемый лекарственный препарат не всасывается в значительной степени из грудного молока, или если потенциальная польза для матери и ребенка перевешивает любой потенциальный риск для ребенка, протокол может предусматривать возможность продолжения участницами исследования грудного вскармливания. Сбор данных следует планировать таким образом, чтобы нагрузка, связанная с участием в исследовании, оставалась приемлемой для участниц (согласно пунктам 114 и 115).

97. Учитывая необходимость специальных знаний о влиянии исследуемого лекарственного препарата и заболеваний на грудное вскармливание, послеродовую физиологию и здоровье ребенка, при разработке дизайна исследования и контроле безопасности (например, независимый комитет по мониторингу данных или иным органом по мониторингу безопасности лекарственного препарата) следует проводить консультации с соответствующими специалистами (например, специалистами по грудному вскармливанию и поддержке грудного вскармливания) в ходе планирования дизайна исследования, а также для интерпретации любых нежелательных явлений, зарегистрированных в его ходе.

98. Поскольку в таких ситуациях крайне важна оценка благополучия и правильного развития ребенка, следует также включать в исследовательскую группу неонатологов или педиатров.

Аспекты фармакокинетики и режима дозирования

99. Поскольку в послеродовом периоде происходят физиологические изменения (например, уменьшение объема плазмы во время лактации), хоть и в меньшей степени, чем во время беременности, и которые постепенно нормализуются со временем, сбор фармакокинетических данных у кормящей женщины на различных этапах грудного вскармливания следует рассматривать по крайней мере до возвращения к состоянию до беременности.

100. В целом, изменения в режиме дозирования во время грудного вскармливания, как правило, не требуются. Однако, если доза была скорректирована в связи с наступлением беременности, следует учитывать время для возвращения к дозе, вводимой до беременности. Кроме того, при необходимости следует рассмотреть возможность проведения исследований для оценки изменений в стратегии грудного вскармливания (например, времени кормления ребенка грудью) в зависимости от режима дозирования.

Общие исходы, связанные с грудным вскармливанием

101. При включении в клинические исследования наряду с общей популяцией, состояние кормящих участниц следует по возможности оценивать по тем же показателям эффективности, что и участниц общей популяции, с использованием тех же конечных точек и частотой оценки.

102. Если запланированное обследование может подвергнуть ребенка, находящегося на грудном вскармливании, определенному риску (например, воздействию рентгеноконтрастного вещества на молоко), следует рассмотреть альтернативные методы обследования или конечные точки, либо временно отказаться от грудного вскармливания на необходимое время, чтобы не подвергать ребенка определенному риску.

103. Выбор интересующих исходов, связанных с грудным вскармливанием, должен осуществляться с учетом требований к формированию инструкции по применению исследуемого лекарственного препарата и исходов для здоровья матери и ребенка. Следует оценить влияние на сам процесс лактации (например, влияние на выработку грудного молока). Следует фиксировать данные об этапе лактации или режиме грудного вскармливания, возрасте ребенка, других заболеваниях матери или младенца, а также о сопутствующей терапии, которая может повлиять на грудное вскармливание или на состояние младенца.

104. Методы выборочного забора образцов для анализа фармакокинетики могут быть полезны для дополнения подробных фармакокинетических данных с целью расширения исследуемой популяции пациентов. Даже если имеются некоторые данные клинических исследований о влиянии исследуемого лекарственного препарата на выработку грудного молока, его концентрации в грудном молоке и его абсорбции у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при необходимости), может быть полезно собрать данные от других участниц исследования в период лактации, чтобы расширить когорту.

Контроль безопасности, связанный с грудным вскармливанием

105. Стандартные общие рекомендации по оценке безопасности, такие как классификация, оценка и уведомление о нежелательных явлениях (согласно Правилам клинической практики, Руководству по общим вопросам клинических исследований), применимы к исследованиям с участием кормящих женщин. Кроме того, применяются рекомендации по оценке безопасности, изложенные в настоящем

разделе. Если и мать, и младенец подвергаются воздействию исследуемого лекарственного препарата, необходимо понимать (или оценивать, при необходимости), каково усвоение препарата младенцем в соответствующих временных точках. При наличии данных в исследовании следует оценить, может ли поступившее в организм ребенка количество лекарственного препарата иметь краткосрочные и (или) долгосрочные последствия для ребенка, находящегося на грудном вскармливании (например, степень тяжести или частота нежелательных явлений или влияние на рост и (или) развитие, в зависимости от ситуации). В зависимости от конкретных последствий, следует разработать план последующего наблюдения за безопасностью.

106. При плановых последующих оценках следует учитывать общее состояние здоровья ребенка, а также любые прогнозируемые результаты, основанные на фармакологическом воздействии и профиле безопасности исследуемого лекарственного препарата. Информация об исследуемых лекарственных препаратах того же класса или об опыте применения исследуемого лекарственного препарата в педиатрической популяции может быть использована при составлении плана последующего наблюдения за безопасностью. Следует рассмотреть вопрос о необходимости контроля влияния на лактацию и состояние ребенка после завершения исследования.

107. Интерпретацию причинно-следственной связи нежелательных явлений у младенца, подвергшегося воздействию исследуемого лекарственного препарата во время грудного вскармливания, следует проводить с осторожностью и с учетом любых клинических состояний младенца и других сопутствующих факторов (например, диета матери, сопутствующие лекарственные препараты или необходимость

дополнительного питания с помощью смесей или других добавок), а также любого предшествующего внутриутробного воздействия.

Прекращение и приостановка лечения

108. В протоколе должны следует указать критерии прекращения грудного вскармливания в случае возникновения проблем со здоровьем у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Кроме того, следует рассмотреть вопрос о том, могут ли корректировки стратегии грудного вскармливания (например, время кормления или сцеживание и удаление молока) служить эффективной мерой для обеспечения безопасности младенца, позволяющими матери продолжать участие в исследовании.

109. В исследованиях с участием кормящих женщин, помимо стандартных источников информации, следует учитывать любые новые сигналы по безопасности, возникающие в результате воздействия на детей (например, другие или текущие клинические исследования исследуемого лекарственного препарата, поскольку они могут предоставить информацию, значимую для ребенка, подвергшегося воздействию.

4. Включение и удержание участниц исследования

Включение участниц исследования

110. Стратегии включения участниц, кормящих грудью, могут различаться в зависимости от того, проводится ли набор для исследований в период лактации или для клинических исследований. Заблаговременное рассмотрение способов и сроков взаимодействия с потенциальными участницами может повысить эффективность набора участниц для соответствующих исследований с целью своевременного

получения клинически значимой информации об исследуемых лекарственных препаратах.

111. Следует также учитывать следующие моменты:

привлечение пациенток и заинтересованных сторон до включения в исследование с целью предоставления точной и актуальной информации о конкретном исследовании может уменьшить опасения потенциальных участниц и их близких родственников и (или) членов социальной группы, если таковые имеются, по поводу участия в научном протоколе;

привлечение пациенток и других заинтересованных сторон, таких как соответствующие медицинские работники, на ранних этапах разработки дизайна исследования может дать представление о том, как лучше отслеживать и собирать своевременную информацию, что позволит снизить риски во время исследования и поддержать набор и удержание участниц.

проведение разъяснительной работы среди медицинских работников по вопросам участия их пациенток в исследовании и ответы на любые возникающие вопросы с целью поощрения участия;

культурные различия в отношении грудного вскармливания.

112. Если исследуемый лекарственный препарат планируется применять с самого раннего послеродового периода, предпочтительнее начинать процедуры отбора пациенток во время беременности, чтобы быть готовыми к возможному включению пациентки в исследование сразу после родов. Если скрининг начинается во время беременности, некоторые процедуры скрининга, возможно, потребуется повторить для подтверждения соответствия критериям перед включением в исследование.

113. В клинических исследованиях, в которых младенцы подвергаются воздействию исследуемого лекарственного препарата через грудное молоко, усилия по привлечению участниц должны включать содействие пониманию пользы и рисков посредством обучающих материалов для матерей и их семей, когда это уместно, а также возможное влияние участия в исследовании на намерения относительно грудного вскармливания. Цель и виды исследовательских процедур должны быть четко разъяснены участницам.

Снижение нагрузки на участниц

114. Для снижения нагрузки на участниц в исследование можно включить гибкость по нескольким аспектам.

115. Раннее прекращение участия в исследовании, которого можно было бы избежать, можно уменьшить вниманием к проблемам, свойственным этому периоду, и оказанием поддержки. Для уменьшения нагрузки на участниц исследования, необходимые по протоколу обследования можно объединить с информацией, содержащейся в записях стандартных педиатрических осмотров, где это возможно и целесообразно. К дополнительным мерам по снижению нагрузки на участниц исследования относятся:

сведение к минимуму количества грудного молока, необходимого для анализа образца;

в соответствующих случаях сведение к минимуму вмешательств, связанных с взятием образцов крови у младенцев;

возможность предоставления молокоотсосов для эффективного сцеживания молока или использования альтернативных методов отбора проб;

обеспечение ухода или присмотра за ребенком;

по возможности и без ущерба для целостности исследования, участницам исследований в период лактации для оценки концентрации исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке следует предоставлять результаты в режиме реального времени, чтобы обеспечить возможность возобновления грудного вскармливания (при необходимости);

участницам рекомендуется собирать и хранить образцы или при необходимости пользоваться услугами медицинских сестер на дому;

рекомендуется, чтобы участницы сцеживали и хранили грудное молоко до начала приема лекарственного препарата, чтобы младенца можно было кормить в течение нескольких часов, суток или более молоком, использованным до начала исследования;

для оказания помощи участницам в поддержании достаточного количества сцеживаемого молока во время клинического исследования могут быть привлечены консультанты по грудному вскармливанию (или аналогичные специалисты).

5. Информированное согласие на участие в исследованиях с участием кормящих женщин

116. Для получения информированного согласия применяются требования Правил клинической практики. Дополнительные рекомендации в отношении грудного вскармливания и лактации изложены ниже.

117. В зависимости от дизайна исследования, при получении информированного согласия может потребоваться учитывать потенциальную пользу и риски для матери и ребенка, а также риски, связанные с процедурами исследования для матери и ребенка (например, забор грудного молока или крови). Порядок получения

информированного согласия родителей должен соответствовать требованиям законодательства государств-членов. В информированное согласие также следует включить информацию о том, как процессы и процедуры клинического исследования могут повлиять на грудное вскармливание, а также о приоритете безопасности участниц и младенцев.

118. Участниц, согласившихся на участие в исследовании в период лактации, следует проинформировать о том, что основная цель исследования — изучение концентрации исследуемого лекарственного препарата в крови (то есть в крови матери и, возможно, младенца) и грудном молоке, а также установление корреляции между ними. В исследовании в период лактации, когда младенец не подвергается воздействию исследуемого лекарственного препарата, участницу следует проинформировать о продолжительности присутствия исследуемого лекарственного препарата в грудном молоке, чтобы избежать непреднамеренного воздействия исследуемого лекарственного препарата на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Важно также учитывать следующие факторы, которые могут повлиять на решение о приоритетном выборе кормления ребенка грудным молоком по сравнению с участием женщины в исследованиях:

время отбора проб и проведения анализов;

продолжительность перерыва в грудном вскармливании;

наличие альтернативных источников вскармливания помимо материнского молока;

состояние здоровья младенца (например, недоношенность).

119. Кроме того, в зависимости от дизайна исследования, для исследований, допускающих грудное вскармливание во время воздействия исследуемого лекарственного препарата дополнительно

следует принять во внимание следующий фактор: наличие актуальной информации об исследуемом лекарственном препарате (особенно в отношении проникновения исследуемого лекарственного препарата через грудное молоко), а также об этапах его клинической и доклинической разработки, доступной для принятия решения о грудном вскармливании.

120. В случае, если младенец может подвергнуться воздействию исследуемого лекарственного препарата через грудное молоко, следует получить информированное согласие родителей в соответствии с законодательством государств-членов.

121. В информированное согласие следует включить планы последующего наблюдения за младенцем, в том числе частоту и тип проводимой оценки безопасности, и доступ к медицинской карте младенца (при необходимости).

122. В информированное согласие может быть целесообразно включить разрешение на предоставление информации из медицинской карты матери для получения соответствующих сведений о течении заболевания и беременности.

123. В некоторых случаях может потребоваться повторное получение информированного согласия участниц (например, при появлении новой информации, изменяющей оценку пользы и (или) рисков исследуемого лекарственного препарата для кормящей женщины или ребенка, находящегося на грудном вскармливании).

124. Независимый этический комитет и Экспертный совет организации имеющие опыт работы с данной популяцией пациентов, также могут давать рекомендации относительно целесообразности любой предлагаемой компенсации участницам исследования.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по проведению
клинических исследований с
участием беременных
и кормящих женщин

У К А З А Н И Я
по включению информации по применении лекарственного препарата в период беременности при составлении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и общей характеристики лекарственного препарата

Источниками информации для ее включения в инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш) и общую характеристику лекарственного препарата являются доклинические и клинические данные, такие как показатели фармакокинетики, фаармакодинамики, данные о дозе, полученные в ходе соответствующих исследований и (или) моделирования и имитаций, клинических исследований эффективности и безопасности, эпидемиологических исследований, регистров беременных и фармаконадзора в отношении беременных и кормящих женщин.

При наличии возможности следует указать следующую информацию:

рекомендуемая доза во время беременности и любые корректировки дозы во время беременности, грудного вскармливания и (или) послеродового периода;

влияние лекарственного препарата на беременность (например, угроза прерывания или риск осложнений беременности);

риски прогрессирования заболевания во время беременности (например, потенциальное ухудшение состояния при недостаточном или отсутствующем лечении);

способность лекарственного препарата проникать через плаценту;

влияние на плод (например, риск пороков развития, влияние на рост плода и возможность долгосрочных последствий для младенца и ребенка);

степень присутствия лекарственного препарата в грудном молоке и степень воздействия на младенца, находящегося на грудном вскармливании;

влияние лекарственного препарата на лактацию и на ребенка, находящегося на грудном вскармливании;

любые нежелательные реакции на лекарственный препарат или симптомы отмены у новорожденного;

любые рекомендуемые меры по сведению к минимуму риска, связанного с применением лекарственного препарата, для беременных и кормящих женщин, а также для плода или младенца;

рекомендации по контролю состояния беременных и кормящих женщин, а также плода или младенца;

любые выявленные различия по вышеуказанным пунктам в зависимости от демографических характеристик, состояния здоровья или в других субпопуляциях.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по проведению
клинических исследований с
участием беременных
и кормящих женщин

СТАНДАРТНЫЕ ПОДХОДЫ
к выявлению репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственных средств для медицинского применения

I. Общие положения

1. Цель настоящего документа – определить стандартные подходы к проведению доклинических исследований по оценке онтогенетической и репродуктивной токсичности (development and reproductive toxicity, DART) (далее – исследования DART), необходимых для последующего обоснования проведения клинических исследований с участием человека и регистрации лекарственного препарата. Настоящий документ описывает потенциальные стратегии и дизайны исследований, направленные на дополнение существующих данных с целью выявления, оценки и передачи информации о риске. Также приводятся общие концепции и рекомендации, которые следует учитывать при интерпретации результатов исследования.

2. Кроме того, в настоящем документе описываются квалификация альтернативных методов исследования, потенциальные сценарии их применения, а также предлагается возможность отсрочки проведения исследований онтогенетической токсичности.

3. Чтобы оценить влияние лекарственного препарата для медицинского применения на репродукцию и онтогенез, как правило,

должны быть доступны сведения о потенциальном влиянии экспозиции лекарственных препаратов, и, при необходимости, его метаболитов (в соответствии с Правилами проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 89 (далее – Правила исследований биологических средств) и Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202 (далее – Руководство по доклиническим исследованиям) на все стадии репродукции и онтогенеза.

4. Для целей настоящего документа используются понятия, которые означают следующее:

«альтернативный анализ (анализы)» – любой (любые) из *in vitro, ex vivo* анализов или *in vivo* анализов на немлекопитающих, направленный на предсказание аномалий развития или эмбриофетальной летальности;

«аномалия развития» – постоянное структурное отклонение в развитии организма, которое как правило, несовместимо или с нормальным развитием или выживанием, либо наносит им серьезный ущерб;

«вакцина» – профилактическое и терапевтическое биологическое лекарственное средство на основе антигенов против инфекционных заболеваний. Вакцина (включая вакцинный препарат) определяется как окончательная производственная рецептура, которая содержит антиген (антигены) (или иммуноген (иммуногены)) и любые вспомогательные добавки (например, адъюванты, вспомогательные вещества или консерванты) и предназначена для стимуляции иммунной системы и

формирования иммунного ответа на вакцинный антиген (антигены) в результате чего ее первичный фармакологический эффект заключается в профилактике и (или) лечении инфекции или инфекционного заболевания;

«вариация» – любое структурное изменение, не влияющее на жизнеспособность, развитие или функцию (например, задержка в окостенении), которое может быть обратимым и обнаруживается в исследуемой исходно нормальной популяции;

«день гестации (GD)» – день, в который обнаруживается положительный признак спаривания (например, найдены сперматозоиды в вагинальном мазке или вагинальная пробка у грызунов или наблюдается спаривание кроликов);

«квалификация анализа (метода)» – подтверждение предиктивности альтернативного анализа (метода) в выявлении MEFL, наблюдаемой *in vivo*;

«область химической применимости» – определение физико-химических свойств веществ, которые могут быть надежно оценены в анализе, и биологические механизмы действия, охватываемые анализом;

«онтогенетическая токсичность» – любое нежелательное влияние, проявившиеся до достижения зрелого возраста, которое включает в себя эффекты вызванные или проявившиеся в период от зачатия до постнатальной жизни;

«предварительное исследование токсичности (исследование pEFD) – исследование эмбриофетальной онтогенетической токсичности, включающее экспозицию в период органогенеза, имеющее адекватные уровни доз, использующее как минимум 6 беременных особей на группу и включающее в себя оценку выживаемости плодов, массу плодов и отклонения при внешнем осмотре и анализе мягких тканей плодов;

«составные ингредиенты» – химические или биологические вещества, используемые в качестве вспомогательных веществ, разбавителей или адьювантов в вакцине, включая любой разбавитель, предоставляемый для облегчения введения лекарственного средства и поставляемый отдельно;

«суррогатная молекула» – молекула, проявляющая схожую фармакологическую активность в исследуемом виде животных, что и фармакологическая активность проявляемая лекарственным препаратом для медицинского применения.

1. Цель исследований

5. Цель. исследований DART является выявление любого влияния лекарственного средства на размножение млекопитающих, подходящих для оценки риска у человека. При необходимости комплекс выполненных исследований должен охватывать наблюдения в течение одного полного жизненного цикла (то есть от зачатия в одном поколении до зачатия в следующем поколении) и позволять обнаруживать непосредственные и скрытые неблагоприятные эффекты. Как правило оцениваются следующие стадии репродуктивного цикла:

стадия А – от предварительного спаривания до зачатия (репродуктивные функции взрослых самцов и самок, развитие и созревание гамет, брачное поведение, оплодотворение);

б) стадия В – от зачатия до имплантации (репродуктивные функции взрослых самок, предимплантационное развитие, имплантация);

в) стадия С – от имплантации до закрытия твердого неба (репродуктивные функции взрослых самок, эмбриональное развитие, формирование основных органов);

г) стадия D – от закрытия твердого неба до конца беременности (репродуктивные функции взрослых самок, развитие и рост плода, развитие и рост органов);

д) стадия E – от рождения до завершения вскармливания (роды и лактация, адаптация новорожденных к внеутробной жизни, развитие и рост до завершения вскармливания);

е) стадия F – отлучение от груди до половой зрелости (развитие и рост после завершения вскармливания, адаптация к самостоятельной жизни, начало полового созревания и достижение полной половой функции, а также влияние на второе поколение).

6. Риски для всех стадий следует оценить, если только стадия не имеет отношения к предполагаемой популяции. Стадии, охватываемые отдельными исследованиями, остаются на усмотрение спонсора, хотя сроки исследований в процессе фармацевтической разработки зависят от исследуемых популяций и фазы фармацевтической разработки (в соответствии с Правилами исследования биологических средств, Руководством по доклиническим исследованиям и руководством по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов, принимаемом Евразийской экономической комиссией (далее – Комиссия).

II. Сфера применения

7. Положения настоящего документа применяются ко всем лекарственным препаратам, включая биологические лекарственные препараты, вакцины (и их новые составные ингредиенты) против инфекционных заболеваний и новые вспомогательные вещества, входящие в состав конечной производственной рецептуры лекарственного препарата.

8. Положения настоящего документа не применяются к препаратам генной и клеточной терапии и продуктам тканевой инженерии. Методологические принципы (например, дизайн исследования, выбор дозы и выбор вида и др.), изложенные в настоящем документе, применяются ко всем соединениям, для которых целесообразно проведение исследований репродуктивной и (или) онтогенетической токсичности. Настоящий документ следует применять совместно с Правилами исследований биологических лекарственных средств, Руководством по доклиническим исследованиям и руководством по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов, принимаемом Комиссией для обоснования целесообразности и сроков проведения исследований DART.

III. Общие рекомендации по оценке репродуктивной токсичности

9. Большинство разрабатываемых лекарственных средств следует оценивать на всех стадиях репродуктивного цикла, указанных в пункте 5 настоящего документа, при наличии исключений из этого подхода их следует обосновать в соответствии с приведенными ниже рекомендациями. Для обоснования клинической разработки эти стадии обычно оценивают с использованием 3 типов исследований *in vivo*:

исследования фертильности и раннего эмбрионального развития (FEED – стадии A и B),

исследования эмбриофетального развития у двух видов (EFD – стадии C и D) и

исследование пренатального и постнатального развития (PPND – стадии C – F).

10. Для каждого соединения следует определить стадии, которые следует оценить, и наиболее подходящие исследования для проведения.

Ключевые факторы, которые следует учитывать при разработке общей стратегии исследования для оценки воздействия на репродукцию и онтогенез, включают в себя:

целевую популяцию пациентов и условия использования (в частности, в отношении репродуктивного потенциала и тяжести заболевания);

состав лекарственного препарата, а также способы его применения и пути введения, предназначенные для человека;

соответствующие данные о токсичности (включая данные исследований *in vitro, ex vivo* и исследований на немлекопитающих видах, а также структурно-активные связи (согласно приложению № 1)), фармакодинамике, фармакокинетике и фармакологическом сходстве с другими лекарственными препаратами;

аспекты общей биологии фармацевтической мишени или известные роли мишени в воспроизводстве или развитии.

11. В той степени, в которой это не снижает общую оценку риска, экспериментальная стратегия должна минимизировать использование в исследовании животных. Подходы к достижению этой цели могут включать проведение исследований, которые объединяют стандартные типы исследований (согласно разделу VII настоящего документа), а также прошедшие надлежащим образом квалификацию альтернативные методы для оценки риска (в соответствии с приложением № 2 к настоящему документу). Поскольку многие программы клинических разработок прекращаются до фазы III, использование животных также может быть сокращено за счет обоснования выбора времени исследований для поддержки продолжающейся клинической разработки (например, данные о токсичности для развития эмбриона и плода в целях обоснования включения в исследование женщин с детородным

потенциалом) в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям.

12. Исследования DART следует как правило, проводить в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 (далее – Правила лабораторной практики), поскольку они будут способствовать оценке риска. Однако, если установленный риск онтогенетической и репродуктивной токсичности выявлен в исследовании, проведенном не в соответствии с Правилами лабораторной практики, проведение повторного исследования для подтверждения данного результата в условиях соответствия Правилам лабораторной практики не обязательно является необходимым.

13. Установленным считается риск, который возникает при воздействиях, равных или близких к предполагаемым клиническим экспозициям, и по своей природе с высокой вероятностью может быть перенесен на человека (согласно разделу IX настоящего документа).

14. Соответствие Правилам лабораторной практики не ожидается для некоторых типов исследований или аспектов некоторых исследований, использующих специализированные тестовые системы или методы. Тем не менее, следует применять высококачественные научные стандарты с надлежащим документированием и легкодоступными записями сбора данных. Области несоответствия следует указать в отчете об исследовании, и их влияние на результаты исследования и интерпретацию данных следует рассматривать в контексте общей оценки безопасности.

15. Средние значения продолжительности стадий репродуктивного цикла для основных видов лабораторных животных, полученные на основе обобщения различных научных медицинских источников, представлены в приложении № 3 к настоящему документу.

1. Учет особенностей целевой популяции пациентов или терапевтических показаний

16. Предполагаемая популяция пациентов или терапевтические показания могут влиять на объем исследований DART. Исследования, оценивающие все стадии репродукции и развития, не являются обоснованными, если заболевание указывает на то, что репродуктивная и онтогенетическая токсичность будет иметь минимальное влияние на риск, связанный с применением лекарственного препарата в целевой популяции. Например, исследования, охватывающие все стадии, не обязательно подходят для исключительно женской популяции в постменопаузе, для использования в детской или ювенильной препубертатной популяции или для популяций, в которых беременность может быть исключена (например, госпитализированные пациенты).

2. Особенности фармакологии

17. Перед разработкой стратегии тестирования следует определить, известны ли предполагаемые фармакологические эффекты лекарственного препарата как несовместимые с фертильностью, нормальным EFD или оценкой конкретных конечных точек (например, общий наркоз и оценка поведения при спаривании). Эта оценка может основываться на данных о других лекарственных препаратов со схожей фармакологией, известных эффектах воздействия на мишень или на знаниях о воздействии на человека с родственными (сходными по

мишени/механизму) генетическими заболеваниями. Например, было бы целесообразно изменить дизайн исследования PPND для лекарственного препарата, разработанного для предотвращения преждевременных родов. Если предполагаемые фармакологические эффекты несовместимы с конечными точками исследования, тестирование на определенную репродуктивную конечную точку не является оправданным.

3. Особенности токсичности

18. Исследования токсичности повторных доз на половозрелых животных могут предоставить важную информацию о токсичности для репродуктивных органов, которая может повлиять на дизайн исследования DART. Всегда следует учитывать существующие токсикологические данные для соединения, принимая во внимание уровни доз, токсикокинетический профиль и продолжительность дозирования. Например, стандартный дизайн исследования фертильности можно модифицировать для изменения продолжительности дозирования или инициации совместного содержания в случае соединения, влияющего на ткань яичек.

4. Особенности сроков исследований

19. Общие указания по срокам проведения исследований, оценивающих репродуктивные и онтогенетические конечные точки (в соответствии с Правилами исследования биологических средств, Руководством по доклиническим исследованиям и руководством по доклинической оценке противоопухолевых лекарственных препаратов, принимаемом Комиссией. При определении сроков проведения конкретных оценок DART следует учитывать потребность в этих данных для обоснования безопасного применения лекарственного препарата в

клинических исследованиях или у предполагаемой популяции пациентов. Следовательно, целесообразно рассмотреть возможность изменения сроков оценки конкретных репродуктивных стадий. Дополнительные варианты выбора сроков исследования приведены в пунктах 38 – 40 настоящего документа.

5. Токсикокинетика (ТК)

20. Данные о воздействии могут быть получены либо в исследованиях репродуктивной токсичности (поиск диапазона доз (DRF) или опорных), либо в исследованиях токсичности с повторными дозами. Однако, учитывая потенциал значимых изменений параметров токсикокинетики, вызванных беременностью, рекомендуется определить, изменяет ли беременность экспозицию. Если выбор дозы основан на отношении экспозиций (в соответствии с пунктами 59 – 64 настоящего документа), следует обеспечить наличие токсикокинетических данных, полученных на беременных самках в условиях надлежащей лабораторной практики. Дни отбора проб следует обосновать.

21. При необходимости определение концентрации лекарственного препарата в тканях эмбриона или плода может облегчить интерпретацию противоречивых или двусмысленных доказательств опасности для развития. Эта информация может быть собрана в отдельном исследовании для определения фактического воздействия. Однако прямое сравнение с потенциальными уровнями в человеческом зародыше нецелесообразно.

22. Доказательства лактационной экскреции могут быть получены, при необходимости, путем взятия проб молока или путем демонстрации воздействия на потомство в период до завершения вскармливания.

23. Общие подходы, касающиеся сбора токсикокинетических данных приведены в Руководстве по изучению токсикокинетики и оценке системного воздействия в токсикологических исследованиях лекарственных препаратов (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 декабря 2020 г. № 33) (далее – Руководство по изучению токсикокинетики).

IV. Дизайн и оценка исследований *in vivo* на млекопитающих

24. Стратегия оценки потенциального репродуктивного и онтогенетического риска лекарственного препарата обычно включает в себя одно или несколько исследований *in vivo*. Ключевым фактором является то, что в целом они не оставляют пробелов между стадиями и позволяют оценить все стадии репродуктивного процесса, хотя у некоторых видов (например, у нечеловекообразных приматов (НЧП)) невозможно оценить все стадии. Для большинства лекарственных препаратов обычно подходит дизайн из 3 исследований, хотя можно комбинировать эти дизайны исследований для удовлетворения конкретных условий для исследуемой рецептуры лекарственного препарата и сокращения использования животных. Детали проведения исследований FEED, EFD и PPND и их комбинаций приводятся в приложении № 1 к настоящему документу. Этапы, охватываемые отдельными исследованиями, остаются на усмотрение спонсора. При определении того, какой дизайн (дизайны) исследования следует использовать, нужно учитывать все имеющиеся фармакологические, токсикокинетические и токсикологические данные о лекарственном препарате.

1. Стратегия решения проблемы фертильности и раннего эмбрионального развития (FEED)

25. Целью исследования FEED является проверка побочных эффектов, возникающих в результате лечения, начатого до спаривания самцов и (или) самок и продолженного во время спаривания и имплантации. Это включает оценку стадий A и B репродуктивного процесса. Результаты исследований токсичности повторных доз продолжительностью не менее двух недель часто могут использоваться для разработки исследований фертильности без проведения дополнительных исследований дозирования, хотя исследований такой короткой продолжительности может быть недостаточно для выявления всех побочных эффектов.

26. В большинстве случаев, когда проведение исследований FEED обосновано для подтверждения воздействия на целевую популяцию, следует провести изучение фазы спаривания. Такие исследования обычно проводятся на грызунах. Если не ожидается никаких побочных эффектов на фертильность, оба пола можно подвергать воздействию и содержать вместе в одном исследовании. Если в исследовании выявлено влияние на фертильность, следует определить поражаемый пол. Напротив, если неблагоприятные эффекты ожидаются на основе механизма действия лекарственного препарата или результатов исследований повторных доз, каждый подвергнутый вмешательству пол может содержаться с не подвергнутыми вмешательству животными противоположного пола. Этого можно достичь, используя отдельные группы воздействия в рамках одного исследования или путем проведения двух отдельных исследований FEED. Обратимость неблагоприятных эффектов на фертильность и раннее эмбриональное развитие может оказывать важное влияние на оценку риска.

27. Дизайн исследования FEED на самках грызунов (в соответствии с приложением № 1 к настоящему документу) позволяет обнаружить эффекты на эстральный цикл, транспорт по маточным трубам, имплантацию и развитие эмбриона на предимплантационных стадиях. При оценке эстральных и (или) менструальных циклов важно получить исходные данные цикла (минимум за 2 или 3 цикла), чтобы различать эффекты, связанные с воздействием от межиндивидуальной и (или) внутрииндивидуальной изменчивости. Мониторинг эстральной цикличности должен продолжаться вплоть до момента подтверждения спаривания.

28. Дизайн исследования FEED для самцов грызунов, предусматривающий введение препарата в течение 2 – 4 недель (с учетом видовых особенностей) до совместного содержания, позволяет обнаружить влияние на сперматогенез и эпидидимальный транспорт. Если данные исследований с повторными дозами указывают на тестикулярную токсичность, целесообразно увеличить продолжительность введения препарата до совместного содержания до 10 недель. Это позволяет оценить эффекты на полный сперматогенный цикл, а также эпидидимальный транспорт. исследование FEED дополнительно позволяет обнаружить функциональные эффекты (например, на либидо, эпидидимальное созревание спермы, эякуляцию), которые невозможно обнаружить гистологическими исследованиями мужских репродуктивных органов.

29. При наличии причины для опасений, основанной на механизме действия или данных предыдущих исследований, дополнительные исследования могут быть включены в исследования токсичности повторных доз и (или) фертильности (например, сбор спермы для подсчета и оценки морфологии/подвижности, измерение уровня

гормонов или мониторинг эстрального и (или) менструального цикла) для дальнейшей характеристики потенциальных эффектов на фертильность.

Особенности исследования биологических лекарственных средств

30. Если биологическое лекарственное средство фармакологически активно у грызунов или кроликов, рекомендуется провести исследование FEED на одном из этих видов животных. Оценить спаривание, как правило, невозможно у таких негрызунов, как собаки и нечеловекообразные приматы. Например, если нечеловекообразные приматы являются единственными фармакологически релевантными видами (как для многих моноклональных антител), заменой оценки фертильности могут служить гистопатологические исследования репродуктивных тканей при исследовании токсичности при повторном (многократном) введении продолжительностью не менее 3 месяцев. Такой подход включает в себя комплексное гистопатологическое исследование репродуктивных органов как самцов, так и самок животных. В частности, забор и обработка образцов тестикул и их придатков производят с использованием методов, сохраняющих сохраняющих тканевую архитектуру семенного (сперматогенного) эпителия. Подробная качественная микроскопическая оценка с учетом цикла сперматогенеза является чувствительным способом обнаружения влияния на сперматогенез. Несмотря на отсутствие требований, в дизайн исследования могут быть включены дополнительные экспериментальные конечные точки (например, иммуногистохимия, число сперматид, резистентных к гомогенизации, проточная цитометрия, количественный анализ стадирования) для дальнейшей характеристики любых выявленных эффектов. У самок необходимо провести подробную

качественную микроскопическую оценку яичника (включая фолликулы, желтые тела, строму, интерстиций и васкуляризацию), матки и влагалища с учетом репродуктивного цикла и наличия примордиальных и первичных фолликулов.

31. За исключением случаев, когда биологический лекарственный препарат предназначен для лечения распространенного рака (в этом случае проведение исследования FEED не обосновано), животные должны быть половозрелыми на момент начала исследования, чтобы обеспечить адекватную оценку репродуктивных тканей. Эти данные предоставят информацию только о структуре репродуктивных тканей, поскольку функциональная оценка фертильности невозможна, а предиктивные эффекты в отношении фертильности и раннего эмбрионального развития не всегда опираются исключительно на результаты гистопатологической оценки.

2 Стратегии изучения влияния лекарственных средств на эмбриофетальное развитие (EFD)

32. Целью исследований EFD является выявление неблагоприятных эффектов на беременную самку и развитие эмбриона и плода после воздействия (стадия C) на беременную самку во время органогенеза. Исследования EFD включают в себя оценку развития и выживаемости плода (стадии C и D).

33. Для большинства низкомолекулярных соединений влияние на эмбриофетальное развитие обычно оценивается на 2 видах (то есть грызунах и негрызунах (обычно кроликах)). По меньшей мере 1 испытуемый вид животных должен проявлять желаемый фармакодинамический ответ. Если лекарственное средство фармакодинамически неактивно у какого-либо рутинно используемого

вида животных (в соответствии с пунктами 45 – 48 настоящего документа), следует рассмотреть нерутинные виды животных (раздел 5.2), генетически модифицированных животных или использование видоспецифичной суррогатной молекулы (в соответствии с пунктами 51 – 53 настоящего документа) (например, в отношении олигонуклеотидов) при условии, что модель в достаточной степени охарактеризована, чтобы обеспечить фармакологическую релевантность. Генетически модифицированные животные и суррогатные молекулы являются, как правило, наиболее полезными для выявления опасности, однако имеют ограничения при использовании для оценки риска. Даже при отсутствии релевантных моделей (например, фармакологическая мишень существует только у людей, в норме или при заболевании) EFD-исследования следует проводить на 2 видах животных, чтобы выявить патологичность внемишеневых эффектов или вторичной фармакологии.

34. Для оценки риска могут быть достаточны однозначно положительные результаты в отношении индукции пороков развития или эмбриофетальной летальности (MEFL) на одном виде животных при экспозициях, сопоставимых с ожидаемой клинической экспозицией в максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD).

35. При определенных обстоятельствах вместо опорных исследований EFD допускается использовать другие подходы (в соответствии с приложением № 2 к настоящему документу). В качестве альтернативы, можно получить достаточную информацию для выявления рисков без проведения исследований EFD. Данных, свидетельствующих о неблагоприятном воздействии предполагаемого фармакологического механизма на эмбриофетальное развитие (например, механизм действия, фенотипические данные от генетически

модифицированных животных), может быть достаточно для того, чтобы сообщить о риске.

Факторы, учитываемые при исследовании биологических лекарственных средств

36. Влияние биологических лекарственных средств на эмбриофетальное развитие обычно следует оценивать на 2 видах (один из которых относится к грызунам, а второй – к негрызунам), если оба являются фармакологически релевантными. Однако грызуны часто являются фармакологически не релевантным, в этом случае следует провести оценку эмбриофетального развития на одном фармакологически релевантном виде животных – негрызунах. В случаях, когда единственным значимым видом являются нечеловекообразные приматы, вместо исследования EFD допускается проведение расширенного исследования пре- и постнатального развития (ePPND). Биологические лекарственные средства, предназначенные для лечения запущенного рака, обычно следует оценивать только у одного фармакологически релевантного вида животных.

37. Когда не удается определить ни один релевантный вид, из-за того, что биологическое лекарственное средство препарат не взаимодействует с ортологичной мишенью любого вида животных, имеющего отношение к тестированию репродуктивной токсичности, следует рассмотреть использование суррогатных молекул или трансгенных моделей (в соответствии с Правилами исследования биологических средств). Расчет пределов безопасности относительно воздействия на человека с помощью суррогатных молекул нецелесообразен. При отсутствии соответствующих видов, генетически модифицированных животных или суррогатов, тестирование

репродуктивной токсичности *in vivo* не имеет смысла. В этом случае следует обосновать подход, используемый для оценки риска, или привести обоснование отказа от проведения исследований.

Альтернативные методы изучения риска влияния лекарственного средства на эмбриофетальное развитие

Использование альтернативных методов исследований

38. Разработан ряд альтернативных *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* методов исследований на немлекопитающих (альтернативных методов) для обнаружения потенциальных опасностей для эмбрио-фетального развития. Они могут быть использованы в качестве скрининга для поиска лекарственных средств на предмет нежелательного влияния на эмбриофетальное развитие и могут быть полезны в понимании механизма токсичности, что может быть использовано в оценке риска для человека (особенно в отношении человекоспецифичных моделей).

39. При надлежащей квалификации альтернативные методы могут отсрочить или заменить (в определенных обстоятельствах) традиционные исследования *in vivo*. Это имеет дополнительное преимущество в виде потенциального сокращения использования животных. Концепции, которые следует учитывать при квалификации этих анализов, и примеры, когда использование таких анализов может быть целесообразным, приведены в приложении № 2 к настоящему документу. Подходы, включающие альтернативные методы, должны обеспечивать уровень уверенности в обеспечении безопасности человека, по крайней мере эквивалентный тому, который обеспечивают классические программы исследований, описанные в пунктах 24 – 37. Исходя из направления научного развития на момент написания этого документа, ожидается, что в целях регулирования будут использоваться

множественные альтернативные методы в рамках многоуровневого или батарейного подхода. Эти стратегии тестирования будут квалифицированы в рамках определенного контекста использования, который определяется областью химической применимости анализа и характеристикой биологических механизмов, охватываемых анализом.

Потенциальные подходы к отсрочке проведения окончательного исследования *in vivo* в рамках комплексной стратегии исследований

40. Разработка соответствующей стратегии тестирования основана на кумулятивном подходе, учитывающем совокупность веса доказательств. В соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям предварительные данные по эмбриофетальной токсичности (pEFD), полученные на 2 биологических видах, могут служить основанием для ограниченного включения женщин с детородным потенциалом (WOCBP) в клинические исследования (до 150 женщин на срок до 3 месяцев) до завершения полномасштабных исследований EFD. Исходя из этого, настоящий документ допускает использование двух дополнительных вариантов для обоснования включения в исследования женщин с детородным потенциалом до начала фазы III клинических исследований:

а) квалифицированные альтернативные методы, которые позволяют прогнозировать исход у одного вида (в соответствии с приложением № 2 к настоящему документу), могут быть объединены с данными по эмбриофетальной токсичности (pEFD), полученными от второго вида для обеспечения ограниченного включения женщин с детородным потенциалом (до 150 женщин на срок до 3 месяцев). Виды животных, используемых в альтернативных методах и виды животных от

которых получены данные по эмбриофетальной токсичности, должны как правило, включать в себя как виды грызунов, так и негрызунов;

б) дополнительные конечные точки, включенные как минимум в 1 исследование pEFD проведенное в соответствии с Правилами лабораторный практики (в частности, увеличение размера группы оцениваемых пометов с включением исследований скелета) и выполненное на фармакологически релевантном виде животных (при наличии такого вида животных), в сочетании с исследованием pEFD на втором виде животных, позволяют включать неограниченное количество женщин с детородным потенциалом в клинические исследования до фазы II включительно.

3. Стратегия оценки влияния на пре- и постнатальное развитие (PPND)

41. Целью исследования PPND является выявление неблагоприятных эффектов после воздействия на материнскую особь с момента имплантации до завершения вскармливания для оценки эффектов на беременную или лактирующую самку и онтогенез потомства. Поскольку проявления эффектов, возникших в этот период, может быть отсрочено, развитие потомства отслеживается до половой зрелости (то есть стадии C – F). Обычно для оценки пре- и постнатального развития используют грызунов, однако при необходимости можно использовать и другие виды (в соответствии с приложением № 1 к настоящему документу).

42. В большинстве случаев предварительное (поиск диапазона доз) проведение исследований PPND не требуется, поскольку соответствующая информация, как правило, доступна из предыдущих исследований. Вместе с тем, для выбора уровня доз или информирования

о дизайне исследования и (или) для предоставления данных об экспозиции у детенышей допускается использовать предварительное исследование PPND с эвтаназией детенышей до или на момент завершения вскармливания.

43. Если рассматривается модифицированный дизайн исследования PPND или ePPND для обоснования разработки педиатрических лекарственны средств следует руководствоваться указаниями приложения № 3 к руководству по проведению клинических исследований в педиатрической популяции, принимаемом Комиссией.

Особенности проведения исследований в отношении биологических лекарственных средств

44. Для лекарственных средств, которые могут быть протестированы только на нечеловекообразных приматах, исследование ePPND может обеспечить ограниченную оценку постнатальных эффектов, но, отслеживание потомства до созревания, как правило, невыполнимо (согласно Правилам исследований биологических средств и приложению № 1 к настоящему документу).

V. Выбор тест-системы

1. Виды для рутинных иследований

45. Для выявления DART следует использовать виды млекопитающих. Использование того же вида и той же линии, что и в ранее завершённых исследованиях токсичности, может устранить необходимость в использовании дополнительных животных или проведении дополнительных исследований для характеристики фармакокинетики и метаболизма и (или) для поиска диапазона доз. Важно, чтобы используемые виды были хорошо изучены и релевантны

для выявления влияния на конечные точки в конкретном исследовании (например, в отношении общего состояния, фертильности, плодовитости, фоновой частоты аномалий развития и эмбриофетальной смерти и др.).

Выбор видов животных для исследований DART

46. Для исследований DART крысы – наиболее распространенный вид грызунов. Это объясняется их доступностью, хорошо изученной фармакологией, наличием обширных токсикологических данных для анализа результатов. Мыши также часто используются в качестве вида-грызуна по многим из тех же причин. Для оценки только эмбриофетального развития обычно оценивается второй вид млекопитающих, не являющихся грызунами, хотя существуют исключения (например, вакцины и биологические лекарственные препараты). Поскольку показано, что использование кроликов позволяет выявлять тератогены, опасные для человека, которые не обнаруживаются у грызунов, то кролики рутино используются как вид животных отличный от грызунов в качестве второго вида (второй тест-системы) для данного вида исследований исходя из обширных исторических данных об использовании этого вида животных, его доступности и практичности.

Выбор видов животных для профилактических и терапевтических вакцин

47. Виды животных, выбранные для тестирования вакцин (с адъювантами или без них), должны демонстрировать иммунный ответ на вакцину. Разновидность проводимого исследования онтогенетической токсичности и выбор модели животного следует обосновать исходя из наблюдаемого иммунного ответа и возможности введения соответствующей дозы. В исследованиях онтогенетической токсичности

вакцин используются кролики, крысы или мыши. Несмотря на то, что могут иметься количественные и качественные различия в реакциях (например, в гуморальном и клеточном иммунном ответе) между видами, обычно достаточно провести исследования токсичности развития на одном виде. Хотя степень и время передачи материнских антител через плаценту различаются между видами, исследование токсичности развития на кроликах, крысах или мышах все равно может предоставить важную информацию относительно потенциальной эмбриофетальной токсичности компонентов (состава) вакцины и безопасности продукта во время беременности. Нечеловекообразных приматов следует использовать только в том случае, если ни один другой соответствующий вид животных не демонстрирует иммунный ответ.

48. При отсутствии подходящей модели на животных (включая приматов) исследование токсичности эмбриофетального развития на кроликах, крысах или мышах все равно может предоставить важную информацию относительно потенциальной эмбриофетальной токсичности компонентов (состава) вакцины и безопасности лекарственного препарата во время беременности.

2. Нестандартные тестовые виды животных

49. Для оценки воздействия лекарственных средств на различные репродуктивные стадии животных допускается использовать виды, отличные от крысы, мыши или кролика. При рассмотрении использования других видов следует учитывать их преимущества и недостатки (в соответствии с таблицей 1 приложения № 1 к настоящему документу) с точки зрения тестируемого лекарственного средства, дизайна исследования и выбранных конечных точек, а также возможности экстраполировать результаты на человека.

50. Нечеловекообразных приматов следует считать нерутинным видом животных. Чаще всего их используют для оценки воздействия на эмбриофетальное развитие и раннее постнатальное развитие биологических лекарственных средств, которые фармакологически активны только у приматов (в соответствии с Правилами исследования биологических средств). Вместе с тем существуют дополнительные факторы, которые ограничивают полезность исследований на нечеловекообразных приматах при оценке некоторых конечных точек для оценки риска онтогенетической и репродуктивной токсичности (согласно Правилам проведения исследований биологических средств и приложению № 1 к настоящему документу).

3. Использование моделей заболеваний, генетически модифицированных моделей и суррогатных молекул

51. Модели заболеваний на животных, генетически модифицированные модели и суррогатные молекулы могут быть ценными для изучения влияния на развитие и репродуктивную функцию. Исследования на моделях заболеваний могут быть ценными в случаях, когда данные, полученные от здоровых животных, могут вводить в заблуждение или по иным причинам не соответствовать заболеванию в клинических условиях. Модель должна быть фармакологически релевантной и подходящей для оцениваемых конечных точек развития и репродуктивности. Патофизиологию течения заболевания в модели следует охарактеризовать. Некоторые отличия от патофизиологии человека не препятствуют использованию модели, если они с малой вероятностью искажают интерпретацию данных. Вариабельность от животного к животному должна быть охарактеризована и соответствовать контексту исследования. Если исторические сведения о

контрольных данных ограничены, должны быть доступны справочные данные по конечным точкам исследования или их следует получить в ходе самого исследования для обеспечения правильной интерпретации результатов.

52. Генетически модифицированные модели могут использоваться для получения информации о прямых (on-target) эффектах лекарственного препарата на параметры онтогенетической и репродуктивной токсичности посредством перманентных или зависящих от условий изменений активности мишени. Такие модели позволяют определить, тесно ли биология мишени связана с неблагоприятным воздействием лекарственного средства на репродуктивную функцию и развитие у стандартных видов животных, используемых в тестировании.

53. В случае если лекарственное средство не обладает достаточной активностью в отношении мишени у стандартных тест-видов, для оценки потенциальных неблагоприятных эффектов на репродукцию и развитие можно использовать суррогатные молекулы.

VI. Выбор уровней дозы, пути введения и режима дозирования

54. Выбор уровней дозы, схемы применения и пути введения являются важными аспектами дизайна исследования и должны основываться на всей доступной информации (например, данных по фармакологии, токсичности повторных доз, фармакокинетике и исследованиях по поиску диапазона доз). Указания по принципам выбора дозы для биофармацевтических препаратов приводятся в Правилах исследования биологических средств, а для низкомолекулярных соединений – в Руководстве по доклиническим исследованиям. В случае если отсутствует достаточная информация о переносимости

лекарственного средства в тестовой системе, рекомендуется проводить исследования по поиску диапазона доз.

1. Выбор дозы

55. Существует ряд конечных точек для выбора дозы, которые можно использовать для исследований DART. Все конечные точки, обсуждаемые в этом разделе, считаются одинаково подходящими с точки зрения дизайна исследования. Высокая доза в окончательных исследованиях должна соответствовать одной или нескольким концепциям, описанным в пунктах 55 – 68 настоящего документа. При выборе доз следует учитывать данные, полученные в предыдущих исследованиях (например, доза при повторном (многократном) введении, токсикокинетика, изученный диапазон доз и др.). В ряде случаев для проведения оценки риска может быто достаточно менее 3 уровней доз.

56. В индивидуальном порядке можно приводить обоснование выбора высокой дозы с использованием конечных точек, отличных от тех, которые обсуждаются ниже.

Конечная точка, основанная на токсичности

57. Эта конечная точка основана на индуцировании минимального уровня токсичности у родительских особей при введении высокой дозы лекарственного средства. Факторы, ограничивающие выбор высокой дозы, определенные в ранее проведенных исследованиях, могут включать в себя, но не ограничиваются:

изменения массы тела (увеличение или снижение). Незначительные, временные изменения в приросте массы тела не подходят для выбора дозы. При оценке эффектов изменения веса следует

учитывать общую продолжительность введения лекарственного препарата в течение всего исследования;

усиленные фармакологические реакции (например, чрезмерная седация или гипогликемия);

токсикологические реакции (например, судороги, чрезмерная эмбриофетальная летальность, патологические отклонения в показателях клинической нормы). Токсичность для определенного органа-мишени, которая будет искажать исследуемые конечные точки в течение запланированного исследования DART.

Конечная точка, основанная на «насыщении системной экспозиции»

58. Выбор высокой дозы может быть обоснован достижением плато (насыщения) системной экспозиции, определяемого по системной биодоступности лекарственных средств. Отсутствует необходимость увеличения вводимой дозы, если это не приводит к повышению плазменной концентрации исходного соединения или его метаболитов.

Конечная точка, основанная на отношении экспозиций

59. Выбор дозы может быть обоснован на основании прогнозируемых пределов воздействия по сравнению с экспозицией при максимально рекомендуемой дозе для человека (MRHD). Для низкомолекулярных соединений системная экспозиция, представляющая собой кратное превышение показателя AUC или C_{max} у человека при использовании максимально рекомендуемых доз для человека, может быть подходящей конечной точкой для выбора высокой дозы. Подходящими в качестве максимальной дозы для исследований DART, как правило, считаются дозы, обеспечивающие экспозицию у

беременных особей более чем в 25 раз выше экспозиции на фоне максимально рекомендуемой дозы для человека.

60. Анализ 22 известных или предполагаемых тератогенов для человека показал, что, если наблюдался MEFL, экспозиция на фоне наименьшей дозы, оказывающей явное нежелательное действие (LOAEL) у по крайней мере у одного вида животных была меньше 6-кратной экспозиции на фоне максимально рекомендуемой дозы для человека. В это связи использование более чем 25-кратного превышения экспозиции для выбора высокой дозы в исследованиях EFD достаточно для обнаружения тератогенной опасности для проанализированных тератогенов. Для проанализированных тератогенов человека, которые были обнаружены у видов животных, экспозиция на фоне NOAEL по крайней мере у одного вида животных была меньше 4-кратной экспозиции фоне на максимально рекомендуемой дозы для человека.

61. Также анализ 153 исследований EFD на крысах и 128 исследований EFD на кроликах, в которых достигалось 15-кратное и более отношение экспозиций исходного вещества между животными и человеком (с использованием экспозиции у человека на фоне планируемой терапевтической дозы) при отсутствии искажающей (дозолимитирующей) материнской токсичности было у становлено, что дозирование у животных соответствующее достижению 25-кратных и более экспозиций у человека при отсутствии материнской токсичности (которая в противном случае ограничивала бы высокую дозу), MEFL обнаруживалась лишь в редких случаях. Во всех случаях MEFL-токсичность не наблюдались до тех пор, пока экспозиция не превышала 50-кратную, и обнаруженная при таких высоких экспозициях токсичность не считалась релевантой для оценки риска у человека. В отсутствие искажающей материнской токсичности выбор высокой дозы

для - исследований EFD и PPND, представляющей более чем 25-кратное отношение экспозиций в плазме животного к экспозиции в плазме у человека всего исходного соединения на фоне планируемой максимальной терапевтической дозы, считается по этой причине прагматичным и достаточно обоснованным для надежного выявления результатов, необходимых для оценки риска у человека.

62. Следует установить 25-кратный предел экспозиции в исследовании pEFD (поисковом исследовании диапазона доз) соответствующем Правилам лабораторной практики или опорном исследовании. Как правило, этот показатель кратности превышения экспозиции следует определять на основе концентраций исходного соединения, вместе с тем, следует рассмотреть вопрос об обеспечении достаточного предела экспозиции для его основных метаболитов у человека. В отношении пролекарств более обоснованным может быть установление кратности превышения экспозиции на основе активного метаболита, особенно если испытуемый вид животных имеет низкое отношение активного метаболита к пролекарству по сравнению с человеком. Выбор соединения, используемого для сравнения (исходное лекарственное средство или метаболит), следует обосновать.

63. В отношении лекарственных средств, продемонстрировавших фармакодинамическую активность на испытуемом виде животных только при экспозициях, более чем в 25 раз превышающих экпозицию, прогнозируемую на фоне максимально рекомендуемой дозы для человека, могут быть обоснованы более высокие дозы, чтобы оценить нежелательные эффекты, обусловленные избыточной фармакологической активностью.

64. Если в качестве обоснования выбора уровней доз для исследований EFD используются конечные точки, основанные на

экспозиции, ожидается наличие данных по токсикокинетике у беременных животных, полученных в исследовании, соответствующем Правилам лабораторной практики. Выбор между использованием общего или несвязанного с фракцией действующего вещества фармацевтического воздействия должен быть обоснован и соответствовать всей программе доклинической разработки (в соответствии с Руководством по изучению токсикокинетики).

Подход к выбору доз на основе экспозиции для биологических лекарственных средств

65. При выборе доз для биологических лекарственных средств в соответствии с Правилами исследований биологических средств могут быть использованы пределы, основанные на экспозиции. Как правило, доза должна обеспечивать максимальный предполагаемый фармакологический эффект у видов животных или обеспечивать приблизительно 10-кратное воздействие, превышающее максимальное воздействие, достигаемое в клинике, в зависимости от того, что выше. В отношении коррекции дозы на различия в аффинности связывания мишени и других релевантных факторов следует учитывать положения главы 5.3 Правил исследований биологических средств.

Конечная точка, основанная на «максимальной достижимой дозе» (MFD)

66. Максимальная достижимая доза может использоваться для выбора высокой дозы в тех случаях, когда физико-химические свойства лекарственного препарата (или его состава), связанные с путем (частотой) введения, и анатомические или (физиологические характеристики исследуемого вида животных ограничивают количество

лекарственного препарата, которое может быть введено. Использование максимально достижимой дозы должно максимизировать воздействие у исследуемого вида животных, без увеличения вводимой дозы сверх предусмотренной Руководством по доклиническим исследованиям). Изменения частоты введения дозы допускается рассматривать как увеличение общей достижимой суточной экспозиции (согласно пункту 70 настоящего документа).

Конечная точка, основанная на «лимитирующей дозе»

67. Лимитирующая доза 1 г/кг×день обычно может применяться в тех случаях, когда другие факторы выбора дозы невозможно определить при более низких дозах. Обоснование альтернативных подходов следут приводить в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям.

Выбор более низких уровней доз

68. Как правило, желательно установить дозу, не оказывающую видимого нежелательного эффекта (NOAEL) для исследований DART. Выбор более низких доз должен учитывать экспозицию, фармакологию и токсичность так, чтобы там, где оправданно, для находок можно было установить зависимость «доза – ответ». Низкая доза должна, как правило, обеспечивать низкую кратность (например, от 1 до 5 раз) экспозиции на человека при максимально рекомендуемой дозе для человека. Уровни доз, которые приводят к субтерапевтическому воздействию на человека, следует обосновать.

2. Путь (пути) введения

69. В целом, путь введения должен соответствовать клиническому пути введения. Однако, если достаточное воздействие не может быть достигнуто с помощью клинического пути или клинический путь невозможен, следует рассмотреть другие способы введения. Если у человека используются разные способы введения, то для исследования на животных достаточно выбрать один из них при условии, что он обеспечивает достаточную концентрацию лекарственного средства в организме и учитывает образование метаболитов.

3. Режим дозирования

70. Схемы дозирования, используемые в исследованиях токсичности, определяют профиль воздействия, что может быть важно при оценке риска. Хотя имитации клинической схемы часто бывает достаточно, более или менее частое введение может быть целесообразным. Например, дозирование дважды в день может быть целесообразно для соединений, которые быстро метаболизируются в организме испытуемых видов животных, хотя прагматические факторы (например, логистика исследования, стресс у животных) следует учитывать при рассмотрении более частого введения. Также может быть важно изменить схему дозирования, чтобы гарантировать, что адекватное воздействие достигается на всех критических стадиях размножения и (или) развития, оцениваемых в данном исследовании.

4. Выбор дозы и дизайна исследований для вакцин

71. Положения настоящего документа распространяются на вакцины (адъювантные или безадъювантные), используемые как в профилактических, так и в терапевтических целях против инфекционных заболеваний. Положения настоящего документа допускается применять

к доклиническому тестированию вакцин для лечения и профилактики иных заболеваний (например, для профилактики рака).

72. Типы исследований репродуктивной и (или) онтогенетической токсичности, используемых для профилактических и терапевтических вакцин, зависят от целевой популяции для вакцины и релевантного репродуктивного риска. Как правило, проведение исследований DART не требуется для вакцин, разрабатываемых для новорожденных и всех педиатрических групп до препубертатного возраста или гериатрических популяций.

73. В отношении исследований репродуктивной токсичности вакцин обычно достаточно оценить один уровень доз, способный вызывать иммунный ответ у животных (согласно пунктам 47 и 48 настоящего документа), с использованием клинического пути введения. При использовании одной дозы, она должна соответствовать максимальной для человека дозе без пересчета на массу тела (то есть 1 доза для человека = 1 доза для животного). Если введение максимальной для человека дозы животному невозможно из-за ограничения общего объема лекарственного средства, которое можно ввести, или из-за лимитирующей дозу токсичности (местной или системной), может быть использована доза, превышающая дозу для человека в расчете на единицу массы тела (мг/кг) или предоставлено обоснование, почему полная доза для человека не может быть использована у животного.

74. Режим вакцинации должен обеспечивать максимальные титры материнских антител и (или) иммунный ответ на протяжении эмбрионального, фетального и раннего постнатального периодов. Сроки и количество доз будут зависеть от начала и продолжительности иммунного ответа на конкретную вакцину. При разработке вакцин,

предназначенных для введения во время беременности, следует предоставить обоснование конкретного дизайна исследования, основанное на его целевом назначении (например, защита матери во время беременности или защита ребенка в раннем постнатальном периоде).

75. Режимы ежедневного дозирования могут приводить к сверхэкспозиции компонентами вакцины. Рекомендуется эпизодическое (разовое) введение вакцины беременным животным вместо ежедневного введения. Кроме того, для большинства профилактических и терапевтических вакцин эпизодическое дозирование лучше соответствует предлагаемому клиническому режиму иммунизации. С учетом короткого периода гестации у стандартно используемых видов животных как правило, рекомендуется вводить этим животным праймерную дозу (дозы), за несколько дней или недель до спаривания, чтобы вызывать пиковый иммунный ответ в периоды критических фаз беременности (то есть в период органогенеза). Режим дозирования может быть изменен в соответствии с планируемым графиком вакцинации у человека.

76. По крайней мере одна доза должна быть введена во время раннего органогенеза, чтобы оценить потенциальные прямые эмбриотоксические эффекты компонентов вакцинной формулы и поддерживать высокий ответ антител на протяжении оставшегося периода беременности. Если наблюдается эмбриофетальная токсичность, ее можно дополнительно оценить с использованием подгрупп животных, которым вводят дозу в определенные моменты времени.

77. В случаях, когда вакцина включает в себя новый активный составной ингредиент (включая новые адъюванты), может быть целесообразным рассмотрение дополнительных стратегий тестирования,

аналогичных тем, которые применяются для лекарственных средств, не относящихся к вакцинам.

VII. Допустимые комбинированные дизайны исследований на грызунах

78. Хотя для разработки большинства лекарственных средств использовались три отдельных дизайна исследования, а именно исследования FEED (стадии A и B), исследования EFD (стадии C и D) и исследования PPND (стадии C – F), для сокращения использования животных возможны различные комбинации указанных дизайнов исследований. Основное преимущество комбинированных дизайнов состоит в том, что все релевантные стадии репродуктивного процесса могут быть оценены с использованием меньшего количества особей. Комбинированные исследования могут также лучше имитировать продолжительность экспозиции в клинике, особенно в отношении лекарственных препаратов с длительным периодом полуэлиминации. Частым комбинированным дизайном исследования является комбинированное исследование фертильности с исследованием EFD (стадии A – D) и отдельное проведение исследования PPND (стадии C – F).

79. Дизайны и детали исследования для исследований FEED, EFD и PPND, а также их комбинаций приведены в приложении № 1 к настоящему документу.

80. В случаях, когда влияние на мужскую или женскую фертильность не ожидается или если оправданно продление периода дозирования ввиду наблюдавшейся токсичности для репродуктивных органов в исследовании токсичности повторных доз, может быть рассмотрен комбинированный дизайн исследований повторных доз и

фертильности. После определенного периода дозирования в рамках исследования токсичности повторных доз самцы могут спариваться с половозрелыми самками (недозированными или дозированными по меньшей мере за две недели до спаривания). Комбинированное исследование может снизить число используемых особей, однако количество спаривающихся пар на группу должно составлять по меньшей мере 16. Далее дозирование самок может быть пролонгировано до завершения органогенеза, что позволяет оценить EFD-конечные точки (согласно приложению № 1 к настоящему документу).

VIII. Представление данных и статистика

1. Представление данных

81. Индивидуальные значения определяемых показателей следует приводить в форме таблиц в четкой и сжатой форме, чтобы учесть всех животных, участвовавших в исследовании. Таблицы данных должны обеспечивать возможность беспрепятственного прослеживания отдельных животных и их зародышей от начала до завершения исследования.

82. Морфологические аномалии плода следует описать с использованием согласованной отраслевой терминологии. Все результаты для каждого помета должны быть четко перечислены по зародышу. Сводные списки следует сформировать, сгруппировав по типу аномалии. Включение данных от небеременных животных в обобщающие таблицы или их исключение из обобщающих таблиц следует четко указать.

83. Интерпретация данных исследования в первую очередь основана на сравнении с текущей контрольной группой. Для помощи в

интерпретации данных можно использовать исторические контрольные и (или) справочные данные. Предпочтительны недавние исторические контрольные данные из лаборатории, проводящей исследование. Рекомендуется иметь в наличии актуальные данные (как правило, за пятилетний период), которые позволяют идентифицировать генетический дрейф в колонии лабораторных животных.

2. Статистика

84. В окончательных доклинических исследованиях ожидается проведение статистического анализа для оценки значимости различий между экспериментальными и контрольными группами. Как правило, выборки данных полученных в исследованиях DART не подчиняются нормальному распределению, поэтому возникает необходимость использования непараметрических статистических методов. Сводные статистические данные по кесареву сечению, фетальным и постнатальным данным следует рассчитывать с использованием помета в качестве единицы анализа. Статистическая значимость не обязательно указывает на наличие изучаемого эффекта, а отсутствие статистической значимости – на его отсутствие. Как правило, целесообразно оценить биологическую правдоподобность выявленных эффектов на основании всех доступных фармакологических и токсикологических данных.

IX. Принципы оценки риска

85. Для оценки потенциальных рисков для репродуктивной функции человека (как во время клинических исследований, так и после регистрации лекарственного препарата), следует использовать все имеющиеся данные: результаты исследования самого лекарственного препарата и родственных ему соединениях, генетике человека, и

понимание роли биологической мишени в процессах репродукции человека. Следует проанализировать любые ограничения (например, релевантность тест-системы, достигнутый уровень экспозиции), неопределенности и пробелы в данных, полученных в ходе доклинических исследований DART, а также проанализировать их влияние на оценку риска в отношении репродуктивной функции человека, связанную с лекарственным средством. Как правило, больший вес имеют результаты окончательных исследований *in vivo*, проведенных на соответствующих видах животных с достаточным уровнем экспозиции, чем данные, полученные в альтернативных методах или предварительных исследованиях. Оценка риска является непрерывным процессом, который продолжается на протяжении разработки препарата по мере поступления новой информации.

86. Не все эффекты, полученные в исследованиях DART, являются неблагоприятными. Если эффект оценивается как нежелательный, при оценке риска следует учитывать совокупность имеющихся доказательств, к числу которых относятся: пределы экспозиции, биологическое правдоподобиеь, наличие зависимости «доза — ответ», потенциальная обратимость, потенциальное влияние искажающей токсичности на родительский организм, а также данные о сопоставимости эффектов у разных видов животных. В случае редких аномалий развития отсутствие увеличения частоты их возникновения при повышении дозы не всегда позволяет исключить наличие связанного с ними риска.

87. Важным компонентом оценки риска является сравнение экспозиции лекарственного средства на уровне NOAEL у исследуемого вида животных с экспозицией на фоне максимально рекомендуемой дозы для человека. Такое сравнение должно основываться на наиболее

релевантном показателе (метрике) (например, AUC, C_{max}, C_{min}, доза, рассчитанная на единицу площади поверхности тела). Как правило опасения возрастают, когда NOAEL соответствует уровню экспозиции, который менее чем в 10 раз превышает уровень экспозиции у человека при применении лекарственного препарата в максимальной рекомендуемой дозе для человека. При повышении этого порога степень опасений снижается. Эффекты, проявляющиеся только при уровне экспозиции, более чем в 25 раз превышающем уровень экспозиции у человека при применении лекарственного препарата в максимальной рекомендуемой дозе для человека, обычно вызывают меньше опасений в контексте последующего клинического применения лекарственного препарата. Наиболее релевантным пределом обычно является показатель (метрика) уровня экспозиции у наиболее чувствительного вида животных, если только не приведено надлежащее обоснование иного подхода. Биологическая правдоподобность оценивается сравнением фармакологического механизма действия с известной ролью мишени в процессах репродукции или онтогенеза. Если выявленный эффект можно объяснить фармакологическим действием препарата, это указывает на наличие потенциального риска для человека. Такая зависимость подтверждается, если дополнительно наблюдается зависимость эффекта от дозы, (проявляющаяся в увеличении частоты возникновения или тяжести токсических эффектов с увеличением дозы лекарственного средства). Отсутствие биологического правдоподобия не исключает возможности токсического действия лекарственного средства, направленного на другие мишени (особенно если оно характеризуется зависимостью «доза – ответ»).

88. Наличие данных о потенциальной обратимости эффектов влияет на результаты оценки рисков, связанных с применением лекарственных

препаратов. Влияние на фертильность мужчин и женщин, являющееся обратимым после прекращения вмешательства, вызывает меньше опасений. В противоположность этому критические необратимые онтогенетические конечные точки, такие как гибель организма или аномалия развития, вызывают повышенное опасение. Другие виды онтогенетической токсичности (например, задержка роста, функциональные нарушения) могут быть как обратимыми, так и необратимыми. Как правило, транзиторные находки (например, вариации развития скелета, такие как «волнистые ребра») вызывают меньше опасений, если они возникают изолированно. Аналогично, меньшие опасения вызывают вариации, указывающие на задержку роста (на фоне снижения массы плода). Вместе с тем, общее увеличение частоты различных вариаций (независимо от того, являются ли они качественно схожими или нет) может свидетельствовать о повышенном риске дисморфогенеза, особенно если одновременно отмечается недостоверное увеличение частоты аномалий развития.

89. При определении релевантности выявленных эффектов следует учитывать роль токсичности лекарственного средства для родительского организма. Эмбриофетальную токсичность, наблюдаемую на фоне материнской токсичности, следует тщательно анализировать чтобы определить, насколько эти данные могут быть значимы для человека. В частности, при такой оценке целесообразно сопоставить результаты, полученные для отдельных пометов, со степенью выраженности токсического воздействия лекарственного средства на самку. Не следует считать, что онтогенетическая токсичность вторична по отношению к материнской токсичности, если только такая зависимость не продемонстрирована *de novo* или можно привести ссылки на научную медицинскую литературу.

90. Кроме того, согласованность результатов, полученных в разных исследованиях или у разных видов животных, может увеличить опасения относительно наличия нежелательного эффекта лекарственного препарата. Повышенная смертность плода, наблюдаемая в исследовании EFD на грызунах, которая согласуется с уменьшением размеров живого помета в исследовании PPND, является примером согласованности перекрестных исследований. Наблюдения за увеличением постимплантационной потери у крыс и кроликов являются примером перекрестных видов. Более полные знания о механизме репродуктивной токсичности или нарушениях развития, выявленных в исследованиях на животных, могут помочь объяснить различия в реакциях между видами животных и оценить значимость этих эффектов для человека (например, вызванная кортикостероидами расщелина неба («волчья пасть») у мышей).

91. Специальная оценка риска, проводимая в отношении грудного вскармливания, основывается на опасностях, выявленных в *in vivo* исследовании PPND или ePPND помета. Такие опасности могут включать в себя нежелательные эффекты, влияющие на рост и развитие потомства, которые могут быть связаны с проникновением лекарственного средства в материнское молоко.

92. Если имеются данные о системной экспозиции лекарственного средства у детенышей в ходе таких исследований, их можно сопоставить с прогнозируемой экспозицией лекарственного препарата у младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Несмотря на то, что различия в составе молока у разных видов животных не позволяют провести прямое количественное сопоставление концентраций лекарственного средства в молоке животных и лекарственного препарата в грудном молоке человека, сам факт наличия лекарственного средства в молоке животных,

как правило, указывает на то, что оно будет присутствовать и в грудном молоке человека.

93. На общую оценку риска лекарственного препарата для репродуктивного здоровья человека, также оказывают влияние имеющиеся данные о репродуктивном риске этого лекарственного препарата, полученные непосредственно у человека.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Стандартным подходам к выявлению репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственных средств для медицинского применения

АНАЛИЗ
преимуществ и недостатков различных дизайнов исследований *in vivo*

1. В настоящем документе рассматриваются преимущества и недостатки использования дизайнов исследований репродуктивной и онтогенетической токсичности (далее – исследование DART) на различных видах животных (в соответствии с таблицей 1).

Таблица 1

Преимущества и недостатки различных видов животных для исследований DART

Вид животных	Преимущества	Недостатки
Стандартные виды животных, используемых в исследованиях DART		
Крысы	понятная биология широкое использование в исследованиях фармакодинамики устойчивый репродуктивный потенциал, короткие сроки гестации большой размер групп и помета доступность данных из исследования токсичности повторных доз возможность использования для всех стадий исследований обширный лабораторный опыт и доступность обширные исторические данные	отличная от человека плацентация зависимость от пролактина как основного гормона для установления и поддержания ранней беременности, что делает их чувствительными к некоторым лекарственным препаратам высокая чувствительность к лекарственным препаратам, нарушающим родоразрешение менее чувствительны к нарушению фертильности по сравнению с человеком ограниченное применение для чужеродных белков

Вид животных	Преимущества	Недостатки
		отсутствие или ограничение фармакологической активности ряда веществ потенциальное развитие иммуногенности
Кролики [9]	понятная биология широкое использование в исследованиях фармакодинамики устойчивый репродуктивный потенциал, короткие сроки гестации большой размер групп и помета доступность данных из исследования токсичности повторных доз возможность использования для всех стадий исследований обширный лабораторный опыт и доступность обширные исторические данные модель «негрызуны» возможность использования для серийного взятия образцов спермы и исследований спаривания плацентарный перенос антител больше соответствует приматам, чем грызунам, являясь преимуществом для исследований DART вакцин аналогично приматам, наиболее быстрый рост плаценты отмечается в первой половине беременности, тогда как значительное увеличение веса плода происходит во второй половине гемодинамические изменения, происходящие во время беременности у кролика сопоставимы с аналогичными изменениями у человека	ограниченное применение для чужеродных белков отсутствие или ограничение фармакологической активности ряда веществ потенциальное развитие иммуногенности ограниченные исторические данные в отношении фертильности и пре- и постнатальных исследований чувствительны к желудочно-кишечным нарушениям склонность к спонтанному аборту общее физическое состояние сложно отслеживать по клиническим признакам недостаточно информации в области фармакодинамики, токсичности и токсикокинетики

Вид животных	Преимущества	Недостатки
Мыши	понятная биология широкое использование в исследованиях фармакодинамики устойчивый репродуктивный потенциал, короткие сроки гестации большой размер групп и помета доступность данных из исследования токсичности повторных доз возможность использования для всех стадий исследований обширный лабораторный опыт и доступность обширные исторические данные доступны или могут быть созданы генетически модифицированные модели, часто доступны суррогатные модели требуются небольшое количество исследуемого вещества (тест-материала)	отличная от человека плацентация зависимость от пролактина как основного гормона для установления и поддержания ранней беременности, что делает их чувствительными к некоторым лекарственным препаратам высокая чувствительность к лекарственным препаратам, нарушающим родоразрешение менее чувствительны к нарушению фертильности по сравнению с человеком ограниченное применение для чужеродных белков ограниченная или отсутствующая фармакологическая активность потенциальное влияние иммуногенности небольшой размер плода и объем тканей чувствительность к стрессу известно возникновение кластеров (групп) мальформаций
Нестандартные виды животных, используемых в исследованиях DART		
Яванские макаки (нечеловекообразные приматы)	филогенетически и физиологически более схожи с человеком, чем другие виды животных с большей вероятностью, чем грызуны, проявляют схожую с человеком фармакологию схожая с человеком плацентация доступность данных из исследования токсичности при повторном (многократном) введении перенос антител через плаценту, аналогичный человеку	небольшой размер групп низкая плодовитость один детеныш в помете высокая частота спонтанной потери беременности ограниченная доступность животных для разведения длительный менструальный цикл (30 дней) и период гестации (165 дней) плохо подходят для исследований фертильности (спаривания) оценка репродуктивной функции F1 нецелесообразна из-за позднего полового созревания (примерно в возрасте от 3 до 6 лет) половое созревание невозможно определить по возрасту и массе тела

Вид животных	Преимущества	Недостатки
		этические соображения нехватка исторических контрольных данных и лабораторного опыта (возможности лаборатории) высокая вариабельность возраста, веса и репродуктивного анамнеза (истории беременности) в начале исследования
Карликовые свиньи	альтернативная модель негрызунов короткий период органогенеза (GD11–35) половое созревание к 7 месяцам более крупный размер помета по сравнению с нечеловекообразными приматами подходит для серийных отборов семени и исследований спаривания достаточные исторические данные о репродуктивных конечных точках	ограниченное количество опытных лабораторий длительный период беременности (114 дней) требуется большой объем исследуемого вещества минимальный или нулевой пренатальный перенос антител
Виды животных, используемых в исследованиях DART в исключительных случаях		
Хомячки [1]	альтернативная модель грызунов, которая может быть фармакологически значимой короткий период беременности (16 – 18 дней) после овуляции желтое тело формируется практически сразу, тогда как у крыс и мышей в яичнике наблюдается сохранение нескольких желтых тел от предыдущих циклов наличие обильных постовуляторных выделений на следующий день после овуляции, что может использоваться в качестве инструмента для определения стадии цикла	высокие постнатальные потери из-за каннибализма ограниченные исторические контрольные данные и лабораторный опыт ограниченная доступность постнатальных, поведенческих и функциональных тестов сложность внутривенного введения и забора крови агрессивность чувствительность к желудочно-кишечным расстройствам недостаточно информации в области фармакодинамики, токсичности и токсикокинетики

Вид животных	Преимущества	Недостатки
Собаки [14]	альтернативная модель негрызунов обычно есть данные о токсичности при повторном (многократном) введении и данные по фармакокинетике легко поддаются сбору спермы, однако количество сперматозоидов в эякуляте может широко варьировать в зависимости от таких факторов, как возраст, размер семенников и времени года	длительный период гестации (63 дня) ограниченные исторические контрольные данные и лабораторный опыт ограниченная доступность постнатальных поведенческих и функциональных тестов используется большой объем исследуемого вещества невозможно провести тестирование на фертильность из-за продолжительного анэструса и невозможности предсказать начало проэструса
Песчанки [2-4]	альтернативная модель грызунов спонтанная овуляция восприимчивы к бактериальным, вирусным и паразитарным патогенам, общим для них и человека сенсорная специализация и социальные модели поведения, которые больше схожи с человеком, чем у крыс и мышей диапазон слуха схожий с диапазоном слуха человека	ограниченные исторические контрольные данные для достижения оптимальных репродуктивных результатов формирование пары (самца и самки) должно происходить до достижения половой зрелости
Морские свинки [5-8]	сроки развития основных систем органов, на которые влияют внутриутробные воздействия или перинатальные осложнения, схожи с указанными сроками у человека плацента проникает глубоко в децидуальную оболочку, в отличие от более поверхностной инвазии у других видов грызунов субплацента отражает структуру и функцию плаценты человека	длительный период гестации (59 – 72 дня) небольшой размер помета относительная зрелость при рождении ограниченные исторические контрольные данные

Вид животных	Преимущества	Недостатки
	полный эстральный цикл с фолликулярной и лютеиновой фазами, как и у человека преимплантационный период, как и у человека, составляет ~ 6 – 7 дней после имплантации плацента схожа с плацентой человека, поскольку оба вида имеют гемомонохориальное расположение и пролиферирующие клетки трофобласта тех же подтипов сроки миогенеза напоминают сроки миогенеза у человека сроки развития фолликулов яичников у морских свинок больше похожи на эти же сроки у человека, чем у других грызунов как у и человека, биохимическое и морфологическое развитие легких происходит на поздних сроках беременности, а у мышей и крыс уже после рождения	
Хорьки [10]	альтернативная модель негрызунов небольшой размер по сравнению с тест-системами, не являющимися грызунами схожие с человеком анатомические, метаболические и физиологические характеристики, включая эндокринную, дыхательную, желудочно-кишечную и иммунную системы, а также слуховой анализатор	сложность размножения (сезонность) недостаточность исторических контрольных данных
Кошки [11-13]	альтернативная модель негрызунов обширная информация о геноме сходство эмбриональных характеристик с	сложность размножения (сезонность) индуцированная овуляция плацента зонарная и эндотелиохориальная, что

Вид животных	Преимущества	Недостатки
	эмбриональными характеристиками человека подходящая модель для изучения фолликулогенеза *in vitro*	отличает ее от гемохориальной и диффузной плаценты у человека
Игрунки обыкновенные [15-16]	небольшой размер биология, схожая с биологией человека часто рождается двойня ранняя половая зрелость по сравнению с другими видами приматов	ограниченный объем образцов крови для предотвращения выкидышей самец должен оставаться с самкой сложные зоосоциальные связи

Примечания:

Научные медицинские источники данных по моделям:

[1] Chanut F. J., Williams A. M. 2016. The Syrian Golden Hamster Estrous Cycle: Unique Characteristics, Visual Guide to Staging, and Comparison with the Rat // Toxicologic pathology. Vol. 44. N. 1. P. 43–50. DOI: 10.1177/0192623315607668.

[2] Zorio D. A. R., Monsma S., Sanes D. H. et al. De novo sequencing and initial annotation of the Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus) genome // Genomics. 2019. Vol. 111. N. 3. P. 441–449. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.03.001.

[3] Batchelder M., Keller L. S., Sauer M. B. et al. Gerbils // The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. 2012. P.1131-1155. DOI: 10.1016/b978-0-12-380920-9.00052-3.

[4] Keplinger S., Beiderbeck B., Michalakis S. et al. Optogenetic Control of Neural Circuits in the Mongolian Gerbil // Frontiers in cellular neuroscience. 2018. Vol. 12. P. 111. DOI: 10.3389/fncel.2018.00111.

[5] Yan der Laan J. W., Chapin R. E., Haenen B. et al. Testing strategies for embryo-fetal toxicity of human pharmaceuticals. Animal models vs. in vitro approaches: a workshop report // Regulatory toxicology and pharmacology: RTP. 2012. Vol. 63. N. 1. P. 115–123. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.03.009.

[6] Rocca M. S., Wehner N. G. The guinea pig as an animal model for developmental and reproductive toxicology studies // Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology. 2009. Vol. 86. N. 2. P. 92–97. DOI: 10.1002/bdrb.20188.

[7] Morrison J. L., Botting K. J., Darby J. R. T. et al. Guinea pig models for translation of the developmental origins of health and disease hypothesis into the clinic // The Journal of physiology. 2018. Vol. 596. N. 23. P. 5535–5569. DOI: 10.1113/JP274948.

[8] Wilson R.L, Lampe K., Matushewski B.J. et al. Time Mating Guinea Pigs by Monitoring Changes to the Vaginal Membrane throughout the Estrus Cycle and with Ultrasound Confirmation // Methods Protoc. 2021. Vol. 4. N. 3. P. 58. DOI: 10.3390/mps4030058.

[9] McArdle A. M., Roberts C. T., Maduwegedera D. et al. Chronic maternal hypertension characterized by renal dysfunction is associated with reduced placental blood flow during late gestation in rabbits // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2010. Vol. 298. N. 4. P. R1043–R1049. DOI: 10.1152/ajpregu.00202.2009.

[10] Pramod R.K., Atul P.K., Pandey M., Anbazhagan S., Mhaske S.T., Barathidasan R. Care, management, and use of ferrets in biomedical research. Lab Anim Res. 2024; 40(1):10. DOI: 10.1186/s42826-024-00197-4.

[11] Griffin B., Baker H. J. (2002). Domestic Cats as Laboratory Animals. Laboratory Animal Medicine, 459–482. DOI:10.1016/B978-012263951-7/50015-6

[12] Morais-Pinto L., da Veiga M. L., Almeida da Anunciação A. R. Central nervous system development of cats / Research in veterinary science. 2021. Vol.141. P. 81–94. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.10.015
[13] Songsasen, N., Comizzoli, P., Nagashima, J., Fujihara, M., & Wildt, D. E. (2012). The domestic dog and cat as models for understanding the regulation of ovarian follicle development in vitro. Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene, 47 Suppl 6(Suppl 6), 13–18. DOI: 10.1111/rda.12067
[14] Макарова М.Н., Макаров В.Г. Использование собак в доклинических исследованиях // Лабораторные животные для научных исследований. 2023. № 4. С. 4-22. [Makarova M.N., Makarov V.G. Ispol'zovaniye sobak v doklinicheskikh issledovaniyakh // Laboratornyye zhivotnyye dlya nauchnykh issledovaniy. 2023. N. 4. P. 4-22. (In Russ.)]. DOI: 10.57034/2618723X-2023-04-01.
[15] Zühlke U. Weinbauer G. The Common Marmoset (Callithrix jacchus) as a Model in Toxicology // Toxicologic pathology. 2003. Vol. 31. P. 123-127. DOI: 10.1080/01926230390175002.
[16] Carrion Jr. R., Patterson J. L. An animal model that reflects human disease: the common marmoset (Callithrix jacchus) // Current opinion in virology. 2012. Vol. 2. N. 3. P. 357-362.

Для оценки влияния фармацевтических препаратов на показатели (конечные точки) DART также могут использоваться другие виды млекопитающих, не перечисленные в таблице 1.

Вопросы планирования исследований *in vivo*

2. Как правило, в рамках одного исследования и между различными репродуктивными исследованиями на момент начала исследования животные должны быть сопоставимы по возрасту и весу и паритету (репродуктивному анамнезу). Самый простой способ выполнить эти требования – использовать молодых половозрелых взрослых особей на момент начала введения лекарственного средства. Количество животных в группе, используемое в отдельных исследованиях, представляет собой баланс, основанный на научной оценке по результатам многолетнего опыта в отношении таких дизайнов исследований и этических аспектах относительно надлежащего использования животных. Меньшие размеры групп могут быть достаточны для выявления ожидаемых неблагоприятных эффектов на репродукцию или онтогенез при клинически релевантных экспозициях лекарственного препарата.

3. Оценка 16 – 20 пометов для грызунов и кроликов обеспечивает определенную согласованность между исследованиями. При количестве менее 16 пометов результаты между исследованиями становятся несогласованными, а при количестве выше 20 – 24 пометов на группу согласованность и прецизионность существенно не повышаются. Эти цифры относятся к количеству пометов, доступных для оценки. Если группы подразделяются для выполнения разных оценок, количество животных в начале исследования следует соответствующим образом скорректировать.

4. Рассматриваемые ниже дизайны исследований могут быть модифицированы, особенно в отношении регистрируемых параметров, сроков и оценок, и при этом по-прежнему соответствовать целям исследования. Для адаптации указанных базовых (типовых) дизайнов для конкретных лабораторий и целей следует использовать экспертную оценку.

Исследование фертильности и раннего эмбрионального развития (исследование FEED)

5. Исследование FEED планируется для того, чтобы оценить созревание гамет, поведение при спаривании, фертильность, предимплантационное развитие эмбриона и имплантацию. В отношении самок это включает в себя оценку влияния на эстральный цикл и транспорт по маточным трубам. В отношении самцов это включает выявление функциональных эффектов (например, созревание сперматозоидов в придатке тестикул), которые невозможно обнаружить при гистологическом анализе репродуктивных органов самцов.

6. Как правило используется комбинированное исследование FEED на самках и самцах, в котором обоим полам вводится лекарственное

средство (согласно таблице 2). Вместе с тем, допускается проведение отдельных исследований только на самцах или только на самках, за счет использования в дизайнах исследований соответствующего количества интактных самок или самцов.

Таблица 2

Дизайн исследования FEED.
Грызуны, комбинированное исследование у самцов и самок

Параметр	Описание
Размер группы	не менее 16 особей каждого пола
Количество дозовых групп	4 (включая 1 контрольную)
Период введения[а]	самцы – не менее 2-х недель до совместного содержания и далее как минимум до подтверждения спаривания самки – не менее 2-х недель до совместного содержания и далее до имплантации (GD6)
Половое соотношение при спаривании	1:1
Период спаривания[б]	не менее 2-х недель
Оценка эстрального цикла	ежедневно, начиная за 2 недели до совместного содержания и до подтверждения спаривания
Клинические наблюдения или смертность	ежедневно
Масса тела	не менее 2-х раз в неделю
Потребление корма	не менее 1 раза в неделю (за исключением периода спаривания)
Некропсия самцов[в]	сохранить семенники и придатки семенника для возможной гистологической оценки в индивидуальном порядке проведение макроскопической оценки органов с выявленными изменениями и их сохранение для возможной гистологической оценки
Анализ спермы[г]	необязателен
Некропсия самок[д]	сохранить яичники и матку для возможной гистологической оценки. проведение макроскопической оценки органов с выявленными изменениями и их сохранение для возможной гистологической оценки
Запланированное кесарево сечение	выполняется в середине гестации
Данные по имплантации в матку	подсчет числа желтых тел, мест имплантации, количества живых и мертвых эмбрионов

Прмечания:

[а] Продолжительность введения лекарственного средства, в частности, для оценки его влияния на сперматогенез, следует выбирать, основываясь на ранее полученных результатах исследований токсичности при повторном (многократном) введении и генотоксичности. В случае, если ранее в исследованиях токсичности повторных доз продолжительностью не менее 2-х недель не были выявлены негативные эффекты, может быть использован период введения 2 недели как самцам, так и самкам. При этом, введение самцам следует осуществлять до подтверждения спаривания, а самкам – до имплантации. Это позволит оценить функциональное влияние на фертильность, которое не может быть обнаружено при гистопатологическом изучении органов в исследованиях токсичности при повторном (многократном) введении, и влиянии на поведение при спаривании;

[б] Большинство крыс или мышей спариваются в течение первых 5 дней совместного содержания (то есть во время первой наступившей течки), однако в некоторых случаях у самок может развиваться ложная беременность. Совместное содержание самки с самцом более 2 недель позволяет таким самкам возобновить эстральные циклы и забеременеть;

[в] Может быть целесообразно отложить эвтаназию самцов до выяснения результатов спаривания. В случае воздействия на фертильность самцов можно скрестить с необработанными самками, чтобы установить любую потенциальную роль самца в этом эффекте. Более полная оценка токсического воздействия на репродуктивную систему самцов может быть достигнута, если введение доз продолжается после спаривания, а эвтаназия откладывается, чтобы обеспечить воздействие на самцов в течение всего цикла сперматогенеза (например, 10 недель).

[г] Анализ спермы (например, подсчет сперматозоидов, их подвижность и (или) морфология) иногда может быть полезен при возникновении проблем для обоснования оценки рисков.

[д] Вскрытия (эвтаназии) самок примерно на 13 – 15-й день беременности, как правило, достаточно для оценки влияния на фертильность и репродуктивную функцию (например, для дифференциации живых имплантаций и участков резорбции). Существует возможность проводить эвтаназию самок ближе к концу беременности.

Исследование эмбриофетальной онтогенетической токсичности (исследование EFD)

7. Исследование EFD предназначено для оценки материнской токсичности в сравнении с токсичностью у небеременных самок, а также для оценки потенциального влияния на эмбриофетальную выживаемость, внутриутробный рост и морфологическое развитие.

Рекомендуемые дизайны исследований для грызунов, кроликов и яванских макак описаны ниже.

Исследование EFD для поиска диапазона доз

8. Для выбора соответствующих дозовых уровней или схем дозирования в окончательных исследованиях EFD на крысах или кроликах чаще всего выполняют исследования поиска диапазона доз на самках после спаривания. Для этой цели рекомендуется использовать данные о переносимости и токсикокинетике на основании проведенных исследований токсичности при повторном (многократном) введении.

Предварительное исследование EFD

9. Исследование токсичности pEFD (таблица 3) схоже по дизайну с опорным исследованием токсичности EFD. Типичный дизайн исследования pEFD-токсичности включает дозирование в течение периода органогенеза, имеет достаточные дозовые уровни, оценивает минимум 6 беременных самок на группу и включает оценку выживаемости плода, веса плода, внешних аномалий плода и аномалий мягких тканей (в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202).

Опорное исследование EFD токсичности

10. Самки подвергаются кесареву сечению незадолго до родов. Оценивают выживаемость плода, вес плода, внешние аномалии плода, аномалии мягких тканей и состояние скелета. В таблице 3 приведены сроки анализа для грызунов, кроликов и яванских макак. Для других видов животных следует использовать соответствующие сроки.

Таблица 3

Дизайн исследований EFD для грызунов, кроликов и приматов

Параметр	pEFD	EFD		
	грызун/кролик	крыса (мышь)	кролик	нечеловекообразный примат[а]
Соответствие надлежащей лабораторной практике	необязательно[б]	да	да	да
Минимальное количество беременных самок	6	16	16	16[в]
Количество дозовых групп	4 (включая 1 контрольную)	4 (включая 1 контрольную)	4 (включая 1 контрольную)	не менее 2 (включая 1 контрольную)
Период введения, день гестации[г]	видоспецифичный	6/7-17 (6/7-15)	6/7-19	приблизительно от 20 до не менее 50
Прижизненные конечные точки				
Клинические наблюдения/смертность	ежедневно	ежедневно	ежедневно	ежедневно
Масса тела	не менее 2 раз в неделю	не менее 2 раз в неделю[д]	не менее 2 раз в неделю[д]	не менее 1 раза в неделю
Потребление корма	не менее 1 раза в неделю	не менее 1 раза в неделю	не менее 1 раза в неделю	необязательно
Токсикокинетика	необязательно[б]	да	да	да
Посмертные конечные точки				
Кесарево сечение, GD[е]	видоспецифичен	20/21 (17/18)	28/29	100
Макроскопическое исследование	да	да	да	необязательно
Вес беременной матки	необязательно	необязательно	необязательно	нет
Желтые тела	да	да	да	нет
Места имплантации	да	да	да	нет
Живые и мертвые зародыши	да	да	да	да

Ранние и поздние резорбции	да	да	да	нет
Макрооценка плаценты	да	да	да	да
Вес плаценты	необязательно	необязательно	необязательно	необязательно
Масса тела плода	да	да	да	да
Пол плода	да	да	да	да
Внешний осмотр плода[ж]	да	да	да	да
Оценка мягких тканей плода[ж]	да	да[ж]	да	да
Оценка скелета плода[з]	необязательно[б]	да[ж]	да	да

Примечания:

[а] В случае использования нечеловекообразных приматов, отличных от яванских макак, дизайн исследования следует адаптировать.

[б] Если исследование pEFD используется для отсрочки окончательного исследования EFD, то исследование pEFD следует провести в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, собрать токсикокинетические данные и выполнить оценку состояния скелета.

[в] Размер групп в исследованиях EFD должен обеспечивать достаточное количество плодов для оценки потенциальных неблагоприятных эффектов на морфологическое развитие.

[г] В отношении грызунов и кроликов самкам вводят исследуемое лекарственное средство с момента имплантации до закрытия твердого неба, а самки нечеловекообразных приматов должны его получать с момента подтверждения беременности (приблизительно с 20-го дня гестации) и как минимум до 50-го дня гестации (когда происходит завершение основного органогенеза).

[д] Ежедневное взвешивание беременных самок в период введения лекарственного средства может дать полезную информацию

[е] В отношении грызунов и кроликов кесарево сечение следует проводить примерно за 1 день до предполагаемых родов. Органы с макроскопическими изменениями необходимо сохранять для возможного гистологического исследования; для сравнения следует сохранять соответствующие органы от достаточного числа контрольных животных. Для нечеловекообразных приматов кесарево сечение следует проводить примерно на 100 день гестации (ГД 100).

[ж] Все плоды должны быть индивидуально исследованы путем проверки на жизнеспособность и наличие аномалий развития. Чтобы в дальнейшем можно было установить связь между данными, полученными разными методами, каждый плод должен иметь индивидуальную идентификацию.

[з] Предпочтительно исследовать все плоды грызунов на наличие изменений как мягких тканей, так и на аномалии скелета (при наличии надлежащего методического оснащения если методы исследования это позволяют), допускается подвергать отдельному исследованию 50 % плодов из каждого помета.

Исследование пре- и постнатальной онтогенетической токсичности (исследование PPND)

11. Исследование PPND направлено на углубленную оценку токсичности по сравнению с токсичностью лекарственного средства у небеременных самок, пре- и постнатальную выживаемость потомства, нарушенные рост и развитие, а также функциональные отклонения у потомства, включая половое созревание, репродуктивный потенциал после созревания, сенсорные функции, двигательную активность, а также обучаемость и память.

12. Самкам разрешается рожать и выхаживать свое потомство до завершения вскармливания, после чего из каждого помета отбирают не менее одного самца и одной самки от одного помета для доращивания до взрослого состояния и спаривания для оценки репродуктивной способности. Дизайн исследования представлен в таблице 4.

Таблица 4

Дизайн исследования PPND на крысах

Параметр	Описание
Размер группы	не менее 16-ти пометов
Количество дозовых групп	4 (включая 1 контрольную)
Период введения	от имплантации (GD6) до завершения вскармливания (PND20)
F0 Самки	
Клинические наблюдения / смертность	ежедневно
Масса тела	не менее 2-х раз в неделю
Потребление корма	не менее 1 раза в неделю до середины периода лактации
Наблюдения в родах	от GD21 до завершения родов
Некропсия	PND21 (при некропсии фиксируют и сохраняют ткани с макроскопическими отклонениями и соответствующие ткани контрольной группы для возможной гистологической оценки, считают количество мест имплантации в матке)
F1 перед завершением вскармливания	
Клинические наблюдения / смертность	ежедневно начиная с PND0

Параметр	Описание
Выживаемость до и после завершения вскармливания	ежедневно начиная с PND0
Масса тела и пол	PND0/1 и далее не менее 2-х раз в неделю
Дополнительно: стандартизация размера помета	больше PND 4, до 4 или 5 детенышей на пол
Физическое развитие[а]	онтогенетические ориентиры перед завершением вскармливания и онтогенез рефлексов (например, открытие глаз, раскрытие ушной раковины, установочный осязательный рефлекс, реакция на звук, распрямление в воздухе и реакция на свет)
F1 после завершения вскармливания	
Выбор для оценки после завершения вскармливания и размер группы[б]	PND 21, не менее 1 самца и 1 самки на помет, чтобы численность составила 16 особей на группу/пол
Клинические наблюдения / смертность	ежедневное
Масса тела	еженедельно
Потребление корма (необязательно)	еженедельно
Половое созревание[в]	самки: открытие влагалища самцы: отделение крайней плоти (препуциальная сепарация)
Другие функциональные исследования[г]	оценка сенсорных функций, двигательной активности, а также обучаемости и памяти
Репродуктивное поведение	не младше 10-недель, пары (1самец: 1 самка) в пределах одной и той же группы

Примечания:

[а] Лучшим показателем физического развития является масса тела, однако измерение только массы тела в качестве единственного параметра не заменяет оценку других онтогенетических параметров.

[б] Для проведения поведенческих и других функциональных тестов, а также для оценки репродуктивной функции требуется оставить не менее 1 животного каждого пола из помета. В случае необходимости для независимых функциональных оценок допускается оставить дополнительное количество животных.

[в] Массу тела следует регистрировать в момент достижения определенного показателя развития, чтобы установить, являются ли наблюдаемые отличия от контрольной группы специфическими или связанными с общим ростом.

[г] Оценку обучаемости и памяти следует проводить с помощью сложной когнитивной задачи. Оценку двигательной активности и рефлекса вздрагивания с преимпульсным торможением (если они проводятся) следует выполнять в течение достаточного периода времени, чтобы продемонстрировать привыкание (габитуацию).

Углубленное исследование пре- и постнатальной онтогенетической токсичности на нечеловекообразных приматах

13. Исследование ePPND (дизайн исследования рассматривается в таблице 5) – это исследование на нечеловекообразных приматах, которое объединяет конечные точки из исследований EFD и PPND. В этом

исследовании дозирование лекарственного средства продолжается на протяжении всего периода гестации до родов (например, с GD20 до родов). Сроки проведения исследований и дополнительные параметры, подлежащие оценке определяются в соответствии с главами 5.3 и 5.4 Правил исследований биологических лекарсвтенных средств.

Таблица 5

Дизайн исследования ePPND на яванских макаках[а]

Параметр	Описание
Размер группы[б]	приблизительно 16 беременных самок
Число дозовых групп	не менее 2 (включая 1 контрольную)
Период введения	с момента подтверждения беременности (приблизительно GD20) до родов
Самки F0	
Клинические наблюдения / смертность	ежедневно не реже 1 раза в сутки
Масса тела	еженедельно не реже 1 раза в неделю
Наблюдения в родах	регистрировать день завершения (родов)
Плацента	собрать и сохранить по возможности
Некропсия и оценка тканей	только по мере необходимости
Оценка экспозиции	токсикокинетические профили и (или) системные концентрации лекарственного средства следует измерять (если это применимо)
F1	
Клинические наблюдения или смертность	не реже 1 раза в день начиная с PND 0
Масса тела	не реже 1 раза в неделю
Морфометрия, физическая и (или) функциональная оценка	регулярно, с равными интервалами сообразно обстоятельствам
Серия нейроповеденческих тестов	не менее 1 интервала в течение первых 2 недель после рождения
Сила хвата	PND 28
Взаимодействие матери с детенышем	минимальное в ранний постнатальный период до подтверждения выхаживания; далее сообразно обстоятельствам
Оценка экспозиции	следует измерять системные концентрации лекарственного средства сообразно обстоятельствам
Внешняя оценка	через регулярные интервалы
Оценка скелета	приблизительно на PND 28 или позднее
Висцеральная оценка	при некропсии
Некропсия	по меньшей мере через 1 месяц, в зависимости от цели оценок. Фиксировать и сохранять ткани для возможной гистопатологической оценки

Примечания:

[a] В случае использования нечеловекообразных приматов, отличных от яванских макак, дизайн исследования следует модифицировать.

[б] Размеры групп в исследованиях ePPND должны обеспечивать достаточное количество детенышей, для оценки потенциальных нежелательных эффектов на исход беременности, а также дисморфологию и постнатальное развитие, что при необходимости позволяет провести оценку профильными специалистами (например, иммунной системы). В большинстве исследований ePPND набор беременных самок осуществляется в течение нескольких месяцев.

4. Комбинированные исследования

14. Для достижения целей программы разработки существует также возможность комбинирования разных видов исследований. Это достигается включением в одно исследование соответствующих конечных точек, измеренных в отдельных исследованиях, обобщенных выше. Ниже приведены концепции различных комбинированных исследований.

Комбинированное исследование FEED и EFD

15. Цель комбинированного исследования FEED и EFD состоит в выявлении токсических эффектов, возникающих в результате введения лекарственного средства, которые начинаются до спаривания, (самцы/самки), продолжаются на протяжении спаривания, имплантации и до конца органогенеза. Такое исследование включает в себя оценку стадий A – D репродуктивного процесса (согласно пункту 5 Стандартных подходов к выявлению репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственных средств для медицинского применения). Такой дизайн исследования наиболее часто применяется на грызунах, хотя он может использовать и на негрызунах.

16. Допускается проведение комбинированного исследование FEED и EFD на самцах и самках, однако возможен вариант отдельного исследования только на самках, если фертильность самцов оценивается в

отдельном исследовании (например, исследовании повторных доз подходящей продолжительности). В таком исследовании для спаривания используют самцов, не получавших исследуемое лекарственное средство (интактных). Конкретные дизайны исследования и наблюдаемых параметров описаны в пунктах 5 – 7 настоящего документа.

Исследование фертильности самцов и токсичности при повторном (многократном) введении

17. Фертильность самцов также можно оценивать во время исследования токсичности при повторном (многократном) введении на грызунах. В таком комбинированном исследовании самцов, получавших лекарственное средство в течение нескольких недель, спаривают с самками, не получавшими лекарственное средство (интактными). После совместного содержания самцам продолжают вводить лекарственное средство до запланированного завершения исследования токсичности при повторном (многократном) введении. Самки, не получавшие лекарственное средство (интактные), подвергаются кесареву сечению приблизительно через две недели после подтверждения спаривания. Регистрируемые конечные точки исследования идентичны конечным точкам, описанным в пунктах 5 и 6 настоящего документа. Для адекватной оценки эффектов, в исследовании в каждую группу следует включить не менее 16 самцов. Фертильность самок и другие конечные точки исследования FEED следует оценить в отдельном исследовании.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Стандартным подходам к
выявлению репродуктивной и
онтогенетической токсичности
лекарственных средств для
медицинского применения

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АНАЛИЗЫ (МЕТОДЫ)

1. В ограниченных случаях для обоснования идентификации опасности и оценки риска допускается использовать данные, квалифицированных альтернативных анализов (методов), проводимых отдельно или вместе с одним или несколькими *in vivo* исследованиями.

2. Потенциальные случаи допустимости их применения могут включать в себя:

случаи, когда существуют данные, свидетельствующие о нежелательном воздействии на эмбриофетальное развитие (например, механизм действия, влияющий на фундаментальные процессы биологии онтогенеза, фенотипические данные от генетически модифицированных животных, класс-опосредованные эффекты) (согласно пунктам 7 и 8 и рисунку 1 настоящего документа);

токсичность у видов животных не позволяет достичь системной экспозиции, эквивалентной экспозиции у человека в случае применения им лекарственного препарата;

необходимость обоснования проведенной оценки весомости доказательств, когда в исследованиях на животных получены неубедительные (противоречивые) результаты;

получение разрешения на клинические исследования, включающие не более 150 женщин с детородным потенциалом продолжительностью

до 3 месяцев (согласно пункту 40 Стандартных подходов к выявлению репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственных средств для медицинского применения) (далее – Стандартные подходы) (как частичное обоснование возможности проведения исследования);

изучение лекарственных средств, разрабатываемых для лечения определенных высоко инвалидирующих или жизнеугрожающих заболеваний либо заболеваний, дебютирующих в зрелом возрасте (согласно пунктам 9 – 13 и рисунку 2 настоящего документа).

3. При использовании альтернативных анализов (методов) исследования для обоснования оценки риска, включение этих анализов (методов) в сводную стратегию исследований следует обосновывать. Методы исследований, используемые для оценки риска, следует выполнять в соответствии с Правилам надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 и квалифицировать исходя из цели их использования (то есть области применимости и тех условий проведения, при которых результаты таких анализов являются надежными). Стратегии, включающие в себя альтернативные анализы (методы) исследования, также должны оценивать влияние метаболитов лекарственных средств, если это обосновано (в соответствии с Руководством по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. № 202). Настоящий документ не содержит рекомендаций по выбору конкретных альтернативных анализов (методов) исследования. Вместо этого настоящий документ содержит базовые принципы оценки этих

альтернативных анализов (методов) исследования, предназначенные для выполнения аттестации (подтверждении применимости) методов в целях их применения для регистрации лекарственных препаратов. Альтернативные методы, применяемые для изучения механизма действия или для иных целей, не предназначенные для замены собой конечных точек EFD, полученных *in vivo*, допускается не подвергать отбору в жестком порядке.

1. Квалификация альтернативных методов исследований для предикции пороков развития, эмбриолетальности и фетолетальности (MEFL)

4. Для того чтобы результаты исследований представляли ценность, методы исследований должны быть пригодными (обоснованными). Измеряемые конечные точки следует научно обосновать с с учетом целей исследования и его предиктивности. Зависимость между предиктивностью исследований, оцениваемой конечной точкой (точками) и областью применения следует обосновать эмпирическими данными. Поскольку в Стандартных подходах упоминание общепринятых альтернативных методов исследования приводится без учета их формальной валидации и пригодности для целей Стандартных подходов, их использование допускается только в определенных специфических ситуациях. Чтобы признать пригодность альтернативного метода исследования или комбинации методов исследований для использования в оценке риска в регуляторных целях, следует предоставить всестороннее подробное описание методов и полученных результатов, включая следующее:

подробное описание и обоснование предиктивной модели, включая указание вида (например, крысы, кролики и (или) человек) и конечной точки (точек), которую она предсказывает. Доступные *in vitro*

альтернативные методы, используемые для оценки потенциальных опасностей для онтогенеза и предназначенные для выявления пороков развития, эмбриолетальности и фетолетальности (далее – MEFL);

оценка биологической продоподобности модели, включая описание механизма эмбриофетального развития (например, клеточная миграция, дифференцировка, васкулогенез, нейруляция, гаструляция) и последующие нежелательные онтогенетические эффекты, исследуемые на модели. Кроме того, следует рассмотреть любые ограничения каждого из отдельных методов. В описание следует включить проведенный анализ данных и обосновывающие данные, демонстрирующие что продолжительность и сроки экспозиии обосновывают предиктивную способность MEFL *in vivo*;

оценка точности и способности альтернативных методов исследований выявлять MEFL. Эффективность метода исследования сравнивается с данными, полученными в *in vivo* исследованиях с соединениями, индуцирующими MEFL при отсутствии искажающей материнской токсичности. Если соединение не является зарегистрированным лекарственным препаратом, следует предоставить данные *in vivo*;

принципы интерпритации результатов для анализа того, как определяется, является ли эффект в результате исследования отрицательным или положительным;

определение и обоснование порогового уровня для молекулярных и метаболических маркеров, используемых для прогноза MEFL;

детальное описание алгоритма, который используется для классификации исходов *in vivo* как положительных или отрицательных. Прогностическая модель должна обеспечивать корреляцию между концентрациями, испытанными в альтернативном методе (методах), и

уровнем экспозиции *in vivo* (предпочтительно у беременных самок), который приводит к нежелательному эффекту у вида, для которого делается прогноз;

перечень соединений в каждой из претестовых серий (данные, используемые для выявления потенциально предиктивных зависимостей) и тестовых серий (данные, используемые для оценки силы и пригодности предиктивной зависимости) для выполнения аттестации (подтверждении применимости) методов исследования и обоснования выбора указанных соединений;

источники данных (например, научная медицинская литература, отчеты об исследованиях, регуляторные обзоры) в отношении всех данных *in vivo* экспозиции и MEFL, используемых для соединений в наборе данных для подтверждения применимости, если они не были заимствованы из списка референтных соединений (согласно пунктам 9 – 11 настощего документа);

данные, демонстрирующие функциональность метода исследований, охватывающие соответствующий диапазон биологических и химических областей, которые обоснованы для предполагаемого использования альтернативного исследования (контекст использования);

данные, демонстрирующие чувствительность, специфичность, положительные и отрицательные предиктивные значения и воспроизводимость метода исследования или батареи методов для прогонозирования онтогенетических исходов *in vivo*. Функциональность претестовых и тестовых серий может оцениваться отдельно и (или) вместе, при условии обоснованния выбранного подхода;

в случаях, когда проводится более одного исследования, отдельное описание эффективности каждого из них в дополнение к комплексной

оценке, используемой для построения прогностической модели. Также подробное описание того, каким образом результаты отдельных исследований объединяются для получения итогового прогноза;

исторические данные, накопленые в ходе разработки и использования метода исследования (например, жизнеспособность, количество и виды аномалий развитий), включая данные по положительным контролям;

5. Спонсор обязан указать, в какие уполномоченные органы (экспертные организации) (при наличии) ранее была представлена уточняющая информация по исследованию. Следует отметить, что одобрение исследования одним регуляторным органом не обязывает другие регуляторные органы принимать это исследование. Следует также (по возможности) выполнять оценку тератогенов человека, не обнаруженных *in vivo* на крысах и (или) кроликах, поскольку некоторые альтернативные исследования могут прогнозировать MEFL не поддающиеся обнаружению в *in vivo* исследованиях.

2. Примеры стратегий исследований EFD с использованием альтернативных методов исследований

6. Настоящий раздел содержит иллюстративные примеры комплексных стратегий исследований, в рамках которых альтернативные методы используются для выявления нежелательных эффектов в отношении эмбриофетальной онтогенетической токсичности.

Потенциальный подход к переносу сроков *in vivo* иследований как часть интегрированной стратегии исследований

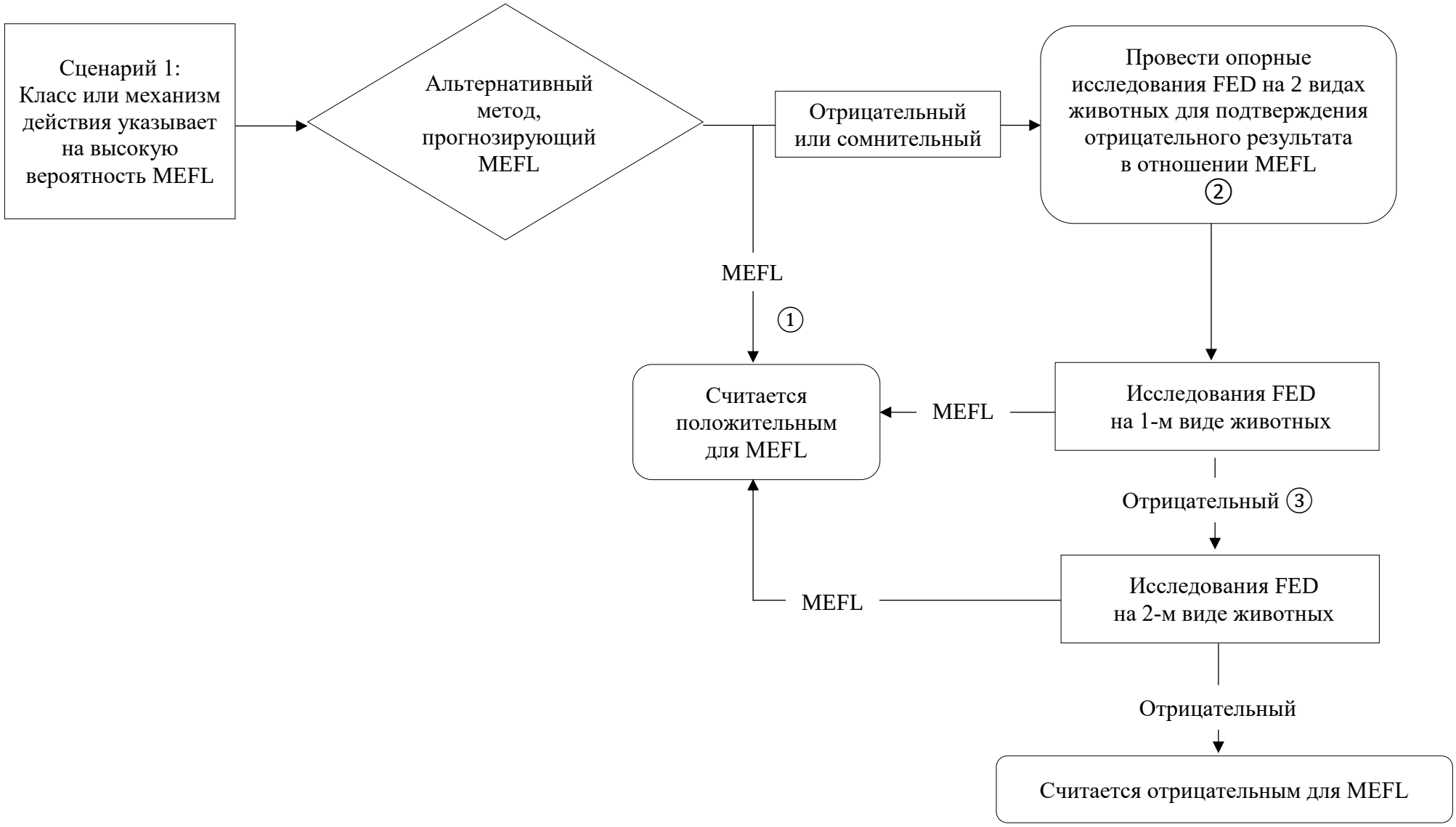
Потенциальный подход к переносу сроков *in vivo* иследований как части интегрированной стратегии исследований описан в пункте 40 Стандартных подходов.

Лекарствёные препараты с предполагаемой эмбриофетальной токсичностью

7. В отношении лекарственных средств, которые по механизму действия, фармакологической принадлежности или влиянию на биологическую мишень способны негативно влиять на эмбриофетальное развитие, может быть целесообразным подтвердить такую активность в одном или нескольких уточняющих квалифицированных альтернативных исследованиях (согласно рисунку 1 настоящего документа).

8. Если уточняющий квалифицированный альтернативный метод однозначно прогнозирует MEFL при клинически значимой экстраполируемой экспозиции, этого может быть достаточно для признания соединения представляющим риск для эмбриофетального развития, и тогда проведение дальнейших исследований, как правило, не требуется. Если уточняющий квалифицированный альтернативный метод не прогнозирует MEFL, этот результат следует подтвердить в окончательных исследованиях EFD *in vivo* на двух видах животных. Последовательное проведение исследований (как показано на рисунке 1 настоящего документа) позволяет сократить использование животных, поскольку при получении положительного результата первого *in vivo* исследования проведение второго *in vivo* исследования не требуется. В данном случае, поскольку предполагается, что лекарственное средство будет негативно влиять на эмбриофетальное развитие, проведение

исследований EFD *in vivo* с целью опровержения положительного результата альтернативного метода исследования не имеет смысла.


Сценарий 1:
Класс или механизм действия указывает на высокую вероятность MEFL
Альтернативный метод, прогнозирующий MEFL
Отрицательный или сомнительный
Провести опорные исследования FED на 2 видах животных для подтверждения отрицательного результата в отношении MEFL
②
MEFL
①
Считается положительным для MEFL
MEFL
Исследования FED на 1-м виде животных
Отрицательный ③
MEFL
Исследования FED на 2-м виде животных
Отрицательный
Считается отрицательным для MEFL

1. При выявлении однозначных признаков MEFL при экстраполированных уровнях экспозиции, соответствующих клинически значимым, дополнительная оценка не требуется.

2. В качестве альтернативы допускается использовать исследования pEFD. Вместе с тем отрицательные результаты следует подтверждать в опорном исследовании на релевантных видах животных.

3. Проведение *in vivo* исследований EFD последовательно (как показано на рисунке) позволяет сократить использование животных, поскольку, при получении положительного результата в первом исследовании проведение второго *in vivo* исследования не требуется.

Рис. 1. Использование уточняющих квалифицированных альтернативных методов исследований
в отношении лекарственных средств с ожидаемой EFD-токсичностью

Лекарственные препараты, предназначенные для лечения высокоинвалидизирующих или жизнеугрожающих заболеваний

9. При рассмотрении соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов, предназначенных для лечения высокоинвалидизирующих или жизнеугрожающих заболеваний (по сравнению с менее тяжелыми хроническими заболеваниями), при которых вероятность наступления беременности низкая, использование одного или нескольких уточняющих квалифицированных альтернативных методов исследования может рассматриваться в качестве обоснованной составляющей оценки риска для эмбирофетального развития (согласно рисунку 2 настоящего документа).

10. Если уточняющий квалифицированный альтернативный метод исследования точно указывает на MEFL у первого вида животных (например, крыс) при экстраполированных уровнях экспозиции, соответствующих клинически значимым, этого может быть достаточно (в отдельных случаях) для характеристики риска в отношении эмбриофетального развития. Вместе с тем, если результаты сомнительны или рассматриваются в качестве ложноположительных, следует провести опорные *in vivo* исследования на одном или двух видах животных, чтобы помочь в оценке риска для человека. Если в двух опорных *in vivo* исследованиях при соответствующих пределах экспозиции эффект в отношении эмбриофетального развития не наблюдается, результаты альтернативного метода исследования могут рассматриваться как представляющие минимальное опасение риска для человека. Вместе с тем, в отношении альтернативных методов исследований, которые подтвердили пригодность для прогнозирования MEFL у человека (то есть прогнозировали MEFL не только у животных), следует предоставить

дополнительные данные (например, причинно-следственные или генетические), подтверждающие вывод о том, что результаты альтернативного метода исследования являются ложноположительными. Если в одном или обоих исследованиях *in vivo* получены положительные результаты токсического воздействия на эмбриофетальное развитие, соединение относят к индуцирующему риск для эмбриофетального развития. Проведение исследований последовательно (как показано на рисунке 2), может позволить сократить использование животных, поскольку при получении положительного результата первого исследования *in vivo* проведение второго исследования *in vivo* не требуется.

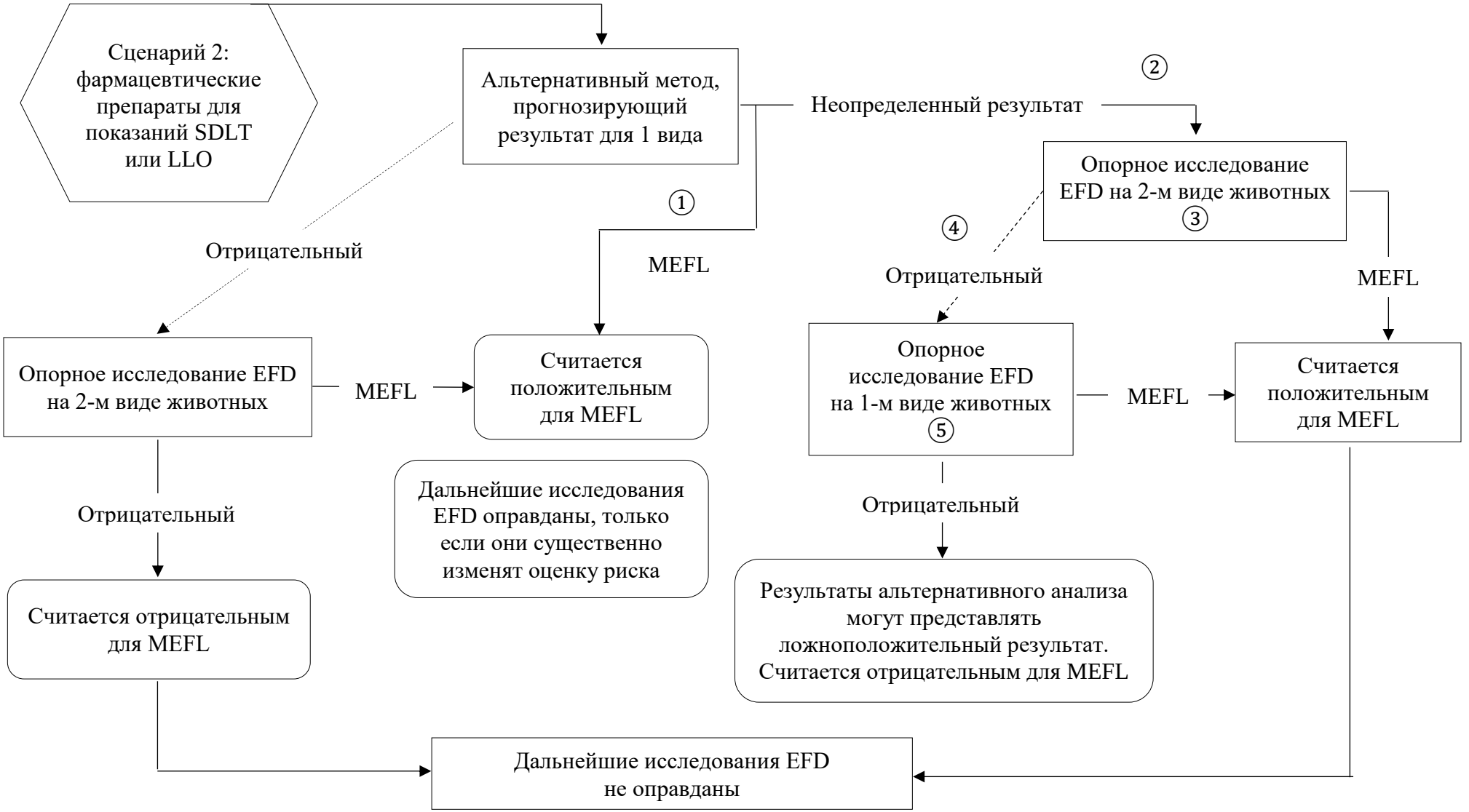
11. Если подтвердивший пригодность альтернативный метод исследования на первом виде животных прогнозирует отрицательный результат (то есть отсутствие MEFL), следует провести опорное исследование EFD *in vivo* на втором виде животных, для подтверждения оценки. В случае положительного результата, соединение считается положительным в отношении риска для эмбриофетального развития. При отрицательном результате, соединение считается отрицательным в отношении риска для эмбриофетального развития и проведение дальнейших исследований, как правило, не требуется, за ислючением случаев, когда предполагается, что дополнительные исследования могут существенного изменить оценку риска.

Лекарственные препараты, предназначенные для лечения заболеваний, возникающих в позднем возрасте

12. Некоторые заболевания, как правило, диагностируются только в более позднем возрасте, однако могут с низкой частотой диагностироваться у женщин с сохраненной репродуктивной функцией

(например, буллезный пемфигоид, который обычно диагностируется после 60 лет). Учитывая, в целом, низкий уровень фертильности у женской популяции с такими заболеваниями, возникающими в позднем возрасте, имеется малая вероятность того, что применение лекарственного препарата исключительно в этой популяции приведет к увеличению частоты врожденных пороков развития. Необходимость проведения оценки эмбриофетального развития в подобных случаях следует определять индивидуально. Данный подход не предназначен для ситуаций, когда предполагается, что пациентки, получающие лечение, бесплодны (например, при постменопаузальном остеопорозе), поскольку в таких случаях оценка эмбриофетального развития как правило не требуется.

13. Стратегия исследований в данном случае аналогичнастратегии, описанной для высокоинвалидизирующих или жизнеугрожающих заболеваний, за исключением того, что первую *in vivo* оценку на втором виде животных допускается проводить в качестве исследования pEFD.


Сценарий 2: фармацевтические препараты для показаний SDLT или LLO
Альтернативный метод, прогнозирующий результат для 1 вида
Неопределенный результат
②
Опорное исследование EFD на 2-м виде животных ③
①
④
Отрицательный
MEFL
Отрицательный
MEFL
Опорное исследование EFD на 2-м виде животных
MEFL
Считается положительным для MEFL
Опорное исследование EFD на 1-м виде животных ⑤
MEFL
Считается положительным для MEFL
Дальнейшие исследования EFD оправданы, только если они существенно изменят оценку риска
Отрицательный
Отрицательный
Считается отрицательным для MEFL
Результаты альтернативного анализа могут представлять ложноположительный результат. Считается отрицательным для MEFL
Дальнейшие исследования EFD не оправданы

1. Однозначно положительный результат в отношении MEFL при экстраполированных уровнях экспозиции, соответствующих клинически значимым уровням, в отдельных случаях может быть достаточным основанием для признания лекарственного средства обладающим токсичностью в отношении эмбриофетального развития без проведения дополнительной индивидуальной оценки.

2. Несмотря на возможность использования исследования pEFD, для подтверждения того, что результаты альтернативного метода исследования являются ложноположительными, следует получить отрицательные результаты опорных *in vivo* исследований EFD на двух видах животных.

3. В отношении заболеваний с дебютом в позднем возрасте, с учетом низкой вероятности наступления беременности в данной популяции пациентов, проведение опорного исследования pEFD только на втором виде животных, как правило, может быть достаточно.

4. Проведение *in vivo* исследований EFD последовательно (как показано на рисунке), позволяет сократить использование животных, поскольку при получении положительного результата первого исследования проведение второго исследования *in vivo* не требуется.

5. Тот же вид животных, который позволяет прогнозировать результаты в альтернативном методе исследования.

Рис. 2. Использование альтернативных методов диагностики при высоко инвалидизирующих или жизнеугрожающих заболеваний или заболеваний с дебютом в позднем возрасте

3. Перечень референтных соединений

14. Перечень референтных соединений включает в себя 29 соединений, в отношении которых доказана способность индуцировать MEFL в доклинических исследованиях (при отсутствии явной токсичности для материнского организма) и (или) у человека (согласно таблице 1).

15. При определении NOAEL и LOAEL этих соединений учитывались только данные MEFL. Для этой оценки не использовались дозы, связанные с развитием обратимых или незначительных проявлений онтогенетической токсичности (например, изменения массы тела плодов, подавление роста и скелетные вариации) (согласно разделу IX Стандартных подходов).

16. Чтобы определить, какие значения NOAEL и LOAEL следует использовать учитывалась общая робастность исследований (например, соответствие стандартам надлежащей лабораторной практикие, количество животных в исследовании, количество дозовых уровней). При наличии нескольких источников данных, в качестве окончательных принимались данные исследования, дизайн которого соответствовал положениям настоящего документа. Если имелось несколько надежных источников данных, результаты которых существенно различались, как правило, использовалось наибольшее значение NOAEL (во избежание смещения в сторону занижения предела воздействия) и наименьшее значение LOAEL (такой подход принят при регуляторной оценке данных полученных в исследованиях), даже если эти значения были получены в разных исследованиях.

17. Соединения из указанного перечня, а также другие соединения допускается использовать для обоснования пригодности альтернативного метода исследования или батареи методов.

18. Для оценки специфичности метода также следует использовать соединения, не вызывающие MEFL (негативные соединения). Подобные соединения не будут вызывать MEFL независимо от дополнительных влияний на эмбрион или плод (таких как изменения массы тела, структурные вариации или задержка либо снижение степени окостенения). Такие соединения могут быть негативными во всех дозах, исследуемых *in vivo*, или быть положительными (с выявлением MEFL) в более высоких дозах или уровнях экспозиции при условии, что альтернативный метод исследования в пределах предполагаемой области его применения позволяет спрогнозировать переход от негативного результата к позитивному. Альтернативный метод (анализ) должен прогнозировать негативный результат при определенном экстраполированном уровне экспозиции в условиях, при которых исследование *in vivo* также дало негативный результат (отсутствие MEFL). В перечне референтных соединений в качестве примера соединений отрицательного контроля приведены 3 соединения (цетиризин, саксаглиптин, вилдаглиптин). Эти соединения не индуцировали MEFL у крыс и кроликов при кратных уровнях экспозиции (AUC и C_{max}), более чем в 25 раз превышающих экспозицию при максимальной рекомендуемой дозе для человека.

Таблица 1

Примеры референсных соединений положительного контроля для аттестации (подтверждения пригодности) альтернативных методов исследования

Положительные контроли	Тератоген человека	MEFL крыс	MEFL кроликов
Ацитретин	X	X	X
Аспирин	X	X	
Бозентан		X	
Бусульфан	X	X	X
Карбамазепин	X	X	X
Цисплатин		X	
Циклофосфамид	X	X	X
Цитарабин	X	X	
Дабрафениб		X	
Дазатиниб		X	
Флуконазол	X	X	X
5-фторурацил	X	X	X
Гидроксимочевина	X	X	X
Ибрутиниб		X	X
Ибупрофен	X	X	
Иматиниб		X	
Изотретиноин (13-*цис*-ретиноевая кислота)	X	X	X
Метотрексат	X	X	X
Пазопаниб		X	X
Фенитоин (дифенилгидантоин)	X	X	X
Помалидомид	предполагается	X	X
Рибавирин		X	X
Такролимус		X	X
Талидомид	X	X	X
Топирамат	X	X	X
Третиноин (полностью *транс*-ретиноевая кислота)	X	X	X
Триметадион	X	X	
Вальпроевая кислота	X	X	X
Висмодегиб	предполагается	X	

Референтные соединения положительного контроля

Ацитретин (этретин)

CAS: 55079-83-9

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
7,5 мг/кг перорально GD7–16 [3] C_{max} = 1,5 мкг/мл[а] AUC = 6,6 мкг×ч/мл[а]	15 мг/кг перорально GD7–16 [3] C_{max} = 3,0 мкг/мл[а] AUC = 13,2 мкг×ч/мл[а]	15 мг/кг: пороки развития плечевых костей, расширение почечной лоханки 30 мг/кг: расщелина неба; пороки развития плечевых, лучевых и локтевых костей	0,2 мг/кг перорально GD7–19 [3] ФК данные отсутствуют	0,6 мг/кг перорально GD7–19 [3] ФК данные отсутствуют	0,6 мг/кг: расщелина неба, незакрытие век, аномалии скелета 2 мг/кг: расщелина неба, пороки развития черепа и хвоста, эктродактилия передних и задних конечностей, пороки развития длинных трубчатых костей	50 мг (0,83 мг/кг, 29,4 мг/м^2) значения экспозиции в равновесном состоянии: C_{max} = 0,79 мкг/мл[б] $AUC_{(0-24ч)}$: 3,6 мкг×ч/мл[б]	NOAEL: крыса C_{max} = 1,9 (1,5/0,79) AUC = 1,8 (6,6/3,6) кролик[в] C_{max} = 0,2 (0,2/0,83) AUC = 0,08 (2,4/29,4) LOAEL: крыса C_{max} = 3,8 (3,0/0,79) AUC = 3,7 (13,2/3,6) кролик[в] C_{max} = 0,7 (0,6/0,83) AUC = 0,2 (7,2/29,4)	Ацитретин является основным метаболитом (свободной кислотой) этретината (этилового эфира)

Примечания:

[а] Экстраполировано поопубликованным значениям при дозе 5 мг/кг [1]: C_{max} = ~1,0 мкг/мл по результатам визуальной оценки графика, AUC = 4,4 мкг×ч/мл.
[б] Значения в равновесном состоянии после 21 дневного курса впременения во время еды [2, 4]: C_{max} = 0,786 мкг/мл, $AUC_{(0-24ч)}$ = 3,569 мкг×ч/мл.
[в] При отсутствии фармакокинетических данных для кроликов отношение C_{max} рассчитывали на основании отношения доз в мг/кг, а AUC – на отношении доз в мг/м^2.
Источники данных:
[1] Brouwer KR, McNamara PJ. Influence of pregnancy on the pharmacokinetic disposition of two aromatic retinoids (etretinate and acitretin) in the rat. II. Single and multiple oral dosing studies. Drug Metab Dispos. 1989; 17: 652-5.
[2] FDA, United States. Approval package review of NDA 019821, part 01 (28 Oct 1996), page 86.
[3] Kistler A, Hummler H. Teratogenesis and reproductive safety evaluation of the retinoid etretin (Ro 10-1670). Arch Toxicol. 1985; 58: 50-6.
Дополнительные источники данных
[4] FDA, United States. Pharm/tox review of NDA 019821 (08 Jun 1988), page 13. (Подробные сведения о результатах исследования не представлены, следует исходить из предположения, что речь идет о том же исследовании, о котором сообщали [3]).

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)

CAS: 50-78-2

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
125 мг/кг перорально GD6–17 (n = 20, Sprague Dawley) [2][а] аспирин C_{max} = ~25 мкг/мл[г]	200 мг/кг перорально GD7–17 (n = 20, Sprague Dawley) [5][б] аспирин C_{max} = ~40 мкг/мл[г]	<u>[5] (200 мг/кг):</u> пороки развития, включая краниорахишизис, грыжу брюшной стенки, экзэнцефалию, косолапость, незакрытие век, тяжелые пороки	350 мг/кг перорально GD 7 – 19 (n = 20, NZW) [1][в] <u>аспирин:</u> Данные по фармакокинетике аспирина у кроликов отсутствуют	неприменимо: у кроликов не выявлено признаков MEFL даже при дозах, токсичных для матери	отсуствуют.	650 мг (10,8 мг/кг) 1 р/4 ч 3900 мг 1 р/сут перорально (2294 мг/м^2 1 р/сут) аспирин C_{max}= 7,08 мкг/мл[д]	аспирин NOAEL: крыса C_{max} = 3,5 (25/7,08) AUC = 0,1 – 0,5 (от 6,6/48,3 до 25,3/48,3) кролик[к] C_{max} = 32,4 (350/10,8)	концентрации метаболита аспирина – салицилата (салициловой кислоты) – значительно выше концентраций исходного соединения, при этом салицилат обладает

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
AUC = 6,6 – 25,3 мкг×ч/мл[г] салицилат C_{max} = 132 мкг/мл[е] AUC = 8333 мкг×ч/мл[е]	AUC = 10,5 – 40,5 мкг×ч/мл[г] салицилат C_{max} = 211 мкг/мл[е] AUC = 13,333 мкг×ч/мл[е]	развития позвонков и ребер; увеличение количества резорбций [2] (250 мг/кг): аблефария, краниорахишизис, экзэнцефалия, различные редко встречающиеся пороки развития головы, искривление передних и задних лап, излом хвоста, высовывание языка, гастрошизис, эктопия надпочечника, различные редко встречающиеся пороки развития сердечно-сосудистой системы, дефект межжелудочковой перегородки, диафрагмальная грыжа, гипоплазия почек, гипоплазия яичек, снижение количества имплантаций,	салицилат C_{max} = 490 мкг/мл[ж] AUC = 4865 мкг×ч/мл[ж]			$AUC_{(0–24ч)}$ = 48,3 мкг×ч/мл[д] салициловая кислота C_{max} = 45,2 мкг/мл[з] AUC = 1448 мкг×ч/мл[з]	AUC = 1,8 (4200/2294) LOAEL: крыса C_{max} = 5,6 (40/7,08) AUC = 0,2 –0,8 (от 10,5/48,3 до 40,5/48,3) кролик LOAEL не установлена Салицилат NOAEL: крыса C_{max} = 2,9 (132/45,2) AUC = 5,8 (8333/1448) кролик C_{max} = 10,8 (490/45,2) AUC = 3,4 (4865/1448) LOAEL: крыса	фармакологической активностью. Поскольку концентрации аспирина часто были ниже предела количественного определения (НПКО), также представлены данные об экспозиции салицилата салициловая кислота Mr. = 138,12 г/моль аспирин Mr. = 180,16 г/моль

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
		увеличение количества резорбций и постимплантационных потерь					C_{max} = 4,7 (211/45,2) AUC = 9,2 (13,333/1448) кролик LOAEL не установлена	

Примечания:

[а] [5]сообщали о NOAEL, равной 100 мг/кг у крыс Sprague Dawley.В таблице приведено наиболее высокое значение NOAEL из 2 исследований;

[б] В [2] указано значение LOAEL, равное 250 мг/кг у крыс Sprague Dawley. В таблице приведено наиболее низкое значение LOAEL из 2 исследований.

[в] Указаны данные [1], поскольку дизайн исследования соответствовал Стандартным подходам. Также доступны данные исследований [9, 11], в которых сообщалось о значении NOAEL 200 мг/кг, однако эти исследования были проведены до принятия международных требований к исследованиям по выявлению репродуктивной и онтогенетической токсичности. В публикации [9] сообщалось об уменьшении размеров ушек предсердий сердца (18 % против 4,5 % в контрольной группе) и увеличении частоты наличия 13-го ребра (93 % по сравнению с 56% в контрольной группе) при введении 200 мг/кг аспирина, однако эти изменения рассматриваются как варианты развития. [11] репортировал выраженное уменьшение размера помета при введении препарата в дозе 200 мг/кг/сут, однако это доза оказывала токсическое воздействие на материнский организм.

[г] Экстраполированное или фактическое репортированное значение при пероральном введении крысам Sprague Dawley [7] в дозе 200 мг/кг: C_{max} = 40 мкг/мл (по визуальной оценке графика 1); AUC = 629 – 2430 мкг×мин/мл (в пересчете 10,5 – 40,5 мкг×ч/мл). Данные о C_{max} для аспирина также доступны для крыс Wistar [8], которым вводилось 200 мг/кг лекарственного средства;

[д] Экстраполирована на 6 ежедневных доз каждые 4 часа с репортированных значений после однократной дозы равной, 1000 мг [6]: C_{max} = 10,89 мкг/мл, AUC = 12,38 мкг×ч/мл. C_{max} после однократной дозы, скорее всего соответствует C_{max} в равновесном состоянии, поскольку период полуэлиминации короткий (приблизительно 0,5 часа) и накопления препарата не ожидается, согласно уравнению: накопление $= \frac{1}{1-e^{-k\times\tau}}$, где k = 0,693/$t_{½}$ и $t_{½}$ = 0,5 ч, а τ = 4 ч. Для расчета $AUC_{(0–24ч)}$ значение AUC после однократного введения дозы 1000 мг, было экстраполировано на дозу 650 мг и умножено на 6 (максимальное рекомендуемое количество доз за 24 часа). Также доступны данные [10] после введения дозы 500 мг.

[е] Экстраполирована с репортированных значений при пероральном введении крысам Sprague Dawley в дозе 200 мг/кг [7]: C_{max} = 211 мкг/мл (в соответствии с таблицей 5); значения AUC для салицилата не репортировались. Данные о C_{max} для салицилата также доступны для крыс Wistar [8], которым вводилось 200 мг/кг, и крыс Fischer [3], которым вводилось 90 мг/кг.

[ж] Экстраполировано с репортированных значений на 3-й день после перорального введения NZW-кроликам в дозе 50 мг/кг/сут [4]: C_{max} = 70 мкг/мл и AUC = 695 мкг×ч/мл. Следует отметить, что экстраполяция является 7-кратной и данные о линейности фармакокинетики у кроликов отсутствуют.

[з] Экстраполировано на 6 ежедневных доз каждые 4 часа с репортированных значений после однократного введения дозы 1000 мг [6]: C_{max} = 53,5 мкг/мл, AUC = 371,32 мкг×ч/мл. В отношении C_{max} применен коэффициент накопления, равный 1,3, который оценен по уравнению: накопление $= \frac{1}{1-e^{-k\times\tau}}$, где k = 0,693/$t_{½}$ и $t_{½}$ = 2,0 часа, а τ = 4 часам (т. е. $\frac{1}{1-e^{-1,386}} = \frac{1}{1-0,25} = \frac{1}{0,75}$ = 1,3). Для расчета $AUC_{(0–24ч)}$ значение AUC после однократного введения дозы 1000 мг, была экстраполировано на дозу 650 мг и умножено на 6 (максимальное рекомендуемое количество доз за 24 часа). Также доступны данные после введения дозы 500 мг [10].

[и] Экстраполирована с репортированных значений при при пероральном введении крысам Fischer в дозе 90 мг/кг/сут перорально на 15-й день[3]: AUC = 6000 мкг×ч/мл. Следует отметить, что в таблице 2 указано значение AUC 6,0 мкг×ч/мл, но это не согласуется с графиком на рисунке 1a. Значение AUC, рассчитанное на основании концентраций, определенных путем визуальной оценки графика на рисунке 1a, составило 5319 мкг×ч/мл (пересчет оригинальных данных). Таким образом, предполагается, что репортированное значение должно в действительности составлять 6000 мкг×ч/мл.

[к] При отсутствии ФК данных отношение C_{max} рассчитывали на основании отношения доз доз в мг/кг, а отношение AUC – на основании отношения доз в мг/м^2.

Источники данных

[1] Cappon GD, Gupta U, Cook JC, Tassinari MS, Hurtt ME. Comparison of the developmental toxicity of aspirin in rabbits when administered throughout organogenesis or during sensitive windows of development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68: 38-46.

[2] Gupta U, Cook JC, Tassinari MS, Hurtt ME. Comparison of developmental toxicology of aspirin (acetylsalicylic acid) in rats using selected dosing paradigms. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68: 27-37.

[3] Kapetanovic IM, Bauer KS, Tessier DM, Lindeblad MO, Zakharov AD, Lubet R, et al. Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of aspirin following oral gavage and diet dosing in rats. Chem Biol Interact. 2009; 179:233-9.

[4] Marangos MN, Onyeji CO, Nicolau DP, Nightingale CH. Disposition kinetics of aspirin in female New Zealand white rabbits. Lab Anim Sci. 1995; 45: 67-9.

[5] Nakatsuka T, Fujii T. Comparative teratogenicity study of diflunisal (MK-647) and aspirin in the rat. Oyo Yakuri. 1979; 17: 551-7.

[6] Schurer M, Bias-Imhoff U, Schulz HU, Schwantes U, Riechers AM. Lack of influence of glycine on the single dose pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man. Int J Clin Pharmacol Ther. 1996; 34: 282-7.

[7] Wientjes MG, Levy G. Nonlinear pharmacokinetics of aspirin in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1988; 245: 809-15.

Дополнительные источники данных

[8] Higgs GA, Salmon JA, Hendersonn B, Vane JR. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. Proc Natl Acad Sci. USA. 1986; 84:1417-20.

[9] McColl JD, Robinson S, Globus M. Effect of some therapeutic agents on the rabbit fetus. Toxicol Appl Pharmacol. 1967; 10:244-252.
[10] Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. Clin Pharmacol. 2014; 6:51-9.
[11] Schardein JL, Blatz AT, Woosley ET, Kaump DH. Reproduction studies on sodium meclofenamate in comparison to aspirin and phenylbutazone. Toxicol Appl Pharmacol. 1969; 15: 46-55.

Полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), третиноин

CAS: 302-79-4

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы[a] (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
5 мг/кг перорально GD 6 – 15 крысы (Wistar) [2] C_{max} = 0,15 мкг/мл[б] $AUC_{(0–8ч)}$ = 0,25 мкг×ч/мл[б]	10 мг/кг перорально GD 6 – 15 крысы (Wistar) [2] C_{max} = 0,30 мкг/мл[б] $AUC_{(0–8ч)}$ = 0,50 мкг×ч/мл[б]	расщелина неба, единичные макроскопически выявляемые наружные пороки развития и пороки развития мягких тканей, изменения скелета	2 мг/кг перорально GD 6 – 18 [3] C_{max} = 0,10 мкг/мл[в] $AUC_{(0–24ч)}$ = 0,207 мкг×ч/мл[в]	6 мг/кг перорально GD 6 – 18 [3] C_{max} = 0,30 мкг/мл[в] $AUC_{(0–8ч)}$ = 0,622 мкг×ч/мл[в]	резорбция плодов и уменьшение количества живых плодов; эктопия внутренних органов, эрозии кожи, отсутствие хвоста, скручивание задних конечностей и омфалоцеле	45 мг/м^2/сут, разделенная на две дозы C_{max} = 0,394 мкг/мл[г] AUC = 0,537 мкг×ч/мл[г]	NOAEL: крыса C_{max} = 0,4 (0,15/0,394) AUC = 0,5 (0,25/0,537) кролик C_{max} = 0,3 (0,100/0,394) AUC = 0,4 (0,207/0,537) LOAEL: крыса C_{max} = 0,8 (0,30/0,394) AUC = 0,9 (0,50/0,537) кролик	третиноин стимулирует собственный метаболизм, поэтому фармакокинетические пределы в значительной степени зависят от дня проведения исследования

							C_{max} = 0,8 (0,300/0,394) AUC = 1,2 (0,622/0,537)	

Примечания:

[а] Поскольку третиноин индуцирует собственный метаболизм, что вызывает значительное снижение плазменных экспозиций при повторном дозировании, для расчета запасов экспозиции использовались ФК данные после однократного введения препарата животным и человеку.

[б] Экстраполированное или фактическое значение после одной дозы 5 мг/кг перорально на GD9 крысам Wistar [4]: C_{max} = 0,15 мкг/мл, $AUC_{(0–8ч)}$ = 0,25 мкг×ч/мл. Также доступны ФК данные после однократного введения в дозе 6 мг/кг, на GD12 [1]: C_{max} = 0,320 мкг/мл по результатам визуальной оценки графика, $AUC_{(0–8ч)}$ = 0,820 мкг×ч/мл; а также после 6 ежедневных доз [1,6]: C_{max} = 0,046 или 0,052 мкг/мл и $AUC_{(0–24ч)}$ = 0,098 мкг×ч/мл или $AUC_{(0–10ч)}$ = 0,090 мкг×ч/мл соответственно.

[в] Экстраполированное или фактическое значение после одной дозы 6 мг/кг перорально на GD 12 швейцарским кроликам [1]: C_{max} = 0,300 мкг/мл (по визуальной оценке графика), $AUC_{(0–8ч)}$ = 0,622 мкг×ч/мл. Также доступны фармакокинетические данные после 6 ежедневных доз на швейцарских кроликах [1]: C_{max} = 0,110 мкг/мл, $AUC_{(0–10ч)}$ = 0,281 мкг×ч/мл и от [3]: C_{max} = 0,105 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 0,321 мкг×ч/мл.

[г] ФК данные после первой дозы [5].

Источники данных

[1] Collins MD, Tzimas G, Bürgin H, Hummler H, Nau H. Single versus multiple dose administration of all-trans-retinoic acid during organogenesis: differential metabolism and transplacental kinetics in rat and rabbit. Toxicol Appl Pharmacol. 1995; 130: 9-18.

[2] Seegmiller RE, Ford WH, Carter MW, Mitala JJ, Powers WJ Jr. A developmental toxicity study of tretinoin administered topically and orally to pregnant Wistar rats. J Am Acad Dermatol. 1997; 36(3 Pt 2):S60-6

[3] Tzimas G, Bürgin H, Collins MD, Hummler H, Nau H. The high sensitivity of the rabbit to the teratogenic effects of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) is a consequence of prolonged exposure of the embryo to 13-cis-retinoic acid and 13-cis-4-oxo-retinoic acid, and not of isomerization to all-trans-retinoic acid. Arch Toxicol. 1994; 68: 119-28.

[4] Tzimas G, Thiel R, Chahoud I, Nau H. The area under the concentration-time curve of all-trans-retinoic acid is the most suitable pharmacokinetic correlate to the embryotoxicity of this retinoid in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1997; 143: 436-44.

[5] US label tretinoin.

Дополнительные источники данных

[6] Collins MD, Tzimas G, Hummler H, Bürgin H, Nau H. Comparative teratology and transplacental pharmacokinetics of all-trans-retinoic acid, 13-cis-retinoic acid, and retinyl palmitate following daily administrations in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 127: 132-44. (ФК данные после 6 суточных доз).

[7] Kochhar DM, Christian MS. Tretinoin: a review of the nonclinical developmental toxicology experience. J Am Acad Dermatol. 1997; 36(3 Pt 2): S47-59. (Обзорная статья по ранее цитировавшимся исследованиям).

[8] Tembe EA, Honeywell R, Buss NE, Renwick AG. All-trans-retinoic acid in maternal plasma and teratogenicity in rats and rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1996; 141:456-72. (Исследование тератогенности и ФК при введении одной дозы ≥20 мг/кг).

[9] FDA, United States. Pharmtox review of NDA 021108/S000 (31 Aug 2000), p. 16, 26. (с. 16 – исследование аналогичное [2], с. 26 – в обзоре упоминается «лишь умеренное увеличение внутриутробной гибели» при дозе 2,5 мг/кг в исследовании токсического воздействия на развитие у крыс при пероральном введении, однако подробные сведения об исследовании, позволяющие подтвердить этот результат, отсутствуют).
[10] US label tretinoin. (Резорбция плодов и уменьшение количества живых плодов указаны как результаты, наблюдавшиеся у всех исследованных видов, однако дозы, при которых отмечались эти эффекты, не указаны).

Бозентан

CAS: 147536-97-8

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
60 мг/кг перорально GD6–15 ([1], с. 39, 155) C_{max} = 4,5 мкг/мл [а] AUC = 13,2 мкг×ч/мл [а]	300 мг/кг перорально GD6–15 ([1], с. 39, 155) C_{max} = 16,25 мкг/мл[б] AUC = 53,5 мкг×ч/мл[б]	Кесарево сечение 300 мг/кг: агенезия мягкого неба (1 помет) 1500 мг/кг: агенезия мягкого неба (14 пометов), укорочение языка, аномальное отхождение правой подключичной артерии (1 помет); аномалии костей черепа (укорочение и деформация нижней челюсти, аномальная форма небной кости, барабанного кольца и подъязычной кости, сращение крыловидного отростка с барабанным кольцом, искривление внутреннего крыловидного отростка)	1500 мг/кг/сут перорально (750 мг/кг 2 р/сут) GD7–18 ([1], с. 66) C_{max} = 1,435 мкг/мл[в] AUC = 27,7 мкг×ч/мл[в]	LOAEL не установлена	отсутствуют	

		плоды, родившиеся естественным путем (группы PPND) и погибшие в ходе исследования[г]: 300 мг/кг: агенезия мягкого неба, анофтальмия и микрофтальмия				

Примечания:

[а] Экстраполировано из сообщенных значений концентрации в плазме крови после 10-кратного перорального введения бозентана беременным крысам в дозе 200 мг/кг ([1], с. 78): C_{max} = 15 мкг/мл, AUC = 44 мкг×ч/мл.

[б] Интерполировано из сообщенных значений концентрации в плазме крови после 10-кратного перорального введения бозентана беременным крысам в дозах 200 и 600 мг/кг ([1], с. 78): при дозе 200 мг/кг, C_{max} = 15 мкг/мл, AUC = 44 мкг×ч/мл; при 600 мг/кг, C_{max} = 20 мкг/мл, AUC = 82 мкг×ч/мл.

[в] Фактические значения концентрации в плазме крови после перорального введения бозентана беременным гималайским кроликам в течение 12 дней в дозе 1500 мг/кг/сут, разделенной на два приема (по 750 мг/кг) с интервалом 5 – 6 часов ([1], с. 78): C_{max} = 1,435 мкг/мл, AUC = 27,70 мкг×ч/мл.

[г] В отдельном исследовании PPND с более высокими уровнями содержания примесей и эвтаназией детенышей на PND 4 агенезия мягкого неба также наблюдалась в 3 пометах при дозе 120 мг/кг ([1], с. 58).

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 021290 (30 Aug 2001)

Бусульфан

CAS: 55-98-1

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза[a] C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
NOAEL не установлена	3 мг/кг перорально, однократная доза GD12 (18 мг/м^2) [1] C_{max} = 0,84 мкг/мл[б] AUC = 2,70 мкг×ч/мл[б]	3 мг/кг: сращение костей запястья 10 мг/кг: низкая частота пороков развития конечностей и ребер 30 мг/кг: высокая частота пороков развития конечностей и ребер	1,3 мг/кг перорально GD7–14 (15,6 мг/м^2) [4] ФК данные у кроликов не найдены	3,6 мг/кг перорально GD7–14 (43,2 мг/м^2) [4] ФК данные у кроликов не найдены	увеличение количества резорбций и уменьшение количества живых детенышей, аномалии печени и желчного пузыря	4 – 8 мг 1 р/сут перорально (0,06 – 0,13 мг/кг, 2,4 – 4,7 мг/м^2) для дозы 8 мг C_{max} = 0,128 мкг/мл[в] AUC = 0,529 мкг×ч/мл[в]	NOAEL: крыса NOAEL не установлена кролик[г] C_{max} = 10 (1,3/0,13) AUC = 3,3 (15,6/4,7) LOAEL: крыса C_{max} = 6,6 (0,84/0,128) AUC = 5,1 (2,7/0,529) кролик[г] C_{max} = 27,7 (3,6/0,13) AUC = 9,2 (43,2/4,7)	доза для человека предполагает ежедневное введение, тогда как NOAEL в отношении MEFL была определена после однократного введения; пределы по экспозиции, вероятно, были бы еще ниже, если бы крысам вводили лекарственное средство на протяжении всего периода органогенеза

Примечания:

[a] Бусульфан выпускается в виде концентрата бусульфана в диметилформамиде, применяемого для абляции костного мозга, а также в виде лекарственого препарата для перорального применения, применяемого для лечения хронического миелоидного лейкоза. Приведенные ниже дозы предназначены для индукции ремиссии при хроническом миелоидном лейкозе:

[б] Экстраполировано с реполированных значений после пероральной дозы бусульфана 1 мг/кг крысам натощак (линия крыс не указана) [3]: C_{max} = 0,28 мкг/мл, AUC = 0,9 мкг×ч/мл;

[в] Экстраполировано из среднего значения нормализованных по дозе (до 2 мг) значений в диапазоне от 2 до 6 мг (C_{max} = 0,03 мкг/мл, AUC = 0,130 мкг×ч/мл) и нормализованных по дозе значений (до 4 мг) от 4 до 8 мг в отдельном исследовании (C_{max} = 0,068 мкг/мл, AUC = 0,269 мкг×ч/мл) [2, 3];

[г] При отсутствии ФК данных у кроликов соотношение C_{max} рассчитано на соотношении доз в мг/кг, а AUC – на соотношении доз в мг/м^2.

Источники данных

[1] Dodo T, Uchida K, Hirose T, Fukuta T, Kojima C, Shiraishi I, et al. Increases in discontinuous rib cartilage and fused carpal bone in rat fetuses exposed to the teratogens, busulfan, acetazolamide, vitamin A, and ketoconazole. Hum Exp Toxicol. 2010; 29:439-50.

[2] Ehrsson H, Hassan M, Ehrnebo M, Beran M. Busulfan kinetics. Clin Pharmacol Ther. 1983; 34:86-9.

[3] FDA, United States. Pharmtox review NDA 020954 (04Feb1999), page 11.

[4] Somers GF. The evaluation of drugs for foetal toxicity and teratogenicity in the rabbit. Excerpta Medica International Congress. 1969; 181:227-34. [Proc Eur Soc Study Drug Toxic. 1969; 10:227-34].

Дополнительные источники данных

[5] Bishop and Wassom. Toxicological review of busulfan (Myleran). Mutat Res. 1986; 168: 15-45.

Карбамазепин

CAS: 298-46-4

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек	Примечания
200 мг/кг перорально GD7–18 [6][а] C_{max} = 33 мкг/мл[б] $AUC_{(0–24ч)}$ = 547 мкг×ч/мл[б]	400 мг/кг перорально GD4–14 [1,6] C_{max} = 65 мкг/мл[б] $AUC_{(0–24ч)}$ = 1094 мкг×ч/мл[б]	400 мг/кг GD4–14[1] аборты 600 мг/кг GD 7 – 18, крысы Sprague Dawley [6] увеличение количества	NOAEL не установлена [1]	225 мг/кг GD5–12 [1] C_{max} = 29 мкг/мл[в] $AUC_{(0–24ч)}$ = 267 мкг×ч/мл[в]	пороки развития не наблюдались при дозах до 450 мг/кг GD5–12 уменьшение количества плодов,	до 800 мг 2 р/сут (1600 мг/сут) C_{max} = 11,7 мкг/мл[г] $AUC_{(0–24ч)}$ = 232 мкг×ч/мл[г]	NOAEL: крыса C_{max} = 2,8 (33/11,7) AUC = 2,4 (547/232) кролик NOAEL не установлена	экспозиция у человека постоянна и не зависит от дозы

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек	Примечания
		резорбций, повышение частоты изломов хвоста 650 мг/кг [5] у потомства отмечалась низкая частота расщелины неба, косолапости или анофтальмии			увеличение количества резорбций при дозах 225 – 450 мг/кг		LOAEL: крыса C_{max} = 5,6 (65/11,7) AUC = 4,7 (1094/232) кролик C_{max} = 2,5 (29/11,7) AUC = 1,2 (267/232)	

Примечания:

[а] Для установления NOAEL использованы данные [6], поскольку они были значительно более детальными, чем данные представленные в обзоре [1], в котором предполагалось значение NOAEL, 300 мг/кг.

[б] Экстраполированные или фактические данные после однократного перорального введения препарата в дозе 200 мг/кг, самцам крыс Sprague Dawley [4]: C_{max} = 32,7 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 32,8 мг×мин/мл (547 мкг×ч/мл).

[в] Экстраполированы с репортированного значения после однократного перорального введения препарата в дозе 80 мг/кг, серым ангорским кроликам [3]: C_{max} = 10,4 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 94,8 мкг×ч/мл. Также доступны данные [7] для дозы ~20,6 мг/кг. Использовались данные [3], поскольку доза была ближе к LOAEL, что позволило получить менее узкий диапазон экстраполяции (менее 3 раз).

[г] На основании фактических данных для дозы 1600 мг карбамазепина в форме обычных таблеток [2]: C_{max} = 11,66 мкг/мл, AUC = 232,27 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmtox review of Tegretol NDA 016608 Part 02 (19 December 1967), page five.

[2] FDA, United States. Approval package of Carbatrol NDA 020712 Part 02 (23 December 1996), page 33.

[3] Koumaravelou K, Adithan C, Shashindran CH, Asad M, Abraham BK. Effect of honey on carbamazepine kinetics in rabbits. Indian J Exp Biol. 2002; 40:560-3.

[4] Shi L, Dang XL, Liu XY, Wei HM, Yang MM, Zhang Y. Effect of Sophora flavescens on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats. Arch Pharm Res. 2014; 37:1617-23.

[5] US Label Tegretol.

[6] Vorhees CV, Acuff KD, Weisenburger WP, Minck DR. Teratogenicity of carbamazepine in rats. Teratology. 1990; 41:311-17.
Дополнительные источники данных
[7] Abushammala I. The effect of pioglitazone on pharmacokinetics of carbamazepine in healthy rabbits. Saudi Pharm J. 2015; 23:177-81.
[8] El-Sayed MG, Aly AE, Kadri M, Moustafa AM. Comparative study on the teratogenicity of some antiepileptics in the rat. East Afr Med J. 1983; 60:407-15.
[9] Tolbert D, Cloyd J, Biton V, Bekersky I, Walzer M, Wesche D, et al. Bioequivalence of oral and intravenous carbamazepine formulations in adult patients with epilepsy. Epilepsia. 2015; 56:915-23. (данные по ФК после перорального введения карбамазепина соответствовали приведенным данным; AUC не изменяется при различных дозах).

Цисплатин

CAS: 15663-27-1

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
0,3 мг/кг в/б в GD 6, 8, 11 или 14 крысам Wistar [1] C_{max} = 0,32 мкг/мл[a] AUC = 0,25 мкг×ч/мл[a]	1 мг/кг в/б в GD 8 или 11 крысам Wistar [1] C_{max} = 1,08 мкг/мл[a] AUC = 0,85 мкг×ч/мл[a]	повышение смертности плодов, уменьшение количества живых плодов на одну самку	NOAEL не установлена	LOAEL не установлена	данные не найдены	

Примечания:
[a] Экстраполировано из значений концентрации в плазме крови (несвязанная фракция) после однократного внутрибрюшинного введения цисплатина в дозе 5 мг/кг самцам крыс Donryu [2]: C_{max} = 5,4 мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)}$ = 254 мкг×мин/мл (4,23 мкг×ч/мл).
Источники данных
[1] Keller KA, Aggarwal SK. Embryotoxicity of cisplatin in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1983; 69:245-56.
[2] Tamura T, Imai J, Matsukawa Y, Horikiri Y, Suzuki T, Yoshino H, et al. Pharmacokinetic behaviour of cisplatin in peritoneal fluid after intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres. J Pharm Pharmacol. 2001; 53: 1331-9.
Дополнительные источники данных
[3] Chen Y, Brott D, Luo W, Gangl E, Kamendi H, Barthlow H, et al. Assessment of cisplatin-induced kidney injury using an integrated rodent platform. Toxicol Appl Pharmacol. 2013; 268:352-61.

[4] Darwish MA, Abo-Youssef AM, Khalaf MM, Abo-Saif AA, Saleh IG, Abdelghany TM. Resveratrol influences platinum pharmacokinetics: A novel mechanism in protection against cisplatin-induced nephrotoxicity. Toxicol Lett. 2018; 290: 73-82.
[5] Okada A, Fukushima K, Fujita M, Nakanishi M, Hamori M, Nishimura A, et al. Alterations in cisplatin pharmacokinetics and its acute/sub-chronic kidney injury over multiple cycles of cisplatin treatment in rats. Biol Pharm Bull. 2017; 40: 1948-55.
[6] Sekiya S, Iwasawa H, Takamizawa H. Comparison of the intraperitoneal and intravenous routes of cisplatin administration in an advanced ovarian cancer model of the rat. Am J Obstet Gynecol. 1985; 153:106-11 (Значения C_{max} и AUC не приводились. Были отмечены существенные различия в ФК при внутривенном и внутрибрюшинном введении)
[7] Toro-Cordova A, Flores-Cruz M, Santoyo-Salazar J, Carrillo-Nava E, Jurado R, Figueroa-Rodriguez PA, et al. Liposomes loaded with cisplatin and magnetic nanoparticles: physicochemical characterization, pharmacokinetics, and *in vitro* efficacy. Molecules. 2018; 23(9). Pii: E2272. Doi: 10.3390/molecules23092272. (ФК после внутривенного введения цисплатина в дозе 6 мг/кг: C_{max} = 21,3 мкг/мл, $AUC_{(0-t)}$ = 7,49 $^{\text{мкг} \times \text{ч}}/_{\text{мл} \times \text{кг}}$, что составляет 2,25 мкг×ч/мл у крыс массой 300 г.)

Резюме данных по ФК цисплатина, подвергнутых оценке

Источник	Путь	Доза (мг/кг)	C_{max} (мкг/мл)		AUC (мкг×ч/мл)		Примечания
			репортировано	нормализовано до 1,0 мг/кг	репортировано	нормализовано до 1,0 мг/кг	
[3]	IP	15	10,36	0,69	81,74 $AUC_{(0-\infty)}$	5,45	несвязанное лекарственное средство (DDTC-производное)
[4]	IP	6	5,66	0,94	9,77	1,63	неясно, несвязанное или общее лекарственное средство
[2][a]	IP	5	5,4	1,08	4,23	0,85	несвязанное лекарственное средство (нефильтруемое)
[5]	IV	5	7,3	1,5	3,0 $AUC_{(0-2h)}$	0,6	несвязанное лекарственное средство (DDTC-производное)
[7]	IV	6	21,3	3,55	2,25[б] $AUC_{(0-t)}$	0,375	несвязанное лекарственное средство (не фильтруемое, DDTC-производное)

Примечания:
Во всех исследованиях использовались самцы крыс Wistar, за исключением исследований [2], в которых использовали самцов крыс Donryu.

[а] ФК-параметры определяли по графику 4 с помощью программы для оцифровки графиков (CurveUnscan).
[б] Репортировано как $AUC_{(0-t)}$ = 7,49 мкг×ч/мл·кг, что составляет 2,25 мкг×ч/мл у крыс массой 300 г.
Не было очевидного выбора подходящих ФК-данных для использования:
[3] требовал 15-кратной экстраполяции;
в работе [4] было неясно, относились ли данные к общей концетрации цисплатина или несвязанному лекарственному средству;
в исследовании [2] использовали другую линию крыс (Donryu), отличную от линии Wistar, использованной в исследовании EFD.
Между внутривенным и внутрибрюшинным путями введения наблюдаются существенные различия в фармакокинетике [6], поэтому данные для внутривенного введения не использовались.

Циклофосфамид

CAS: 50-18-0

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
NOAEL не установлена (< 2,5 мг/кг) [3]	2,5 мг/кг в/б GD9 [3] Цитоксан C_{max} = 4,1 мкг/мл[а] AUC = 3,65 мкг×ч/мл[а] PM C_{max} = 0,55 мкг/мл[б]	2,5 мг/кг GD9 [3] эмбриолетальное действие 5 мг/кг GD 11 [8,7] энцефалоцеле, экзэнцефалия, микроцефалия, пороки развития конечностей (в частности, синдактилия и эктродактилия), нарушения развития лицевых	NOAEL не установлена (< 30 мг/кг)	30 мг/кг в/в однократные дозы в GD 6 – 14 [7,4] Цитоксан C_{max} = 151 мкг/мл[в] $AUC_{(0–8ч)}$ = 24,1 мкг×ч/мл[г] PM C_{max} = 0,07 мкг/мл[д]	эмбриофетальные резорбции, омфалоцеле, расщелина губы/неба, пороки развития скелета передних конечностей	1600 мг/м^2 (40 мг/кг) в/в (максимальная доза, 1 раз в 3 – 4 недели)[е] Цитоксан C_{max} = 106 мкг/мл[ж] AUC = 798 мкг×ч/мл[ж] PM C_{max} = 14,4 мкг/мл[з] AUC = 352 мкг×ч/мл[з]	NOAEL: крыса: NOAEL не установлена, однако предел LOAEL составил < 0,1 кролик NOAEL не установлена, однако предел LOAEL составил < 1,5 LOAEL: крыса	Mr CP = 261,086 Mr PM = 221,018 Циклофосфамид является пролекарством; MEFL связывают с действием обоих его метаболитов – фосфорамидного иприта (PM) и акролеина

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
	$AUC_{(0–24ч)}$ = 2,13 мкг×ч/мл[б]	структур (расщелина неба)		$AUC_{(0–8ч)}$ = 0,297 мкг×ч/мл[д]			C_{max} = 0,04 (4,1/106) AUC: 0,005 (3,65/798) кролик C_{max} = 1,4 (151/106) AUC = 0,03 (24,1/798) пределы PM крыса C_{max} = 0,04 (0,55/14,4) AUC = 0,006 (2,13/352) кролик C_{max} = 0,005 (0,07/14,4) AUC = 0,0008 (0,297/352)	

Примечания:

[а] Экстраполировано с репортированного значения [6] после после однократного внутривенного введения препарата в дозе 20 мг/кг, крысам Sprague Dawley: C_0 = 125,3 мкМоль/л (32,7 мкг/мл), AUC/D= 265,3 мин/л (у крыс со средней массой тела 0,330 кг введенная доза составляла 6,6 мг/крыса; таким образом, AUC = 265,3 мин/л×6,6 мг = 1751 мг×мин/л = 29,2 мкг×ч/мл).

[б] Экстраполировано с репортированного значения [6] после однократного внутривенного введения препарата в дозе 20 мг/кг, крысам Sprague Dawley: C_{max} = 20 мкМоль/л (4,4 мкг/мл) определенная путем визуального анализа графика, $AUC_{(0–24ч)}$ = 76,9 мкМоль/л×ч (17,0 мкг×ч/мл), рассчитанная на основании значений концентрации, оцененных путем визуального анализа графика.

[в] Экстраполировано с репортированного значения после однократного внутривенного введения циклофосфамида в дозе 45 мг/кг, 2 новозеландским белым кроликам [5]: C_{max} = 227 мкг/мл определенная путем визуального анализа графиков (среднее значение для 2 кроликов).

Значения для *R*- и *S*- изомеров были суммированы; исходный циклофосфамид является рацематом. Также доступны данные после однократного внутривенного введения в дозе 20 мг/кг, новозеландским белым кроликам [1], однако поскольку репортированное значение C_{max} (2,2 мкМоль/л [0,574 мкг/мл]) определенное путем визуального анализа графика) не согласуется с репортированным значением AUC – они не использовались.

[г] Экстраполировано с репортированного значения после однократного внутривенного введения циклофосфамида в дозе 20 мг/кг, новозеландским белым кроликам [1]: $AUC_{(0–8h)}$ = 3683 мкМоль×мин/л (16,0 мкг×ч/мл). Также доступны данные после однократного внутривенного введения в дозе 45 мг/кг, 2 новозеландским белым кроликам [5], однако репортированные значения AUC для общего содержания рацемата у двух кроликов (3189 и 1259 мкг×мин/мл (53,15 и 20,98 мкг×ч/мл)) различались в 2,5 раза, а t_{last} составляло ≤ 90 минут, поэтому эти значения не использовались.

[д] Экстраполировано с репортированного значения после после однократного внутривенного введения циклофосфамида в дозе 20 мг/кг, новозеладским белым кроликам [1]: C_{max} = 0,22 мкМоль/л (0,049 мкг/мл) определенная путем визуального анализа графика, $AUC_{(0–8ч)}$ = 53,7 мкМмоль×мин/л (0,198 мкг×ч/мл).

[е] Из общей характеристики лекарственного препарата.

[ж] Экстраполировано из репортированного значения после после однократного внутривенного введения циклофосфамида в дозе 1000 мг/м^2 [2]: C_0 = 254,4 мкМоль/л (66,4 мкг/мл), $AUC_{(0-\infty)}$ = 1910 мкМоль×ч/л (499 мкг×ч/мл).

[з] Экстраполировано из репортированного значения после однократного внутривенного введения циклофосфамида в дозе 1000 мг/м^2 [2]: C_0 = 40,5 мкМоль/л (9,0 мкг/мл), $AUC_{(0-\infty)}$ = 996,3 мкМоль×ч/л (220 мкг×ч/мл).

Источники данных

[1] Anthony LB, Long QC, Struck RF, Hande KR. The effect of cimetidine on cyclophosphamide metabolism in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol. 1990; 27: 125-30.

[2] Chan KK, Hong PS, Tutsch K, Trump DL. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide and metabolites with and without SR-2508. Cancer Res. 1994; 54: 6421-9.

[3] Chaube S, Kury G, Murphy ML: Teratogenic effects of cyclophosphamide (NSC-26271) in the rat. Cancer Chemother Rep 1967; 51: 363-76.

[4] Fritz H, Hess R. Effects of cyclophosphamide on embryonic development in the rabbit. Agents Actions. 1971; 2: 83-6.

[5] Holm KA, Kindberg CG, Stobaugh JF, Slavik M, Riley CM. Stereoselective pharmacokinetics and metabolism of the enantiomers of cyclophosphamide. Preliminary results in humans and rabbits. Biochem Pharmacol. 1990; 39: 1375-84.

[6] Hong PS, Srigritsanapol A, Chan KK. Pharmacokinetics of 4-hydroxycyclophosphamide and metabolites in the rat. Drug Metab Dispos. 1991; 19: 1-7.

[7] Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis: a review. Teratog Carcinog Mutagen. 1985; 5: 75-88.

[8] Von Kreybig T. Die teratogene wirkung cyclophosphamid wahrend der embryonalen entwicklungsphase bei der ratte. Naunyn-Schniedeb Arch Exp Pathol Pharmakol. 1965; 252: 173-95.

Дополнительные источники данных

[9] Claussen U, Hettwer H, Voelcker G, Krengel HG, Servos G. The embryotoxicity of cyclophosphamide in rabbits during the histiotrophic phase of nutrition. Teratog Carcinog Mutagen. 1985; 5: 89-100.

[10] US label cyclophosphamide.

Цитарабин

CAS: 147-94-4

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
10 мг/кг в/б однократная доза GD 10, 11 или 12 [2] C_{max} = ~5,8 мкг/мл[а] $AUC_{(0–\infty)}$ = ~15,9 мкг×ч/мл[а]	20 мг/кг в/б однократная доза GD 11 или 12 [2] C_{max} = ~11,6 мкг/мл[а] $AUC_{(0–\infty)}$ = ~31,7 мкг×ч/мл[а]	≥ 20 мг/кг расщелина неба, микрогнатия, деформация задних конечностей, лап и хвоста; дефекты скелета, включая деформацию и сращение костей черепа и конечностей; эмбриофетальная смертность	данные у кроликов не найдены[б]	данные у кроликов не найдены[б]	данные у кроликов не найдены	100 мг/м^2 в/в каждые 12 часов (в дни 1 – 7) применяются различные схемы введения, включая непрерывную внутривенную инфузию C_{max} = ~2,8 мкг/мл[в] AUC = 6,6 мкг×ч/мл[в]	NOAEL: крыса C_{max} = 2,1 (5,8/2,8) AUC = 2,4 (15,9/6,6) LOAEL: крыса C_{max} = 4,1 (11,6/2,8) AUC = 4,8 (31,7/6,6)	период полуэлиминации короткий; быстро дезаминируется цитидиндезаминазой до неактивного арабинозида уридина активным метаболитом является Ara-CTP, который ингибирует ДНК-полимеразу Mr = 243,217

Примечания:

[а] Экстраполированное или сообщенное значение после однократного внутрибрюшинного введения [^{14}C]-цитарабина в дозе 20 мг/кг самцам крыс Sprague Dawley [5]: C_{max} = ~11,6 мкг/мл определенная путем визуального анализа графика, $AUC_{(0-\infty)}$ = ~31,7 мкг×ч/мл по расчету на основе значений концентрации, оцененных путем визуального анализа графика. Опубликованные значения концентрации в плазме крови отражают общую радиоактивность и через 4 часа лишь 71 % общей радиоактивности плазмы крови приходится на неизмененный цитарабин [5]. Таким образом, использованное значение AUC и рассчитанные пределы представляют собой верхнюю границу, а истинное значение AUC

для неизмененного цитарабина будет ниже. Также следует отметить, что исследование тератогенности было проведено на крысах Wistar. ФК данные также доступны для самцов крыс Sprague Dawley, после внутривенного введения цитарабина в дозе 5 мг/кг [9], для самцов крыс Sprague Dawley, после внутривенного введения [^{3}H]-цитарабина в дозе 2,64 мкг/кг [7], и для крыс Wistar, после внутримышечного введения цитарабина в дозе 5,4 мг/кг в растворе с хитозаном-β-глицерофосфатом [4].

[б] ФК данные у самцов новозеландских белых кроликов после однократного внутривенного введения цитарабина в дозе 50 мг/кг [10]: C_{max} = 400 мкМоль/л (97 мкг/мл) определенная путем визуального анализа графика, AUC рассчитана по Cl = 8,16 мл/(мин×кг) и дозе = 50 мг/кг, AUC = $\frac{\text{доза}}{\text{Cl}} = \frac{50}{8{,}16 \times 60 \text{ мин}}$ = 102 мкг×ч/мл.

[в] Экстраполировано до дозы 100 мг/м^2 два раза в сутки на основании опубликованных значений после однократного внутривенного введения в дозе 100 мг (1,67 мг/кг, 60 мг/м^2) [8]: C_{max} = ~7,0 мкМоль/л (1,7 мкг/мл) при визуальном анализе графика, AUC = = $\frac{\text{доза}}{\text{Cl}} = \frac{100 \text{ мг}}{845 \text{ мл/мин}}$ = 1,97 мкг×ч/мл (что соответствует AUC = 3,29 мкг×ч/мл при дозе 100 мг/м^2 и 6,6 мкг×ч/мл при введении 100 мг/м^2 два раза в сутки).

Мышь: NOAEL Доза C_{max} AUC	Мышь: LOAEL доза C_{max} AUC	Результаты исследований на мышах	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
0,5 мг/кг IP GD 6 – 15 мыши Swiss [6] C_{max} = ~0,5 мкг/мл[г] AUC = ~0,46 мкг×ч/мл[г] C_{max} = ~0,41 мкг/мл[в] AUC = 0,315 мкг×ч/мл[е]	2 мг/кг IP GD 6 – 15 мыши Swiss [6] C_{max} = ~2 мкг/мл[е] AUC= ~1,83 мкг×ч/мл[а] C_{max} = ~1,62 мкг/мл[е] AUC = 1,26 мкг×ч/мл[е]	расщелина неба, реноуретеральные изменения, полидактилия, олигодактилия	NOAEL: <u>мыши</u> C_{max}= 0,16 (0,46/2,8)[е] AUC = 0,06 (0,39/6,6)[е] LOAEL: <u>мыши</u> C_{max} = 0,65 (1,81/2,8)[е] AUC = 0,23 (1,55/6,6)[е]	настоящая таблица включена поскольку: а) она показывает, что в отношении тератологических данных на мышах, которые были включены в официальную информацию о лекарственном средстве, отношение экспозии при NOAEL были < 1, б) отношение экспозиции крыс при NOAEL были намного выше; в) данные по кроликам недоступны, поэтому таблица предоставляет данные для второго вида животных

Примечания:

[г] Экстраполировано с репортированного значения после однократного внутрибрюшинного введения цитарабина в дозе 30 мг/кг, швейцарским мышам [3]: C_{max} = ~30 мкг/мл определенная путем визуального анализа графика, $AUC_{(0–24ч)}$ = ~27,5 мкг×ч/мл, рассчитанная на основании значений концентрации, оцененных путем визуального анализа графика. Следует отметить широкий диапазон экстраполяции.

[д] экстраполировано с репортированного значения после однократного внутривенного введения цитарабина в дозе 2,466 мМоль/кг (600 мг/кг), мышам [1]: C_{max} = 2 мкМоль/мл (486 мг/мл) определенная путем визуального анализа графика, AUC = 1,553 мкМоль×ч/мл (378 мкг×ч/мл). Следует отметить широкий диапазон экстраполяции.

[е] В качестве значений для мышей использовали средние значения из двух источников, в которых были получены сходные результаты, несмотря на 20-кратное различие во введенных дозах, что свидетельствует о линейности ФК.

Источники данных

[1] Bayne WF, Mayer LD, Swenson CE. Pharmacokinetics of CPX-351 (cytarabine/daunorubicin HCl) liposome injection in the mouse. J Pharm Sci. 2009; 98: 2540-8.

[2] Chaube S, Kreis W, Uchida K, Murphy ML. The teratogenic effect of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine in the rat. Protection by deoxycytidine. Biochem Pharmacol. 1968; 17: 1213-6.

[3] Dedrick RL, Forrester DD, Cannon JN, el-Dareer SM, Mellett LB. Pharmacokinetics of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine (ARA-C) deamination in several species. Biochem Pharmacol. 1973; 22: 2405-17

[4] Mulik R, Kulkarni V, Murthy RS. Chitosan-based thermosensitive hydrogel containing liposomes for sustained delivery of cytarabine. Drug Dev Ind Pharm. 2009; 35(1): 49-56.

[5] Parker RJ, Priester ER, Sieber SM. Comparison of lymphatic uptake, metabolism, excretion, and biodistribution of free and liposome-entrapped [^{14}C] cytosine-β-D-arabinofuranoside following intraperitoneal administration to rats. Drug Metab Dispos.1982; 10: 40-6.

[6] Ortega A, Puig M, Domingo JL. Maternal and developmental toxicity of low doses of cytosine arabinoside in mice. Teratology. 1991; 44: 379-84.

[7] Simard P, Hoarau D, Khalid MN, Roux E, Leroux JC. Preparation and in vivo evaluation of PEGylated spherulite formulations. Biochim Biophys Acta. 2005; 1715(1): 37-48.

[8] Wan SH, Huffman DH, Azarnoff DL, Hoogstraten B, Larsen WE. Pharmacokinetics of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in humans. Cancer Res. 1974; 34: 392-7.

[9] Zhang B, Lu Y, Chen J, Wu W. Effects of interior gelation on pharmacokinetics and biodistribution of liposomes encapsulating an anti-cancer drug cytarabine. J Biomed Nanotechnol. 2010; 6: 704-9.

[10] Zimmerman CL. The disposition of cytosine arabinoside and its metabolite after single doses to rabbits. Biopharm Drug Dispos. 1990; 11: 121-9.

Дополнительные источники данных

[11[Goto T, Endo A. Dose- and stage-related sex difference in the incidence of cytosine arabinoside induced digit anomalies in the mouse fetus. Teratology. 1987; 35: 35-40. (Только данные по однократной дозе)

[12] Kochhar DM, Penner JD, McDay JA. Limb development in mouse embryos. II. Reduction defects, cytotoxicity and inhibition of DNA synthesis produced by cytosine arabinoside. Teratology. 1978; 18: 71-92. (Только данные по однократной дозе).

[13] Percy DH. Teratogenic effects of the pyrimidine analogues 5-iododeoxyuridine and cytosine arabinoside in late fetal mice and rats. Teratology. 1975; 11: 103-17. (Крысам подкожно вводили препарат в GD18–21, а потомство подвергали эвтаназии в PND 10 и 20. NOAEL составлял 12,5 мг/кг, LOAEL – 25 мг/кг).

[14] Scott WJ, Ritter EJ, Wilson JG. Studies on induction of polydactyly in rats with cytosine arabinoside. Dev Biol. 1975; 45: 103-11. (Использован только один уровень дозы 100 мг/кг).

Дабрафениб

CAS: 1195765-45-7

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
20 мг/кг перорально D1–17 после спаривания[а][1] C_{max} = 1,17 мкг/мл[б] $AUC_{(0-t)}$ = 4,10 мкг×ч/мл[б]	300 мг/кг перорально D1–17 после спаривания[а][1] C_{max} = 2,17 мкг/мл[в] $AUC_{(0-t)}$ = 22,6 мкг×ч/мл[в]	дефекты межжелудочковой перегородки сердца; уменьшение количества желтых тел, количества имплантаций и количества живых плодов	данные у кроликов не найдены	данные у кроликов не найдены	отсуствуют	

Примечания:

[а] Данные получены в ходе комбинированного исследования токсического воздействия на фертильность самок и эмбриофетальное развитие, в котором самкам вводили препарат начиная с 2 недель до спаривания и до D17 после спаривания. Кесарево сечение проводили на D21 после спаривания.

[б] Фактические значения в плазме после 20 мг/кг перорального дабрефениба в течение 24 дней у крыс ([1] с. 119): C_{max} = 1,17 мкг/мл, $AUC_{(0-t)}$ = 4,10 мкг×ч/мл.

[в] Фактические значения в плазме крови после 300 мг/кг перорального дабрефениба в течение 24 дней у крыс ([1] с. 119): C_{max} = 2,17 мкг/мл, $AUC_{(0-t)}$ = 22,6 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 202806 (25 Apr 2013).

Дазатиниб

CAS: 302962-49-8

NOAEL для крыс доза	LOAEL для крыс доза	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов	LOAEL для кроликов	Результаты для кроликов	Примечания

C_{max} AUC	C_{max} AUC		доза C_{max} AUC	доза C_{max} AUC		
NOAEL не установлена	2,5 мг/кг перорально GD 6 – 15 ([1], с. 225) C_{max} = 0,021 мкг/мл[а] $AUC_{(0–8ч)}$ = 0,105 мкг×ч/мл[а]	увеличение постимплантационных потерь и количества резорбций, уменьшение размера помета; искривление лопатки или плечевой кости	6 мг/кг перорально GD 7 – 19 ([1], с. 236) C_{max} = 0,227 мкг/мл $AUC_{(0–\infty)}$ = 0,834 мкг×ч/мл[б]	LOAEL в отношении MEFL не установлена	отсутствуют: результаты основного исследования ограничивались увеличением частоты вариантов развития скелета (задержка окостенения); эмбриолетальность, наблюдавшаяся в исследовании по подбору диапазона доз при дозе 10 мг/кг, была связана с выраженной токсичностью для материнского организма	

Примечания:

[а] Фактические значения в плазме крови после перорального введения дазатиниба в дозе 2,5 мг/кг беременным крысам линии Sprague Dawley в течение 10 дней (GD 15) ([1], с. 227): C_{max} = 0.021 мкг/мл, $AUC_{(0-8h)}$ = 0,105 мкг×ч/мл.

[б] Фактические значения в плазме крови после перорального введения дазатиниба в дозе 6 мг/кг беременным новозеландским белым кроликам в течение 13 дней (GD 19) ([1], с. 238): C_{max} = 0,227 мкг/мл, AUC = 0,834 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 21986/22072 (28 Jun 2006).

Дополнительные источники данных

[2] Kassem MG, Ezzeldin E, Korashy HM, Mostafa GA. High-performance liquid chromatographic method for the determination of dasatinib in rabbit plasma using fluorescence detection and its application to a pharmacokinetic study. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013; 939: 73-9.
(ФК при дозе 2,5 мг/кг существенно отличалась от данных, представленных в обзоре [1]: C_{max} = 0,459 мкг/мл, AUC = 3,289 мкг×ч/мл).

Флуконазол

CAS: 86386-73-4

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
50 мг/кг перорально [4] C_{max} = 33,8 мкг/мл[а] $AUC_{(0–\infty)}$ = 380 мкг×ч/мл[б]	80 мг/кг перорально [4] C_{max} = 54 мкг/мл[а] $AUC_{(0–\infty)}$ = 608 мкг×ч/мл[б]	при ≥ 80 мг/кг: эмбриолетальность, расщелина неба, аномальное окостенение костей черепа и лицевого скелета, адактилия, брахигнатия [2]	25 мг/кг перорально [2] C_{max} = 27 мкг/мл[в] AUC = 521 мкг×ч/мл[г]	75 мг/кг перорально [2] C_{max} = 81 мкг/мл[в] AUC = 1563 мкг×ч/мл[г]	аборты (при дозе, токсичной для материнского организма)	400 мг C_{max} = 9,07 мкг/мл[д] $AUC_{(0–24ч)}$ = 134,8 мкг×ч/мл[д]	NOAEL: <u>крыса</u> C_{max} = 3,7 (33,8/9,07) AUC = 2,8 (380/134,8) кролик C_{max} = 3,0 (27/9,07) AUC = 3,9 (521/134,8) LOAEL: крыса C_{max} = 6,0 (54/9,07) AUC = 4,5 (608/134,8) кролик C_{max} = 8,9 (81/9,07) AUC = 11,6 (1563/134,8)	

Примечания:

[а] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения флуконазола в дозе 20 мг/кг, крысам ([2], с. 7): C_{max} = 13,5 мкг/мл

[б] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения флуконазола в дозе 20 мг/кг, крысам [1]: $AUC_{(0–\infty)}$ = 152 мкг×ч/мл

[в] Экстраполирована с репортированного значения после однократного перорального введения флуконазола в дозе 10 мг/кг, кроликам ([2], с. 7): C_{max} = 10,8 мг/мл.

[г] Рассчитана с использованием значения плазменного клиренса у кроликов (0,8 мл/мин×кг, ([2], с. 8): AUC = доза/Cl = (25 мг/кг)/(0,8 мл/мин×кг) (1 ч/60 мин) = 521 мкг×ч/мл.

[д] Фактическое значение после однократного перорального введения флуконазола в дозе 400 мг/сут ([3], с. 7, 50-52): C_{max} = 9,07 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 134,8 мкг×ч/мл. Также доступны данные после 14 дней повторного (многократного) введения, свидетельствующие о значительном накоплении лекарственного средства. C_{max} = 18,89 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 349,9 мкг×ч/мл. Поскольку ФК данные у животных после повторного (многократного) введения не доступны, для расчетов пределов использовались ФК данные у человека после однократного введения.

Источники данных

[1] Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. Antimicrob Agents Chemother. 1985; 28: 648-53.

[2] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 019949 (26 Jan 1990a), p. 7, 13.

[3] FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 019949 (17 Apr 1990b), p. 7, 50-52.

[4] US label Diflucan.

Дополнительные источники данных

[6] Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. Rev Infect Dis. 1990; 12 Suppl 3: S318-26.

[7] Pittrow L, Penk A. Plasma and tissue concentrations of fluconazole and their correlation to breakpoints. Mycoses. 1997; 40: 25-32.

5-Фторурацил (5-ФУ)

CAS: 51-21-8

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
10 мг/кг однократная доза в/б GD9 [5]	15 мг/кг однократная доза в/б GD9 [5]	[5]: 15 мг/кг: пороки развития, эмбрионально-фетальная летальность	NOAEL не установлена [1]	40 мг/кг п/к GD12 [1]	аномалии конечностей у 85 %	500 мг/м^2 (400 – 600 мг/м^2) по различным	NOAEL: крыса C_{max} = 0,09 (2,6/29)	период полувыведения очень короткий (у

C_{max} = 2,6 мкг/мл[а] AUC = 3,89 мкг×ч/мл[а]	C_{max} = 3,87 мкг/мл[а] AUC = 5,83 мкг×ч/мл[а]	[3]: ≥ 17 мг/кг: микроофтальм/анофтальм, черепно-лицевой порок развития, гидроцефалия, грыжа головного мозга		C_{max} = 111 мкг/мл[б] AUC = 11 мкг×ч/мл[б]	доношенных плодов	схемам введения, включая дозы до 3000 мг/м^{2}в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 46 часов[в] C_{max} = 29 мкг/мл[г] AUC = 11,5 мкг×ч/мл[г]	AUC = 0,3 (3,89/11,5) кролик NOAEL не установлена LOAEL: крыса C_{max} = 0,1 (3,87/29) AUC = 0,5 (5,83/11,5) кролик C_{max} = 3,8 (111/29) AUC = 1,0 (11/11,5)	большинства пациентов 5-ФУ не определяется в плазме крови через 90 минут после в/в введения), а ФК является нелинейной 5-ФУ является пролекарством: ингибитором тимидилат-синтетазы является 5-ФдУМП Mr. = 130,077

Примечания:

[а] Экстраполировано с репортированного значения после однократного внутрибрюшинного введения 5-фторурацила в дозе 30 мг/кг, крысам Sprague Dawley [6]: C_{max} = 7,74 мкг/мл, AUC = 11,66 мкг×ч/мл.

[б] Экстраполировано с репортированного значения после после однократного внутривенного введения 5-фторурацила в дозе 20 мг/кг, кроликам [2]: C_{max} = 0,427 мкМоль/мл (55,5 мкг/мл), AUC = 2,535 мкМоль×мин/мл (5,5 мкг×ч/мл).

[в] Для сравнения использовали дозу 500 мг/м^2 вводимую внутривенно болюсно, несмотря на то, что использовались и более высокие дозы (например, ~1500 мг/м^2/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии). Поскольку были установлены очень низкие пределы, использование более высоких доз у человека привело бы к дальнейшему их снижению.

[г] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения 5-фторурацила в дозе 14,7 мг/кг (544 мг/м^2) [4]: C_{max} = 32 мкг/мл определенная путем визуального анализа графика, AUC = 12,55 мкг×ч/мл. Также доступны данные после введения дозы 370 мг/м^2 [7]: C_{max} = 48,41 мкг/мл, AUC = 13,61 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] DeSesso JM, Scialli AR, Goeringer GC. Teratology. 1995; 51: 172 (abstract)

[2] Kar R, Cohen RA, Terem TM, Nahabedian MY, Wile AG. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rabbits in experimental regional chemotherapy. Cancer Res. 1986; 46: 4491-5.

[3] Kuwagata M, Takashima H, Nagao T. A comparison of the in vivo and in vitro response of rat embryos to 5-fluorouracil. J Vet Med Sci. 1998; 60: 93-9.

[4] Schaaf LJ, Dobbs BR, Edwards IR, Perrier DG. Nonlinear pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil (5-FU) in colorectal cancer patients. Eur J Clin Pharmacol. 1987; 32: 411-8.
[5] Wilson JG. Teratogenic interaction of chemical agents in the rat. J Pharmacol Exp Therapeut. 1964; 144: 429-36.
[6] Zhang C, Li G, Wang Y, Cui F, Zhang J, Huang Q. Preparation and characterization of 5-fluorouracil-loaded PLLA-PEG/PEG nanoparticles by a novel supercritical CO2 technique. Int J Pharm. 2012; 436: 272-81.
Дополнительные источники данных
[7] Bocci G, Danesi R, Di Paolo AD, Innocenti F, Allegrini G, Falcone A, et al. Comparative pharmacokinetic analysis of 5-fluorouracil and its major metabolite 5-fluoro-5,6-dihydrouracil after conventional and reduced test dose in cancer patients. Clin Cancer Res. 2000; 6: 3032-7.
[8] Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. In: Woolham, DHM, editor. Advances in Teratology, Volume 3. New York: Academic Press. 1968. pp. 180-237. (Данные о частоте возникновения не приводятся, однако подтверждаются врожденные аномалии у крыс [3]).
[9] Huang Y, Wei Y, Yang H, Pi C, Liu H, Ye Y, Zhao L. A 5-fluorouracil-loaded floating gastroretentive hollow microsphere: development, pharmacokinetic in rabbits, and biodistribution in tumor-bearing mice. Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 997-1008. (Данные по системной ФК отсутствуют, доступны только данные после перорального введения дозы 50 мг/кг; C_{max} = 2,55 мкг/мл, AUC = 5,82 мкг×ч/мл).
[10] Shuey DL, Lau C, Logsdon TR, Zucker RM, Elstein KH, Narotsky MG, et al. biologically based dose-response modeling in developmental toxicology: biochemical and cellular sequelae of 5-fluorouracil exposure in the developing rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1994a; 126: 129-44. (Пороки развития наблюдались при подкожном введении в дозах 35 и 40 мг/кг в GD14; в других исследованиях эффекты в отношении MEFL наблюдались при более низких дозах).
[11] Shuey DL, Buckalew AR, Wilke TS, Rogers JM, Abbott BD. Early events following maternal exposure to 5-fluorouracil lead to dysmorphology in cultured embryonic tissues. Teratology. 1994b; 50: 379-86. (Подкожное введение в дозах 10 – 40 мг/кг в GD14; все пороки развития изучались на эксплантатах).
[12] US Adrucil label. (Подтверждает наличие пороков развития у крыс, описанных [3]).
[13] Zhao B, Zhao XL. [Pharmacokinetic studies on 5-fluorouracil and its metabolite in rabbits by high-pressure liquid chromatography]. Zhongguo Yao Li Xue Bao (Acta Pharmacol Sin). 1988; 9:275-eight. Chinese. (ФК данные после внутривенного введения в дозе 170 мг/кг, что потребовало бы большей экстраполяции, чем при использовании данных [2]).

Гидроксимочевина

CAS: 127-07-1

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов[a]	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
100 мг/кг в/б GD9–12 [5] C_{max} = 47,3 мкг/мл[б] AUC отсутствует	137 мг/кг в/б GD9–12 [5] C_{max} = 80,6 мкг/мл[б] AUC отсутствует	эмбриофетальная летальность, пороки развития глаз и головного мозга	NOAEL не установлена ФК данные отсутствуют	30 мг/кг [4] ФК данные отсутствуют	650 мг/кг п/к в GD12 [2]: расщелина губы, расщелина неба, редукционные пороки развития конечностей и хвоста 750 мг/кг п/к в GD12 [1]: аномалии черепа и лицевого скелета, а также тяжелые редукционные пороки развития всех конечностей	перорально при онкологических показаниях: 80 мг/кг 1 р/3 дня, 20 – 30 мг/кг/сут перорально при серповидноклеточной анемии 15 – 35 мг/кг/сут (555 – 1295 мг/м^2) C_{max} = 52 мкг/мл[в] $AUC_{(0–\infty)}$ = 184 мкг×ч/мл[в]	NOAEL: крыса C_{max} = 0,9 (47,3/52) C_{max} дозы = 2,9 (100/35)[г] AUC = 0,5 (600/1295)[д] кролик NOAEL не установлена LOAEL: крыса C_{max} = 1,6 (80,6/52) C_{max} дозы = 3,9 (137/35)[г] AUC = 0,6 (822/1295)[д] кролик[е] C_{max} = 0,9 (30/35) AUC = 0,3 (360/1295)	ФК нелинейная, с коротким периодом полувыведения (15 мин у крыс, 2 – 4 ч у человека) Mr. = 76,05 г/моль ФК после в/б и в/в введения сходна [5]. биодоступность составляет 70 – 80 % у крыс и человека соответственно [6] надежные данные о неблагоприятных исходах беременности у человека отсутствуют

Примечания:

[a] Гидроксимочевина является эмбриотоксичной и вызывает аномалии развития плода (частично оссифицированные кости черепа, отсутствие глазниц, гидроцефалия, раздвоенная грудина, недостающие поясничные позвонки) на фоне 180 мг/кг/сут у крыс и 30 мг/кг/сут у кроликов [4], однако непонятно, какие эффекты проявляются у каждого из видов животных. Таким образом, доза 30 мг/кг принята в качестве LOAEL

перечисленные нарушения приведены на основании публикаций об исследованиях на кроликах с подкожным введением в дозах 650 и 750 мг/кг.

[б] Фактические значения после внутрибрюшинного введения гидроксимочевины в дозах 100 и 137 мг/кг беременным крысам Wistar [5]: C_{max} = 47,3 мкг/мл при дозе 100 мг/кг и 80,6 мкг/мл при дозе 137 мг/кг.

[в] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения гидроксимочевины в дозе 1000 мг (16,7 мг/кг) [3]: C_{max} = 24,6 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 87,79 мкг×ч/мл. Для расчета предела была выбрана доза 35 мг/кг/сут. Хотя более высокие интермиттирующие дозы используются по онкологическим показаниям, доза для серповидно-клеточной анемии считается более релевантной для оценки риска онтогенетической токсичности. Как показано в таблице ниже, также доступны другие ФК данные у человека.

[г]Хотя доступны данные о C_{max} у крыс, они были получены после внутрибрюшинного введения, тогда как данные у человека получены после перорального введения. Таким образом, при отсутствии более прямых ФК сравнений, также приведено расчетное соотношение на основании доз в мг/кг.

[д] При отсутствиии данных об AUC у крыс, отношение AUC рассчитывали на основании соотношения доз мг/м^2.

[е] При отсутствии ФК данных у кроликов, отношение C_{max} рассчитывали на основании отношения доз в мг/кг, а AUC на основании доз в мг/м^2.

Источники данных

[1] DeSesso JM, Jordan RL. Drug-induced limb dysplasias in fetal rabbits. Teratology. 1977; 15: 199-211.

[2] DeSesso JM, Goeringer GC. Ethoxyquin and nordihydroguaiaretic acid reduce hydroxyurea developmental toxicity. Reprod Toxicol. 1990; 4:267-75.

[3] MHRA Public Assessment Report PL 10880/128-9, p. 48.

[4] US label Hydrea and Droxea.

[5] Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of hydroxyurea in pregnant rats and rhesus monkeys. Teratology. 1975; 11:169-78.

Дополнительные источники данных

[6] Beckloff GL, Lerner HJ, Frost D, Russo-Alesi FM, Gitomer S. Hydroxyurea (NSC-32065) in biologic fluids: dose-concentration relationship. Cancer Chemother Rep. 1965; 48:57-8. (ФК данные у пациентов с онкологическими заболеваниями, без AUC).

[7] Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. Blood. 1992; 79:2555-65. (Данные по ФК у пациентов с серповидноклеточной анемией).

[8] Chaube S, Murphy ML. The effects of hydroxyurea and related compounds on the rat fetus. Cancer Res. 1966; 26:1448-57. (Влияние однократного и многократного внутририбрюшинного введения доз ≥ 125 мг/кг).

[9] Gwilt PR, Tracewell WG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. Clin Pharmacokinet. 1998; 34:347-58. (Review article of PK publications).

[10] Millicovsky G, DeSesso JM. Cardiovascular alterations in rabbit embryos in situ after a teratogenic dose of hydroxyurea: an *in vivo* microscopic study. Teratology. 1980; 22:115-24. (Влияние на эмбрионы *ex vivo* после введения доз 500 и 750 мг/кг в GD12).

[11] Philips FS, Sternberg SS, Schwartz HS, Cronin AP, Sodergren JE, Vidal PM. Hydroxyurea. I. Acute cell death in proliferating tissues in rats. Cancer Res. 1967; 27:61-75. (C_{max} после внутривенного введения в дозах 46, 184 и 1840 мг/кг – нелинейная ФК).

[12] Tracewell WG, Vaughan WP, Gwilt PR. Nonlinear disposition of hydroxyurea. J Pharm Sci. 1994; 83:1060-1. (Формальный ФК анализ данных [11])
[13] Villani P, Maserati R, Regazzi MB, Giacchino R, Lori F. Pharmacokinetics of hydroxyurea in patients infected with human immunodeficiency virus type I. J Clin Pharmacol. 1996; 36:117-21. (ФК у участников с ВИЧ).

Данные о фармакокинетике у человека

Источник	Популяция	Доза	Путь введения	C_{max} (мкг/мл)	AUC (мкг×ч/мл)	Примечания
[7]	серповидноклеточная анемия	25 мг/кг	перорально	19	$AUC_{(0-6)}$ = 1216	единицы измерения AUC были опубликованы как «мкг×мл/мин»; значение представляется ошибочным, поскольку ($C_{max,6\ ч}$ = 114 мкг×ч/мл)
[13]	ВИЧ	среднее 7,6 мг/кг 2 р/сут	перорально	0,135 нМоль/л = 0,135 мкМоль/мл = 10,3 мкг/мл	$AUC_{(0-12ч)}$ = 540 мкМоль×ч/л = 41,1 мкг×ч/мл; $AUC_{(0–24ч)}$ = 82,1 мкг×ч/мл	
[3]	не указано, исследование биоэквивалентности	1000 мг (16,6 мг/кг)	перорально	24,6	$AUC_{(0–\infty)}$ = 87,79 мкг×ч/мл	используют эти значения
[6]	онкологические заболевания	20 мг/кг	перорально	20,7	—	
		80 мг/кг	перорально	128,1	—	

Ибрутиниб

CAS: 936563-96-1

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов[а] доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов[б]
40 мг/кг перорально GD 6 – 17 ([1], с. 126) C_{max} = 1,31 мкг/мл[в] $AUC_{(0–24ч)}$ = 5,348 мкг×ч/мл[в]	80 мг/кг перорально GD 6 – 17 ([1], с. 126) C_{max} = 2,627 мкг/мл[г] $AUC_{(0–24ч)}$ = 13,729 мкг×ч/мл[г]	пороки развития, включая декстрокардию, ретроэзофагеальную дугу аорты, персистирующий артериальный ствол, правостороннюю дугу аорты и перерыв дуги аорты; увеличение постимплантационных потерь (увеличение количества ранних резорбций), уменьшение количества жизнеспособных плодов	30 мг/кг перорально GD 7–19 ([1], с. 135) C_{max} = 0,311 мкг/мл[д] AUC = 1,31 мкг×ч/мл[д]	100 мг/кг перорально GD 7 – 19 ([1], с. 135)[в] C_{max} = 1,83 мкг/мл[е] AUC = 21,00 мкг×ч/мл[е]	увеличение пре- и постимплантационных потерь (увеличение количества ранних резорбций), уменьшение количества жизнеспособных плодов, аборты

Примечания:

[а] LOAEL для MEFL соответствовала дозе, оказывавшей токсическое воздействие на материнский организм, проявляющаяся увеличением смертности и количества абортов, клиническими симптомами токсичности, а также снижением массы тела, и потребления пищи.

[б] Исследование по подбору диапазона доз с ограниченным количеством животных (n = 6) в котором оценка плодов ограничивалась внешней морфологией. Таким образом, неизвестно, имелись ли изменения внутренних органов или скелета.

[в] Фактические значения в плазме после 11 введений перорально ибрутиниба в дозе 40 мг/кг беременным крысам ([1], с. 130): C_{max} = 1,31 мкг/мл, $AUC_{(0\text{ -}24\text{ ч})}$ = 5,348 мкг×ч/мл.

[г] Фактические значения в плазме после 11 доз перорального ибрутиниба, равных 100 мг/кг, у беременных крыс ([1], с. 130): C_{max} = 2,627 мкг/мл, $AUC_{(0\text{-}24ч)}$ = 13,729 мкг×ч/мл.

[д] Фактические значения в плазме после 13 доз перорального ибрутиниба, равных 30 мг/кг, у беременных кроликов ([1], с.136): Cm_{ax} = 0,311 мкг/мл, AUC = 1,31 мкг×ч/мл.

[е] Фактические значения в плазме после 13 пероральных введений ибрутиниба в дозе 100 мг/кг беременным кроликам ([1], с.136): C_{max} = 1,83 мкг/мл, AUC = 21,00 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 020552 (21 Aug 2013).

Ибупрофен

CAS: 15687-27-1

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов[в] доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы NOAEL/человек LOAEL/человек
180 мг/кг перорально GD1–20 [1] C_{max} = 205 мкг/мл[а] AUC = 597 мкг×ч/мл[а]	перорально GD1–20: нет LOAEL установлена [1] перорально GD 9–10: 300 мг/кг [2][б] при 300 мг/кг C_{max} = 341 мкг/мл[а] AUC = 995 мкг×ч/мл[а]	GD1–20: отсуствуют GD9–10: дефекты межжелудочковой перегородки	60 мг/кг перорально GD 1 – 29 [1] C_{max} = 26,6 мкг/мл[г] $AUC_{(0–\infty)}$ = 80,5 мкг×ч/мл[г] 500 мг/кг перорально GD9–11 [2][б] C_{max} = 222 мкг/мл[г] $AUC_{(0–\infty)}$ = 671 мкг×ч/мл[г]	LOAEL не установлена	отсутствуют	максимальная доза составляет 800 мг 4 раза в сутки, 3200 мг/сут (13,3 мг/кг/доза, 53 мг/кг/сут) [6] C_{max} = 59 мкг/мл[д] AUC = 839 мкг×ч/мл[д]	NOAEL: крыса C_{max} = 3,4 (205/59,7) AUC = 0,7 (597/839) кролик[в] 60 мг/кг NOAEL C_{max} = 0,5 (26,6/59) AUC = 0,1 (80,5/839) 500 мг/кг NOAEL C_{max} = 3,8 (222/59) AUC = 0,8 (671/839) LOAEL: крыса C_{max} = 5,8 (341/59) AUC = 1,2 (995/839) кролик нет LOAEL

Примечания:

[а] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения ибупрофена (в форме суспензии) в дозе 25 мг/кг, крысам Sprague Dawley [7]: C_{max} = 28,4 мкг/мл, AUC $_{(0–\infty)}$ = 4971,3 мкг×мин/мл (82,9 мкг×ч/мл). Следует отметить, что доступны другие данные (значения ниже в 5 – 7 раз), полученные в той же лаборатории при дозе 25 мг/кг, причем единственным отличием, по-видимому, является то, что ибупрофен вводился в виде твердых желатиновых капсул, а не в форме суспензии ([5]): C_{max} = 5,32 мкг/мл, AUC = 12,41 мкг×ч/мл.

[б] Для повышения вероятности выявления дефектов межжелудочковой перегородки и дефектов срединной линии (наблюдаемых у человека и при применения других НПВП), период экспозиции ограничивали критическим периодом развития сердечно-сосудистой системы и закрытия срединной линии (то есть, GD9–10 у крыс и GD9–11 у кроликов). За счет ограничения периода экспозиции удалось снизить токсическое воздействие на ЖКТ материнского организма, что позволило вводить более высокие дозы.

[в] В отношении NOAEL у кроликов приведены два значения, поскольку дизайн ни одного из исследований не был оптимальным для оценки риска онтогенетической токсичности в соответствии с современными требованиями. В исследовании [1] кроликам вводили лекарственное средство в GD1–29 вместо стандартного периода GD7–19, тогда как в исследовании [2,8] лекарственное средство вводили кроликам только в GD9–11, чтобы повысить обнаружение дефектов межжелудочковой перегородки и дефектов срединной линии

[г] Экстраполировано с репортированного значения после однократной пероральной дозы ибупрофена, равной 56 мг/кг, самцам новозеландских белых кроликов ([3]): C_{max} = 24,85 мкг/мл, AUC $_{(0–\infty)}$ = 75,14 мкг×ч/мл.

[д] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения ибупрофена в дозе 14,8 мг/кг (среднее значение) ([4]): C_{max} = 65,5 мкг/мл, AUC $_{(0–\infty)}$ = 14,0 мг×мин/мл (233 мкг×ч/мл). Следует отметить, что значение C_{max} было умножено на 0,9 (13,3/14,8), для получения экстраполированного значения C_{max}. Значение C_{max} после однократного введения, вероятно, соответствует C_{max} в равновесном состоянии, поскольку период полуэлиминации короткий (приблизительно 1,8 – 2 часа [6]) и ожидается малое накопление лекарственного средства согласно уравнению: накопление $= \frac{1}{1-e^{-k\times\tau}}$, где k = 0,693/$t_{½}$ и $t_{½}$ = 2 часа, а τ = 6 часов (что дает коэффицент накопления, равный 1,1). Значение AUC было умножено на 4, чтобы получить суточную AUC при введении лекарственного средства 4 раза в сутки (в дозее 59,2 мг/кг/сут), и затем на 0,9, для получения экстраполированного значения AUC для дозы 53 мг/кг/сут.

Источники данных

[1] Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, et al. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. Toxicol Appl Pharmacol. 1969; 15: 310-30.

[2] Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68: 47-56.

[3] Kondal A1, Garg SK. Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. Indian J Exp Biol. 2003; 41: 1322-4.

[4] Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, Kirchner HL, Hilliard KA, Hilliard JB, et al. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306: 1086-91.

[5] Newa M, Bhandari KH, Kim JO, Im JS, Kim JA, Yoo BK, et al. Enhancement of solubility, dissolution and bioavailability of ibuprofen in solid dispersion systems. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2008; 56: 569-74.

[6] US Motrin label.

[7] You X, Xing Q, Tuo J, Song W, Zeng Y, Hu H. Optimizing surfactant content to improve oral bioavailability of ibuprofen in microemulsions: just enough or more than enough. Int J Pharm. 2014; 471: 276-84.

Дополнительные источники данных

[8] Cappon GD, Fleeman TL, Cook JC, Hurtt ME. Combined treatment potentiates the developmental toxicity of ibuprofen and acetazolamide in rats. Drug Chem Toxicol. 2005; 28:409-21. (Подтвержденные данные о дефектах межжелудочковой перегородки, приведенные в [2])

[9] Cook JC, Jacobson CF, GAO F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003; 68: 5-26. (Обзорная статья: данные [1])

[10] Malm H, Borisch C. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants, and antigout medications. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK, editors. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment (Third Edition). Boston: Academic Press; 2015. p. 27-58. (В основном данные у человека)

Иматиниб

CAS: 152459-95-5 (220127-57-1 как мезилат)

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
30 мг/кг перорально GD 6 – 15 ([1], с. 69) C_{max} = 3,57 мкг/мл[а] AUC = 39,28 мкг×ч/мл [а]	100 мг/кг перорально GD 6 – 15 ([1], с. 69) C_{max} = 12,14 мкг/мл[б] AUC = 142,55 мкг×ч/мл[б]	экзэнцефалия и (или) выступающий язык, энцефалоцеле, отсутствие лобных или теменных костей; увеличение постимплантационных потерь, уменьшение количества живых плодов	60 мг/кг перорально GD 7 – 19 ([1], с. 72) C_{max} = 53,06 мкг/мл[в] AUC = 699,8 мкг×ч/мл[в]	LOAEL не установлена	отсуствуют	

Примечания:

[а] Интерполировано из сообщенных значений в плазме крови после однократного перорального введения иматиниба в дозах 15 и 50 мг/кг самкам крыс ([1], с. 24): при дозе 15 мг/кг C_{max} = 1,69 мкг/мл, $AUC_{(0-24ч)}$ = 15,40 мкг×ч/мл; при дозе 50 мг/кг C_{max} = 6,07 мкг/мл, $AUC_{(0-24ч)}$ = 71,276 мкг×ч/мл.

[б] Экстраполировано из сообщенных значений концентрации в плазме крови после однократного перорального введения иматиниба в дозе 50 мг/кг самкам крыс ([1], с. 24): C_{max} = 6,07 мкг/мл, $AUC_{(0-24ч)}$ = 71,276 мкг×ч/мл.

[в] Сообщаемое значение после однократного приема иматиниба внутрь в дозе 60 мг/кг у кроликов ([1], с.26): C_{max} = 53,06 мкг/мл, $AUC_{(0-24ч)}$ = 699,8 мкг×ч/мл.

Источники

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 021335 (04 May 2001).

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота)

CAS: 4759-48-2

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы NOAEL/человек LOAEL/человек	Примечания
50 мг/кг перорально в GD 10 [2] C_{max} = 0,9 мкг/мл [a] $AUC_{(0-10ч)}$ = 4,8 мкг×ч/мл [a]	100 мг/кг перорально в GD10 [2] C_{max} = 1,8 мкг/мл [a] $AUC_{(0-10ч)}$ = 9,6 мкг×ч/мл [a]	LOAEL: микротия и косолапость. При более высоких дозах: микроцефалия, анотия, экзофтальм, выступающий язык, расщелина губы, гипоплазия нижней челюсти, расщелина неба, чрезмерное развитие сосочков, атрезия	2 мг/кг перорально GD 8 – 11 [1] C_{max} = 0,95 мкг/мл [b] AUC = 12,2 мкг×ч/мл [b]	15 мг/кг перорально GD 8 – 11 [1] C_{max} = 3,1 мкг/мл [c] AUC = 49,1 мкг×ч/мл [c]	Увеличение количества резорбций, пороки развития, включая аномалии глаз, дефекты хвоста, кардиомегалию, кожный придаток на морде	0,5 мг/кг 2 р/сут (1 мг/кг/сут) C_{max} = 0,32 мкг/мл [d] AUC = 7,52 мкг×ч/мл [d]	NOAEL: <u>крыса</u> C_{max} = 2,8 (0,9/0,32) AUC = 0,6 (4,8/7,52) <u>кролик</u> C_{max} = 3,0 (0,95/0,32) AUC = 1,6 (12,2/7,52) LOAEL: <u>крыса</u> C_{max} = 5,6 (1,8/0,32) AUC = 1,3 (9,6/7,52) <u>кролик</u>	

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы NOAEL/человек LOAEL/человек	Примечания
		анального отверстия, расщепление позвоночника, деформация хвоста и отсутствие хвоста; увеличение количества резорбций					C_{max} = 9,7 (3,1/0,32) AUC = 6,5 (49,1/7,52)	

[a]: экстраполирована с репортированного значения после однократного перорального введения изотретиноина в дозе 500 мг/кг, крысам Wistar [2]: C_{max} = 9,07 мкг/мл, $AUC_{(0–10ч)}$ = 47,9 мкг×ч/мл

[b]: фактические значения после однократного перорального введения изотретиноина в дозе 3 мг/кг, новозеландским белым кроликам [1]: C_{max} = 0,952 мкг/мл, AUC = 12,2 мкг×ч/мл.

[c]: фактические значения после однократного перорального введения изотретиноина в дозе 15 мг/кг, новозеландским белым кроликам [1]: C_{max} = 3,099 мкг/мл, $AUC_{(0–10ч)}$ = 49,1 мкг×ч/мл.

[d]: экстраполирована с репортированного значения после однократного перорального введения изотретиноина в дозе 80 мг (1,33 мг/кг), с пищей [3]: C_{max} = 0,86 мкг/мл, $AUC_{(0–10ч)}$ = 10,0 мкг×ч/мл. Экстраполяция C_{max} проводилась на основании дозы 0,5 мг/кг, тогда как экстраполяция AUC – на основании суточной дозы в 1 мг/кг/сут. Также доступны ФК данные натощак, однако для расчета запасов использовались более высокие значения в состоянии после приема пищи: C_{max} = 0,3 мкг/мл, AUC = 3,7 мкг×ч/мл.

Источники

[1] Eckhoff C, Chari S, Kromka M, Staudner H, Juhasz L, Rudiger H, et al. Teratogenicity and transplacental pharmacokinetics of 13-cis-retinoic acid in rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 125:34-41.

[2] Tembe EA, Honeywell R, Buss NE, Renwick AG. All-trans-retinoic acid in maternal plasma and teratogenicity in rats and rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1996; 141:456-72.

[3] US label isotretinoin.

Метотрексат

CAS: 59-05-2

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C^{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза [c] C_{max} AUC	NOAEL Пределы	Примечания
NOAEL не установлена	0,1 мг/кг в/б GD 9 [3,6] C_{max} = 0,21 мкг/мл [a] AUC = 0,067 мкг×ч/мл [a]	резорбция всех эмбрионов в помете, пороки развития	NOAEL не установлена	0,3 мг/кг в/в GD 10 [3] C_{max} = 1,58 мкг/мл [b] AUC = 0,61 мкг×ч/мл [b]	гидроцефалия, микрофтальмия, расщелина губы и неба, микрогнатия, дисплазия крестцовых и хвостовых позвонков, фокомелия, гемимелия, синдактилия и эктродактилия; эмбриолетальность, резорбции	<u>псориаз:</u> 10 – 25 мг 1 р/7 дней (5,9 – 14,7 мг/м^2) перорально или в/в [c] <u>ОЛЛ:</u> индукционная терапия – 3,3 мг/м^2 ежедневно; поддерживающая терапия – 15 мг/м^2 перорально 2 раза в неделю <u>хориокарцинома:</u> 15 – 30 мг перорально 1 раз в 5 дней (8,8 – 17,6 мг/м^2) <u>лимфома:</u> 10 – 25 мг перорально	NOAEL: <u>крыса</u> NOAEL не установлена <u>кролик</u> NOAEL не установлена LOAEL: <u>крыса</u> C_{max} = 0,1 (0,21/2,14) AUC = 0,02 (0,067/3,28) <u>кролик</u> C_{max} = 0,7 (1,58/2,14) AUC = 0,2 (0,61/3,28)	данные по MEFL у животных получены после однократного введения, поэтому при введении препарата на протяжении всего периода органогенеза пределы, вероятно, были бы еще ниже

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C^{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза [c] C_{max} AUC	NOAEL Пределы	Примечания
						1 раз в 4 – 8 дней (5,9 – 14,7 мг/м^2); 0,625 – 2,5 мг/кг (23 – 92,5 мг/м^2) <u>грибовидный микоз:</u> 5 – 50 мг перорально 1 раз в 7 дней (2,9 – 29 мг/м^2) <u>РА:</u> 7,5 мг перорально 1 раз в 7 дней (4,4 мг/м^2) C_{max} = 2,14 мкг/мл [d] AUC = 3,28 мкг×ч/мл [d]		

[a]: экстраполирована с репортированного значения после однократного внутривенного введения метотрексата в дозе 0,31 мг/кг, крысам Wistar [4]: C_0 = 0,64 мкг/мл, AUC $_{(0,1–4ч)}$ = 0,207 мкг×ч/мл. Также доступны другие ФК данные. Данные [4] были выбраны для расчета пределов поскольку они требовали наименьшей степени экстраполяции и были получены на животных той же линии, что и в исследовании тератогенности.

[b]: экстраполирована с репортированного значения после внутривенной однократной дозы метотрексата, равной 1,33 мг/кг, самцам кроликов [2]: C_{max} = 7 мкг/мл, AUC = 2,72 мкг×ч/мл. Также доступны данные после однократного внутривенного введения метотрексата в дозе 10 мг/кг,

самкам новозеландских белых кроликов [11]: C_{max} = 74 мкг/мл, AUC = 31,4 мкг×ч/мл. Данные [2] были выбраны для расчета пределов, поскольку они требовали наименьшей степени экстраполяции к дозе, использованной в исследовании тератогенности

[c]: как отмечалось при различных показаниях применяются самые разные дозы, режимы и пути введения [5]. Внутривенная доза, равная 25 мг (14,7 мг/м^2), при псориазе была выбрана для сравнения ФК-предела, поскольку это была самая высокая доза при неонкологическом показании которая также обеспечивала бы более высокую экспозицию, чем пероральная доза 50 мг (29 мг/м^2) (при грибовидном микозе), поскольку биодоступность при пероральном введении составляет всего ~40 %.

[d]: Экстраполировано на дозу 14,7 мг/м^2 на основаниирепортированного значения после однократного внутривенного введения метотрексата в дозе 30 мг/м^2 [1]: C_{max} = 4,37 мкг/мл определенная путем визуального анализа графика, $AUC_{(0-\infty)}$ = 6,69 мкг×ч/мл. Также доступны данные после перорального введения [1]: C_{max} = 0,50 мкг/мл, определенная путем визуального анализа графика, $AUC_{(0-\times)}$ = 2,34 мкг×ч/мл

Источники данных

[1] Campbell MA, Perrier DG, Dorr RT, Alberts DS, Finley PR. Methotrexate: bioavailability and pharmacokinetics. Cancer Treat Rep. 1985; 69: 833-8.

[2] Iven H, Brasch H, Engster J. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol. 1985; 15:115-20.

[3] Jordan RL, Wilson JG, Schumacher HJ. Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. Teratology. 1977; 15: 73-9.

[4] Scheufler E. Evidence of nonlinear pharmacokinetics of methotrexate in the rat. Pharmacology. 1982; 25: 51-6.

[5] US label methotrexate.

[6] Woo DC, McClain RM, and Hoar RM. Potentiation of methotrexate embryolethality by aspirin in rats. Teratology. 1978; 17: 37-41.

Дополнительные источники данных

[7] Berry CL. Transient inhibition of DNA synthesis by methotrexate, in the rat embryo and foetus. J Embryol Exp Morphol. 1971; 26: 469-74. (Увеличение числа количества резорбцийпри дозах ≥ 1 мг/кг)

[8] Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012; 94: 187-207. [Review article]

[9] Kim MM, Lee SH, Lee MG, Hwang SJ, Kim CK. Pharmacokinetics of methotrexate after intravenous and intramuscular injection of methotrexate-bearing positively charged liposomes to rats. Biopharm Drug Dispos. 1995; 16: 279-93. (ФК у крыс Sprague Dawley при дозе 4 мг/кг)

[10] Scheufler E, Zetler G, Iven H. Pharmacokinetics and organ distribution of methotrexate in the rat. Pharmacology. 1981; 23: 75-81. (ФК только при дозе 31 мг/кг)

[11] Stagni G, Shukla C. Pharmacokinetics of methotrexate in rabbit skin and plasma after iv-bolus and iontophoretic administrations. J Control Release. 2003; 93: 283-92. (ФК только при дозе 10 мг/кг)

[12] Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of methotrexate in pregnant rats and rhesus monkeys. Teratology. 1979; 19: 71-9. (Данных по AUC нет, указаны только концентрации через 0,25 ч)

Фармакокинетические данные у крыс

Источник	Доза (мг/кг)	Путь введения	Линия	C_{max} (мкг/мл)	AUC (мкг×ч/мл)	Примечания
[12]	0,3	в/в	Wistar	0,40	–	C_0 оценивали по графику, поскольку первая временная точка соответствовала 0,25 ч

Источник	Доза (мг/кг)	Путь введения	Линия	C_{max} (мкг/мл)	AUC (мкг×ч/мл)	Примечания
[10]	31	в/в	Wistar	177	$AUC_{(0-\infty)}$ = 38,4	C_{max} это C_0
[4]	0,31	в/в	Wistar	0,64	$AUC_{(0,1-4ч)}$ = 0,207	
[9]	4,0	в/в	Sprague Dawley	40	$AUC_{(0-\infty)}$ = 2,88	C_{max} определяли путем визуальной оценки графика, AUC составляла 173 мкг×мин/мл

Пазопаниб

CAS: 444731-52-6

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
1 мг/кг перорально GD 6–17 ([1], с. 218) C_{max} = 3,47 мкг/мл [a] AUC = 0,028 мкг×ч/мл [a]	3 мг/кг перорально GD 6–17 ([1], с. 218) C_{max} = 10,4 мкг/мл [a] AUC = 0,083 мкг×ч/мл [a]	пороки развития магистральных сосудов, отсутствие плечеголовного ствола	3 мг/кг перорально GD 7 – 19 ([1], с. 225) C_{max} = 0,130 мкг/мл [b] $AUC_{(0-t)}$ = 0,517 мкг×ч/мл [c]	10 мг/кг перорально GD 7–19 ([1], с. 225) C_{max} = 1,063 мкг/мл [d] $AUC_{(0-t)}$ = 1,723 мкг×ч/мл [d]	Увеличение постимплантационных потерь	

[a]: Экстраполированное или фактическое сообщенное значение в плазме крови перорального введения пазопаниба в дозе 3 мг/кг в течение 28 дней крысам Sprague Dawley ([1], с. 249): C_{max} = 10,4 мкг/мл, AUC = 83 мкг×ч/л (0,083 мкг×ч/мл).
[b]: Фактические значения в плазме после введения пазопаниба в дозе 3 мг/кг кроликам ([1], с. 227): C_{max} = 0,130 мкг/мл.
[c]: Экстраполировано из сообщенного значения после введения пазопаниба в дозе 10 мг/кг кроликам ([1], с. 227): $AUC_{(0-t)}$ = 1,723 мкг×ч/мл.

[d]: Фактические значения в плазме крови после введения пазопаниба в дозе 10 мг/кг кроликам ([1], с. 227): C_{max} = 1,063 мкг/мл, $AUC_{(0-t)}$ = 1,723 мкг×ч/мл.

Источники

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 022456 (18 Sep 2009).

Дополнительные источники данных

[2] US Label Votrient.

Фенитоин

CAS: 57-41-0

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы NOAEL/человек LOAEL/человек	Примечания
150 мг/кг перорально GD 6 – 15 [4] C_{max} = 13,4 мкг/мл [a] AUC = 205 мкг×ч/мл[a]	300 мг/кг перорально GD 6 – 15 [4] C_{max} = 26,8 мкг/мл [a] AUC = 410 мкг×ч/мл[a]	внешние аномалии (выступающий язык, менингоэнцефалоцеле, куполообразная форма головы, анасарка и чрезмерное сгибание конечностей), порок развития скелета (укороченное ребро)	50 мг/кг перорально GD 7 – 18 [5] C_{max} = 27 мкг/мл[b] $AUC_{(0–24ч)}$ = 193 мкг×ч/мл[c]	75 мг/кг перорально GD 7 – 18 [5] C_{max} = 34 мкг/мл[d] $AUC_{(0–24ч)}$ = 290 мкг×ч/мл[c]	открытые глаза, расщелина неба и аномалии конечностей, включая укорочение и искривление длинных трубчатых костей, полую стопу и синдактилию	до 625 мг/сут в форме раствора для перорального введения C_{max} = 14,5 мкг/мл [f] AUC = 291 мкг×ч/мл [g]	NOAEL: <u>крыса</u> C_{max} = 0,9 (13,4/14,5) AUC = 0,7 (205/291) <u>кролик</u> C_{max} = 1,9 (27/14,5) AUC = 0,7 (193/291) LOAEL: <u>крыса</u>	

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы NOAEL/человек LOAEL/человек	Примечания
							C_{max} = 1,8 (26,8/14,5) AUC = 1,4 (410/291) <u>кролик</u> C_{max} = 2,3 (34/14,5) AUC = 1,0 (290/291)	

[a]: фактическое или экстраполированное репортированное значение после перорального введения фенитоина в дозе 150 мг/кг в GD 8 крысам Sprague Dawley [7]: C_{max} = 13,4 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 205 мкг×ч/мл. Также доступны ФКданные на GD 17: C_{max} = 30,2 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 906 мкг×ч/мл.

[b]: фактическое значение после однократного перорального введения фенитоина в дозе 50 мг/кг, самкам новозеландских белых кроликов [5]: C_{max} = 27 мкг/мл. Также доступны ФК данные после перорального введения фенитоина в дозе 30 мг/кг самцам новозеландских белых кроликов [6]: C_{max} = 12,8 мкг/мл. Использовались данные [5], поскольку они были получены у самок, не требовали экстраполяции и были получены в рамках исследования онтогенетической токсичности.

[c]: экстраполирована с репортированного значения после перорального введения фенитоина в дозе 30 мг/кг, самцам новозеландских белых кроликов [6]: AUC = 116 мкг×ч/мл рассчитанная на основании значений концентрации, оцененных путем визуального анализа графика, поскольку опубликованное значение не согласовывалось с другими данными, представленными в статье.

[d]: интерполирована с фактических значений после однократного перорального введения фенитоина в дозах 50 или 100 мг/кг самкам новозеландских белых кроликов [5]: C_{max} = 27 мкг/мл и 41 мкг/мл при дозах 50 и 100 мг/кг соответственно.

[e]: фенитоин доступен в форме раствора для перорального введения с максимальной рекомендуемой дозой для человека, равной 625 мг/сут (интервал дозирования не известен), а также в форме капсул с пролонгированным высвобождением с максимальной рекомендуемой дозой для человека до 600 мг/сут (в 3 разделенных дозах). Для сравнения экспозиций при оценке C_{max} использовали однократную дозу 250 мг (10 мл), а

при оценке AUC –дозу раствора для перорального введения 625 мг/сут, поскольку экспозиция при применении раствора была выше, чем при применении капсул с пролонгированным высвобождением [2].

[f]: экстраполирована на дозу 250 мг с репортированного значения после однократного перорального введения фенитоина в форме раствора в дозе 125 мг [3]: C_{max} = 2,268 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 58,2 мкг×ч/мл. Также доступны ФК данные для раствора для перорального введения в дозе 100 мг капсул с пролонгированным высвобождением [2]. Для C_{max} применяли коэффициент накопления, равный 3,2, рассчитанный по уравнению: накопление $= \frac{1}{1-e^{-k\times\tau}}$, где k = 0,693/$t_{½}$ и $t_{½}$ = 14,924 часов, а τ = 8 часов (т. е. 1/ (1 – e–0,372) = 1/ (1 – 0,690) = 1/0,31 = 3,2).

[g]: экстраполировано на дозу 625 мг/сут с репортированного значения после однократного перорального введения фенитоина в форме раствора в дозе 125 мг [3]: $AUC_{(0–\infty)}$ = 58,2 мкг×ч/мл.

Источники

[1] ANDA #40-420 Bioequivalence Review, Phenytoin FDA, United States Approval package, Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review 040420/S-000

[2] FDA, United States Approval Package (Bioequivalence Review) for ANDA 088771 (22 Oct 1986), p. 32.

[3] FDA, United States Approval Package (Bioequivalence Review) for ANDA 040420 (19 Apr 2002), p. 40.

[4] Kim SH, Lee IC, Baek HS, Lim JH, Moon C, Shin DH, Kim SH, Park SC, Kim JC. Dose-response effects of diphenylhydantoin on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2012; 95: 337-45.

[5] McClain RM, Langhoff L. Teratogenicity of diphenylhydantoin in the New Zealand white rabbit. Teratology. 1980; 21: 371-9.

[6] Medhi B, Prakash A, Joshi R, Byrav DS. Effect of esomeprazole on pharmacokinetics of phenytoin in rabbits. Indian J Physiol Pharmacol. 2012; 56: 382-7.

[7] Rowland JR, Binkerd PE, Hendrickx AG. Developmental toxicity and pharmacokinetics of oral and intravenous phenytoin in the rat. Reprod Toxicol. 1990; 4: 191-202.

[8] US label Dilantin oral solution.

[9] US label Dilantin extended release capsules.

Помалидомид

CAS: 19171-19-8

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы NOAEL/человек LOAEL/человек	Примечания
NOAEL не установлена	25 мг/кг перорально	отсутствие мочевого пузыря и щитовидной железы, сращение и	NOAEL не установлена	10 мг/кг GD 7 – 19 [1]	дефекты межжелудочковой перегородки;	4 мг/сут 1 раз в 21 день (2,4 г/м^2/сут)	NOAEL: крыса	

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы NOAEL/человек LOAEL/человек	Примечания
	GD 6 – 17 [1] C_{max} = 2,7 мкг/мл[а] $AUC_{(0-24)}$ = 34,3 мкг×ч/мл[а]	нарушение взаимного расположения элементов поясничных и грудных позвонков (тел позвонков, центральных и (или) невральных дуг) резорбции; увеличение постимплантационных потерь, уменьшение количества жизнеспособных плодов		C_{max} = 0,072 мкг/мл[б] AUCτ = 0,418 мкг×ч/мл[б]	нарушение взаимного расположения, сращение или уменьшение размеров хвостовых позвонков	C_{max} = 0,079 мкг/мл[в] $AUC_{(0–24ч)}$ = 0,402 мкг×ч/мл[г]	NOAEL не установлена кролик NOAEL не установлена LOAEL: крыса C_{max} = 34 (2,7/0,079) AUC = 85 (34,3/0,402) кролик C_{max} = 0,9 (0,072/0,079) AUC = 1,0 (0,418/0,402)	

Примечания:

[а] Фактическое значение в GD17 после перорального введения помалидомида в дозе 25 мг/кг беременным крысам Sprague Dawley ([1], с. 152): C_{max} = 2,729 мкг/мл, $AUC_{(0-24ч)}$ = 34,34 мкг×ч/мл.

[б] Фактическое значение в GD17 после перорального введения помалидомида в дозе 10 мг/кг беременным новозеландским белых кроликов ([1], с. 163): C_{max} = 0,072 мкг/мл, AUCτ = 0,418 мкг×ч/мл.

[в] Фактическое значение после перорального введения помалидомида в дозе 4 мг в течение 8 дней пациентам с множественной миеломой ([2], с. 24): C_{max} = 0,079 мкг/мл.

[г] Фактическое значение после перорального введения помалидомида в дозе 4 мг/кг мг в течение 4 недель ([1], с. 180): $AUC_{(0-24ч)}$ = 0,402 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] FDA, United States Pharmtox Review for Pomalyst NDA 204026 (08 Feb 2013a), pp. 149-156, 158-170, 178-180.

[2] FDA, United States ClinPharm Review for Pomalyst NDA 204026 (08 Feb 2013b), p. 25.

Дополнительные источники данных

[3] Gay F, Mina R, Troia R, Bringhen S. Pharmacokinetic evaluation of pomalidomide for the treatment of myeloma. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013; 9: 1517-27. (Обзорная статья, данные [4]).

[4] Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, Schafer P, Kosek J, Capone L, et al. Absorption, metabolism and excretion of [^{14}C]-pomalidomide in humans following oral administration. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 71: 489-501. (ФК данные у здоровых добровольцев; использованы данные о пациентах [2,3]).

Рибавирин

CAS: 36791-04-5

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
0,3 мг/кг перорально GD 6 – 15 ([1], с. 64) C_{max} = 3,8 нг/мл[a] AUC = 8,28 нг×ч/мл[a]	1,0 мг/кг перорально GD 6 – 15 ([1], с. 64) C_{max} = 12,7 нг/мл[a] AUC = 27,6 нг×ч/мл[a]	гидроцефалия, складки сетчатки, диафрагмальная грыжа, аномальное расположение надпочечника, смещение пищевода, пороки развития сосудов; добавочный позвонок, сколиоз, сращение ребер и позвонков, расщепление грудины, эктродактилия, неправильная ротация задних конечностей; увеличение постимплантационных потерь	0,3 мг/кг перорально GD 6 – 18 ([1], с. 68) ФК данные у кроликов не найдены	1,0 мг/кг перорально GD 6 – 18 ([1], с. 68) ФК данные у кроликов не найдены	аномалии шейно-грудных артерий	рибавирин подвергается значительному метаболизму при первом прохождении через печень. Являясь пролекарством, он быстро превращается в результате анаболических реакций в рибавирина монофосфат и рибавирина трифосфат, которые играют роль в его противовирусной активности [2]. Он также подвергается дерибозилированию с образованием триазолкарбоксамида [4]. Вклад каждого из этих

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
						метаболитов в развитие нарушений эмбриофетального развития у крыс неизвестен.

Примечания:

Рибавирин подвергается значительному метаболизму первого прохождения. Как пролекарство, он быстро анаболизируется до рибавирина монофосфата и рибавирина трифосфата, которые играют роль в его противовирусной активности [2]. Он также дерибозилируется до триазолкарбоксамида [4]. Вклад каждого из этих метаболитов в эффекты развития у крыс неизвестен.

[a] Экстраполировано на основании опубликованных значений концентрации в плазме крови после однократного перорального введения 10 мг/кг рибавирина самкам крыс Sprague Dawley ([1], с. 76): C_{max} = 0,127 мкг/мл, AUC = 0,276 мкг×ч/мл. Экстраполяция в 10 и более раз.

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 020903 (18 May 1998).

Дополнительные источники данных

[2] Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. Cell Mol Life Sci. 2006; 63:832-42

[3] Liao S, Jin X, Li J, Zhang T, Zhang W, Shi W, et al. Effects of silymarin, glycyrrhizin, and oxymatrine on the pharmacokinetics of ribavirin and its major metabolite in rats. Phytother Res. 2016; 30:618-26. (При дозе 30 мг/кг у самцов крыс Sprague Dawley натощак: C_{max} = 1,36 мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)}$ = 14,7 мкг×ч/мл).

[4] Lin CC, Yeh LT, Luu T, Lourenco D, Lau JY. Pharmacokinetics and metabolism of ribavirin in rats and cynomolgus monkeys. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47:1395-8. (При дозе 30 мг/кг у самцов крыс Sprague Dawley натощак: C_{max} = 0,433 мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)}$ = 3,04 мкг×ч/мл).

Такролимус

CAS: 104987-11-3

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Примечания
1,0 мг/кг перорально GD7–17 ([1], с. 18) C_{max} = 2,9 нг/мл [a] $AUC_{(0–\infty)}$ = 10,9 нг×ч/мл [a]	3,2 мг/кг перорально GD7–17 ([1], с. 18) C_{max} = 20 нг/мл [b] AUC(0–∞) = 68,9 нг×ч/мл [b]	Незначительное увеличение постимплантационных потерь (поздних резорбций)	0,32 мг/кг перорально GD6–18 ([1], с. 19) C_{max} = 0,93 нг/мл [c] AUC = 17,6 мкг×ч/мл [c]	1,0 мг/кг перорально GD6–18 ([1], с. 19) C_{max} = 2,9 нг/мл [c] AUC = 55 нг×ч/мл [c]	гипоплазия желудочков сердца, дефект межжелудочковой перегородки, колбообразное расширение дуги аорты и стеноз дуги аорты и артериального протока, омфалоцеле, агенезия желчного пузыря, пороки развития скелета; увеличение постимплантационных потерь, уменьшение количества плодов в помете	токсическое воздействие на материнский организм наблюдалось как у крыс, так и у кроликов при LOAEL Соотношение в крови и плазме 4:1 Концентрация метаболитов в 3 раза превышает концентрацию исходного соединения 99 % в связанном с белками состоянии

Примечание:

[a]: Фактические значения в плазме после однократной пероральной дозы такролимуса 1,0 мг/кг у самцов крыс ([1], с. 25): C_{max} = 2,9 нг/мл, $AUC_{(0-\infty)}$ = 10,9 нг×ч/ мл.

[б]: Фактические значения в плазме после однократной пероральной дозы такролимуса 3,2 мг/кг у самцов крыс ([1], с. 25): C_{max} = 20 нг/мл, $AUC_{(0-\infty)}$ = 68,9 нг×ч/ мл.

[c]: Экстраполировано на основе зарегистрированных значений после однократной пероральной дозы такролимуса 2 мг/кг кроликам NZW [2]: C_{max} = 5,79 нг/мл, AUC = 110 нг×ч/мл.

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 50-708/50-709 (08 Apr 1994).
[2] Piekoszewski W, Chow FS, Jusko WJ. Disposition of tacrolimus (FK 506) in rabbits. Role of red blood cell binding in hepatic clearance. Drug Metab Dispos. 1993; 21: 690-8.

Дополнительные источники данных

[3] Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, Hirano K, Nozaki K, Noda K. Pharmacokinetic study of FK 506 in the rat. Transplant Proc. 1991; 23: 2757-9.

Талидомид

CAS: 50-35-1

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс[a]	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
10 мг/кг[б][3] C_{max} = 0,97 мкг/мл[в] $AUC_{(0–24ч)}$ = 10,75 мкг×ч/мл[в]	50 мг/кг[б] [5,6] C_{max} = 4,87 мкг/мл[в] $AUC_{(0–24ч)}$ = 53,75 мкг×ч/мл[в]	уменьшение количества мест имплантации	20 мг/кг перорально GD7–19 [1] в GD19 C_{max} = 0,82 мкг/мл[г] $AUC_{(0–24ч)}$ = 4,18 мкг×ч/мл[г]	60 мг/кг перорально GD7–19 [1] в GD19 C_{max} = 2,16 мкг/мл[д] $AUC_{(0–24ч)}$ = 14,4 мкг×ч/мл[д]	резорбции ротация или сгибание конечностей (у 4 из 38 плодов при дозе 60 мг/кг и у 15 из 25 плодов при дозе 180 мг/кг) гидроцефалия (n = 2/38) увеличение постимплантационных потерь, включая гибель плодов, и многочисленные внешние пороки развития и пороки развития внутренних органов при дозе 180 мг/кг	50 мг перорально[е] C_{max} = 0,62 мкг/мл[ж] $AUC_{(0–\infty)}$ = 4,9 мкг×ч/мл[ж]	NOAEL: крыса C_{max} = 1,6 (0,97/0,62) AUC = 2,2 (10,75/4,9) кролик C_{max} = 1,3 (0,82/0,62) AUC = 0,9 (4,18/4,9) LOAEL: крыса C_{max} = 7,9 (4,87/0,62)	

							AUC = 11,0 (53,75/4,9) кролик C_{max} = 3,5 (2,16/0,62) AUC = 2,9 (14,4/4,9)	

Примечания:

[а] Репортированы многочисленные исследования онтогенетической токсичности на крысах с различными расходящимися результатами на разных линиях [5,4,3,6]. Многие из этих ранних исследований не соответствуют современным требованиям к дизайну исследований. Хотя воспроизводимо индуцировать пороки развития не удается, эмбриолетальность, по-видимому, является распространенным эффектом при дозах ≥100 мг/кг [5].

[б] На основании [5 и 6], в качестве LOAEL была выбрана доза 50 мг/кг. На основании обзора [3] 10 мг/кг по-видимому, была самой высокой дозой, при которой отсутствовали признаки онтогенетической токсичности.

[В] Экстраполированное или фактическое значение после перорального введения талидомида в дозе 50 мг/кг, в течение 8 дней самкам крыс ([2], с. 86): C_{max} = 4,87 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 53,75 мкг×ч/мл. Также доступны ФК данные после однократной пероральной дозы, равной 30 мг/кг, самкам крыс Fischer ([2], с. 22, 91): C_{max} = 10,4 мкг/мл, $AUC_{(0–18ч)}$ = 63,99 мкг×ч/мл, а также после однократного перорального введения в дозе 100 мг/кг, самцам крыс Sprague Dawley ([2], с. 73): C_{max} = 21,60 мкг/мл, $AUC_{(0–48ч)}$ = 348,5 мкг×ч/мл.

[г] Фактическое значение после перорального введения талидомида в дозе 20 мг/кг, беременным новозеландским кроликам [1]. GD7: C_{max} = 1,77 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 13,4 мкг×ч/мл; GD19: C_{max} = 0,824 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 4,18 мкг×ч/мл.

[д] Фактическое значение после перорального введения талидомида в дозе 60 мг/кг, беременным новозеландским кроликам [1] GD7: C_{max} = 6,39 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 78,7 мкг×ч/мл; GD19: C_{max} = 2,16 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 14,4 мкг×ч/мл;

[е] Одобренные в настоящее время дозы составляют от 100 до 400 мг/сут. Для ФК сравнений использовали дозу 50 мг, поскольку это была самая низкая доза, применявшаяся для лечения бессонницы на начальном этапе разработки талидомида Кроме того, одна таблетка талидомида в дозе 50 мг во время чувствительного временно́го окна достаточна, для возникновения врожденных пороков развития в 50 % случаев беременности [8].

[ж] Фактическое значение однократного введения в дозе после 50 мг здоровым добровольцам [7]: C_{max} = 0,62 мкг/мл, AUC = 4,90 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] Christian MS, Laskin OL, Sharper V, Hoberman A, Stirling DI, Latriano L. Evaluation of the developmental toxicity of lenalidomide in rabbits. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007; 80:188-207.

[2] FDA, United States. Pharmtox review NDA 020785 (11 May 1998).

[3] Janer G, Slob W, Hakkert BC, Vermeire T, Piersma AH. A retrospective analysis of developmental toxicity studies in rat and rabbit: what is the benefit of the rabbit as an additional test species? Regul Toxicol Pharmacol. 2008; 50:206-17.

[4] Neubert R, Neubert D. Peculiarities and possible mode of actions of thalidomide. In: Kavlock RJ, Daston GP, editors. Handbook of experimental pharmacology 124: Drug toxicity in embryonic development II. New York: Springer-Verlag; 1997. P.41-119.
[5] Newman LM, Johnson EM, Staples RE. Assessment of the effectiveness of animal developmental toxicity testing for human safety. Reprod Toxicol. 1993; 7: 359-90.
[6] Schardein JL, Macina OT. Human developmental toxicants: aspects of toxicology and chemistry. Boca Raton: CRC Press; 2007. p. 127-141.
[7] Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD, Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. Clin Pharmacokinet. 2004; 43: 311-27.
[8] Vargesson N. Thalidomide embryopathy: an enigmatic challenge. ISRN Development Biol. 2013; 2013: Article ID 241016. http://dx.doi.org/10.1155/2013/241016.
Дополнительные источники данных
[9] Brock N, [Experimental contribution to the testing of teratogenic drug effects in the laboratory rat]. Naunyn-Schmiedebergs Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1964; 249:117-145 (Исследовали только дозу 500 мг/кг).
[10] EMA Assessment Report for Thalidomide Pharmion. EMEA/176582/2008, p. 13. (ФК показатели совпадают со значениями, приведенными в обзоре FDA: $AUC_{(0-\infty)}$ = 55,25 мкг×ч/мл при дозе 50 мг/кг на 8-й день).
[11] Eriksson T, Riesbeck K, Ostraat O, Ekberg H, Björkman S. Drug exposure and flow cytometry analyses in a thalidomide treatment schedule that prolongs rat cardiac graft survival. Transplant Proc. 1992; 24:2560-1. (Параметры ФК не опубликованы)
[12] FDA, United States. Pharmtox review NDA 021430 (23 Nov 2005). (Review for multiple myeloma, no new PK or teratology data from NDA 020785)
[13] FDA, United States. Pharmtox review NDA 204026 (08 Feb 2013). (Талидомид использовался в качестве положительного контроля в исследовании онтогенетической токсичности у кроликов в дозе 180 мг/кг).

Топирамат

CAS: 97240-79-4

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
100 мг/кг перорально GD6–15 [2]	400 мг/кг перорально GD6–15 [2] C_{max} = 168,6	электродактилия, гидронефроз	20 мг/кг перорально GD6–18 [2]	35 мг/кг перорально GD6–18 [2]	эмбриофетальная смертность при дозе ≥ 35 мг/кг	400 мг/сут, разделенная на две дозы	NOAEL: крыса C_{max} = 3,6 (49/13,5)	у крыс: хотя при дозе 20 мг/кг наблюдались снижение массы

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
C_{max} = 49 мкг/мл[а] AUC = 893 мкг×ч/мл[б]	мкг/мл[в] AUC = 3573 мкг×ч/мл[б]		C_{max} = 13 мкг/мл[г] AUC = 67 мкг×ч/мл[г]	C_{max} = 23 мкг/мл[г] AUC = 117 мкг×ч/мл[г]		C_{max} = 13,5 мкг/мл[д] AUC = 229 мкг×ч/мл[д]	AUC = 3,9 (893/229) кролик C_{max} = 1,0 (13/13,5) AUC = 0,3 (67/229) LOAEL: крыса C_{max} = 12,5 (169/13,5) AUC = 15,6 (3573/229) кролик C_{max} = 1,7 (23/13,5) AUC = 0,5 (117/229)	тела плодов и увеличение частоты структурных вариаций, предполагается, что NOAEL для MEFL составляет 100 мг/кг. У крыс: клинические признаки токсического воздействия на материнский организм наблюдались при дозах ≥ 400 мг/кг, а прирост массы тела самок снижался при дозах ≥ 100 мг/кг. У кроликов: токсическое воздействие на материнский организм (снижение прироста массы

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
								тела, клинические признаки токсичности и (или) смертность) наблюдалось при дозах ≥ 35 мг/кг

Примечания:

[а] Экстраполировано с репортированного значения после ведения топирамата в дозе 200 мг/кг в GD12–15 (4 дня) беременным самкам крыс Sprague Dawley ([2], с. 48): $C_{1,5ч}$ = 97,3 мкг/мл

[б] Экстраполировано с репортированного значения после введения топирамата в дозе30 мг/кг в течение 8 дней самкам крыс Sprague Dawley ([2], с. 12): C_{max} = 22,2 мкг/мл, AUC = 268,2 мкг×ч/мл.

[в] Фактическое значение после введения топирамата в дозе 400 мг/кг в GD12–15 (4 дня) беременным самкам крыс Sprague Dawley ([2], с. 48): $C_{1,5ч}$ = 168,6 мкг/мл.

[г] Экстраполировано с репортированного значения послевведения топирамата в дозе 60 мг/кг в течение 14 дней самкам новозеландских белых кроликов ([2], с. 13): C_{max} =39,1 мкг/мл, AUC = 201 мкг×ч/мл.

[д] Экстраполировано с репортированного значения после перорального введения топирамата в дозе 100 мг/кг 2 раза в день в течение 14 дней ([3]): C_{max} = 6,76 мкг/мл, $AUC_{(0–24ч)}$ = 57,2 мкг×ч/мл. Также доступны ФК-данные для ряда других доз и режимов введения, в том числе при применении в комбинации с другими лекарственными препаратами [1,3].

Источники данных

[1] Bialer M, Doose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. Clin Pharmacokinet. 2004; 43: 763-80.

[2] FDA, United States. Pharmtox Review NDA 020505 (24 Dec 1996a).

[3] FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 020505 (24 Dec 1996b), p. 39.

Триметадион

CAS: 127-48-0

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
60 мг/кг перорально GD6–15 [1] триметадион C_{max} = 58,9 мкг/мл[а] $AUC_{(0–\infty)}$ = 203 мкг×ч/мл[а] диметадион C_{max} = 97,7мкг/мл[б] $AUC_{(0–\infty)}$ = 4872 мкг×ч/мл[б]	240 мг/кг перорально GD6–18 [1] триметадион C_{max} = 235 мкг/мл[а] $AUC_{(0–\infty)}$ = 814 мкг×ч/мл[а] диметадион C_{max} = 391 мкг/мл[б] $AUC_{(0–\infty)}$ = 19,488 мкг×ч/мл[б]	240 мг/кг GD6–15 [2]: «негативное влияние на выживаемость плодов и размер помета» 250 мг/кг GD7–18 [5]: эмбриолетальность, пороки развития (преимущественно сердца, реже пищевода и почек)	данные у кроликов не найдены триметадион AUC = 10,78 мкг×ч/мл[в]	данные у кроликовне найдены	данные о кроликах не найдены	600 мг 4 р/сут (10 мг/кг, 4) (максимальная доза [6]) триметадион C_{max} = 42,75 мкг/мл[г] $AUC_{(0–\infty)}$ = 1000 мкг×ч/мл[г] диметадион C_{max} = 1251 мкг/мл[д] $AUC_{(0–\infty)}$ = 36,670 мкг×ч/мл[д]	триметадион NOAEL: крыса C_{max} = 1,4 (58,9/42,75) AUC = 0,2 (203/1000) кролик NOAEL не установлена LOAEL: крыса C_{max} = 5,5 (235/42,75) AUC = 0,8 (814/1000) кролик LOAEL не установлена диметадион NOAEL: крыса C_{max} = 0,1 (97,7/1251) AUC = 0,1 (4872/36670) LOAEL:	диметадион является единственным метаболитом, характеризуется значительно более высокой экспозицией, чем триметадион, и обладает подтвержденным тератогенным действием [2]. Таким образом, приведены также пределы для диметадиона.

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
							крыса C_{max} = 0,3 (391/1251) AUC = 0,5 (19488/36670)	

Примечания:

[а] Экстраполировано с репортированного значения после однократного введения триметадиона в дозе 100 мг/кг, самцам крыс Wistar [3]: C_{max} = 98,1 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 339 мкг×ч/мл.

[б] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения триметадиона в дозе 100 мг/кг, самцам крыс Wistar [3]: для диметадиона C_{max} = 162,8 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 8120 мкг×ч/мл.

[в] Фактическое значение после однократного перорального введения триметадиона в дозе 4 мг/кг, японским белым кроликам [4]: $AUC_{(0–\infty)}$ = 10,78 мкг×ч/мл, рассчитана по Cl = 0,371 л/(кг×ч).

[г] Экстраполирована с репортированного значения после пероральной однократной дозы триметадиона, равной 4 мг/кг [7]: C_{max} = 6,0 мг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 100,1 мкг×ч/мл. Для C_{max} был применен коэффициент накопления, равный 2,85, рассчитанный по уравнению: накопление $= \frac{1}{1-e^{-k\times\tau}}$, где k = 0,693/$t_{½}$ и $t_{½}$ = 9,6 часов, а τ = 6 часов (т. е. 1/ (1 – e–0,433) = 1/ (1 – 0,649) = 1/0,351 = 2,85).

[д] Экстраполирована с репортированного значения после однократного перорального введения триметадиона в дозе 4 мг/кг [7]: диметадион C_{max} = 12,83 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 3667 мкг×ч/мл. Для C_{max} был применен коэффициент 39, рассчитанный по уравнению: накопление $= \frac{1}{1-e^{-k\times\tau}}$, где k = 0,693/$t_{½}$ с $t_{½}$ = 160 часов и τ = 6 часов (то есть $1/(1 – e^{-0,026}) = 1/(1 – 0,974) = 1/0,026 = 39$).

Источники данных

[1] Buttar HS, Dupui I, Khera KS. Fetotoxicity of trimethadione and paramethadione in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1976; 37:126 [abstract]

[2] Buttar HS, Dupuis I, Khera KS. Dimethadione-induced fetotoxicity in rats. Toxicology. 1978; 9:155-64.

[3] Tanaka E, Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Takabatake E. Pharmacokinetic studies of trimethadione and its metabolite in rats with chemical-induced liver injury. J Pharmacobiodyn. 1981; 4:576-83.

[4] Tanaka E, Ishikawa A, Horie T. In vivo and in vitro trimethadione oxidation activity of the liver from various animal species including mouse, hamster, rat, rabbit, dog, monkey and human. Hum Exp Toxicol. 1999; 18:12-16.

[5] Vorhees CV. Fetal anticonvulsant syndrome in rats: dose- and period-response relationships of prenatal diphenylhydantoin, trimethadione and phenobarbital exposure on the structural and functional development of the offspring. J Pharmacol Exp Ther. 1983; 227:274-87.

[6] US label trimethadione.

Дополнительные источники данных

[7] Kobayashi S, Tanaka E, Oguchi K, Yoshida T, Kuroiwa Y, Yasuhara H. A method for estimation of hepatic drug-metabolizing capacity: determination of concentration of trimethadione and its metabolite in human serum. J Pharmacobiodyn. 1984 May; 7(5): 329-35. DOI: 10.1248/bpb1978.7.329. PMID: 6470930.

[8] Midha KK. Metabolism and disposition of trimethadione in pregnant rats. Epilepsia. 1979; 20: 417-23. (Единственными пригодными для использования данными являются значения концентрации через 6 часов после последнего введения в дозах 60 и 240 мг/кг с GD6-15: при дозе 60 мг/кг $C_{6ч}$ = 11,3 мкг/мл).

[9] Schardein JL, Schwetz BA, Kenel MF. Species sensitivities and prediction of teratogenic potential. Environ Health Perspect. 1985; 61: 55-67. (Крысы являются нечувствительным видом для выявления тератогенного действия триметадиона).

[10] Tanaka E, Yoshida T, Kuroiwa Y. Dose-independent pharmacokinetics of trimethadione and its metabolite in rats. J Pharm Sci. 1985; 74: 340-1. (ФК данные после однократного перорального введения триметадиона в дозе 4 мг/кг самцам крыс Wistar: для триметадиона C_{max} = 3,0 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 8,21 мкг×ч/мл; для диметадиона C_{max} = 10,2 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 465,8 мкг×ч/мл. Вместо этого использовались значения, превышающие 100 мг/кг [3]).

[11] Taylor JD, Bertcher EL. The determination and distribution of trimethadione (tridione) in animal tissues. J Pharmacol Exp Ther. 1952; 106: 277-85. (Концентрации в головном мозге кроликов после внутрибрюшинного введения в дозе 1000 мг/кг).

Вальпроевая кислота

CAS: 99-66-1 (вальпроат натрия: 1069-66-5)

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
65 мг/кг перорально GD6–15, крысы Sprague Dawley [5]	200 мг/кг перорально, крысы Sprague Dawley, D7–18 [7], GD8–17 [1,8]	гидронефроз, пороки сердечно-сосудистой системы	150 мг/кг перорально GD6–18 [4] C_{max} = 410 мкг/мл[б] AUC = 690 мкг×ч/мл[б]	350 мг/кг перорально GD6–18 [4] C_{max} = 957 мкг/мл[б] AUC = 1610 мкг×ч/мл[б]	резорбции; внешние аномалии (расщелина неба, пупочная грыжа, двусторонняя косолапость, экзэнцефалия, гипоплазия	60 мг/кг/сут перорально, разделенная на две дозы (30 мг/кг/доза) (максимальная утвержденная доза, [10,9])	NOAEL: крыса C_{max} = 0,4 (73,8/205) AUC = 0,06 (230/4180) кролик C_{max} = 2,0 (410/205)	

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
C_{max} = 73,8 мкг/мл[а] AUC = 230 мкг×ч/мл[а]	C_{max} = 227 мкг/мл[а] AUC = 707 мкг×ч/мл[а]				ушных раковин, гастрошизис, двусторонняя косолапость); пороки развития внутренних органов (дефекты межжелудочковой перегородки, деформация желудочка сердца, агенезия почек); пороки развития скелета (добавочные ребра, сращение ребер)	C_{max} = 205 мкг/мл[в] $AUC_{(0–\infty)}$ = 4180 мкг×ч/мл[г]	AUC = 0,2 (690/4180) LOAEL: крыса C_{max} = 1,1 (227/205) AUC = 0,2 (707/4180) кролик C_{max} = 4,7 (957/205) AUC = 0,4 (1610/4180)	

Примечание:

[а] Экстраполированно или фактическое значение после перорального введения вальпроевой кислоты в дозе 200 мг/кг, в GD17 беременным крысам Sprague Dawley [1]: C_{max} = 227 мкг/мл, AUC = 707 мкг×ч/мл. Также доступны ФК-данные, полученные в GD8: C_{max} = 341мкг/мл, AUC = 1019 мкг×ч/мл

[б] Экстраполировано с репортированного значения после однократного перорального введения вальпроевой кислоты в дозе 70 мг/кг, самцам новозеландских белых кроликов [2]: C_{max} = 191,3 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 322 мкг×ч/мл. Также доступны ФК данные у кроликов после перорального введения в дозах 50 мг/кг [11] и 20 мг/кг [15], а также после внутривенного введения в дозе 43 мг/кг [13]) и внутривенного введения в дозе 75 мг/кг [16].

[в] Эстраполировано с репортированного значения после перорального введения вальпроевой кислоты в дозе 1000 мг 2 раза в день в течение 5 дней [5]: C_{max} = 114 мкг/мл.

[г] Экстраполировано с репортированного значения после перорального введения вальпроевой кислоты в дозе 1000 мг, [5]: $AUC_{(0–\infty)}$ = 1161 мкг×ч/мл.

Источники данных

[1] Binkerd PE, Rowland JM, Nau H, Hendrickx AG. Evaluation of valproic acid (VPA) developmental toxicity and pharmacokinetics in Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol. 1988; 11:485-93.
[2] Bourin M, Guenzet J, Thomare P, Kergueris MF, Ortega A, Larousse C. Effects of administration route on valproate pharmacokinetics in the rabbit. Fundam Clin Pharmacol. 1991; 5:331-9.
[3] FDA, United States Approval Package, NDA 018081 (S-001, S-025) and 018082 (S-008) (1995), Part 2. p. 7-8, 10, 12, 28.
[4] FDA, United States Pharmtox reviews IND 011152 (March 1977), p. 31-32, 34.
[5]Nitsche V, Mascher H. The pharmacokinetics of valproic acid after oral and parenteral administration in healthy volunteers. Epilepsia. 1982; 23: 153-62
[6] Ong LL, Schardein JL, Petrere JA, Sakowski R, Jordan H, Humphrey RR, et al. Teratogenesis of calcium valproate in rats. Fundam Appl Toxicol. 198; 3: 121-6.
[7] Vorhees CV. Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. Teratology. 1987; 35(2): 195-202.
[8] US Depacon (valproate injection) label.
[9] US Depakene (valproate capsule) label.
[10] US Depakote (valproex tablets) label.

Дополнительные источники данных

[11] FDA, United States Pharmtox reviews IND 011152 (1977), p. 48. (После однократного перорального введения [^{14}C]-вальпроевой кислоты в дозе 50 мкг/кг кроликам: C_{max} = 86 мкг/мл).
[12] Katayama H, Mizukami K, Yasuda M, Hatae T. Effects of carnitine on valproic acid pharmacokinetics in rats. J Pharm Sci. 2016; 105: 3199-3204. (ФК данные у самцов крыс Wistar после перорального введения в дозе 32 мг/кг: C_{max} = 40.7 мкг/мл, AU $_{(0–\infty)}$ = 3458 мкг×мин/мл (57,6 мкг×ч/мл).
[13] Nakashima M, Takeuchi N, Hamada M, Matsuyama K, Ichikawa M, Goto S. In vivo microdialysis for pharmacokinetic investigations: a plasma protein binding study of valproate in rabbits. Biol Pharm Bull. 1994; 17: 1630-4. (ФК-данные после внутривенного введения вальпроевой кислоты в дозе 43 мг/кг самцам японских кроликов альбиносов под анестезией: C_0 = 157 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 308 мкг×ч/мл).
[14] Rha JH, Jang IJ, Lee KH, Chong WS, Shin SG, Lee N, Myung HJ. Pharmacokinetic comparison of two valproic acid formulations a plain and controlled release enteric-coated tablets. J Korean Med Sci. 1993 Aug; 8(4): 251-6.
[15] van Jaarsveld MF, Walubo A, du Plessis JB. Interaction between valproic acid and acyclovir after intravenous and oral administration in a rabbit model. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007; 101: 434-40. (ФК данные после однократного перорального введения вальпроевой кислоты в дозе 20 мг/кг новозеландским белым кроликам: C_{max} = 64,2 мкг/мл, $AUC_{(0–\infty)}$ = 227 мкг×ч/мл).
[16] Yokogawa K, Iwashita S, Kubota A, Sasaki Y, Ishizaki J, Kawahara M, Matsushita R, Kimura K, Ichimura F, Miyamoto K. Effect of meropenem on disposition kinetics of valproate and its metabolites in rabbits. Pharm Res. 2001; 18: 1320-6. (ФК данные после внутривенного введения дозы 75 мг/кг самцам кроликам-альбиносам: C_{max} = 238 мкг/мл, $AUC_{(0\text{-}6ч)}$ = 17,5 мг×мин/л (292 мкг×ч/мл).
[17] Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid, 1988. Clin Pharmacokinet. 1988; 15: 367-89.

ВИСМОДЕГИБ

CAS: 879085-55-9

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
NOAEL не установлена	10 мг/кг GD6–17 перорально [1] C_{max} = 7,22 мкг/мл[а] $AUC_{(0–24ч)}$ = 50,5 мкг×ч/мл[а]	пороки развития включали отсутствие и (или) сращение пальцев задних конечностей, незаращение промежности, множественные черепно-лицевые аномалии	данные у кроликов не найдены	данные у кроликов не найдены	данные у кроликов не найдены	150 мг перорально C_{max} = 13,0 мкг/мл[б] $AUC_{(0–24ч)}$ = 306 мкг×ч/мл[б]	NOAEL: крыса NOAEL не установлена кролик данные не найдены LOAEL: крыса C_{max} = 0,6 (7,22/13) AUC = 0,2 (50,5/306) кролик данные не найдены	Mr. = 421,3

Примечания:

[а] Зарегистрированное значение после перорального введения висмодегиба в дозе 10 мг/кгв течение 10 дней беременным самкам крыс Wistar [1]: C_{max} = 7,22 мкг/мл, $AUC_{(0-24\ ч)}$ = 50,5 мкг×ч/мл.

[б] Зарегистрированное значение после перорального введения висмодегиба в дозе 150 мг в течение 14 дней [2]: C_{max} = 30,9 мкМоль/л (13,0 мкг/мл), $AUC_{(0-24\ ч)}$ = 727 мкМоль×ч/л (306 мкг×ч/мл).

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review NDA 203388 (08 Sep 2011), p. 66-9.

[2] FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 203388 (13 Jan 2012), p. 48.

Референтные соединения отрицательного контроля

ЦЕТИРИЗИН

CAS: 83881-51-0

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
NOAEL (MEFL) 75 мг/кг перорально GD 6–15 [1,2] C_{max} = 45 мкг/мл[а] AUC = 301 мкг×ч/мл[б] данные о воздействии при более низких дозах 8 мг/кг перорально GD6–15 [1,2] C_{max} = 4,6 мкг/мл[а] AUC = 32 мкг×ч/мл[б]	225 мг/кг перорально GD6–15 [1] C_{max} = 128 мкг/мл[а] AUC = 1010 мкг×ч/мл[б]	225 мг/кг: пред- и постимплантационные потери на фоне токсического воздействия на материнский организм (смерть, клинические признаки)	NOAEL (MEFL) 135 мг/кг перорально GD6–18 [1,2] C_{max} = 137 мкг/мл[в] AUC = 642 мкг×ч/мл[в] данные о воздействии при более низких дозах 15 мг/кг перорально GD6–18 [1,2] C_{max} = 15 мкг/мл[в] AUC = 71 мкг×ч/мл[в]	не установлено	MEFL не наблюдались	10 мг максимальной рекомендуемой дозы для человека значения экспозиции после однократной дозы: C_{max} = 0,33 мкг/мл[г] $AUC_{(0–24ч)}$ = 3,0 мкг×ч/мл[г]	NOAEL: крыса (75 мг/кг/сут) C_{max} = 136 (45/0,33) AUC = 111 (334/3,02) Кролик (135 мг/кг/сут) C_{max} = 415 (137/0,33) AUC = 213 (642/3,02) LOAEL: крыса (225 мг/кг/сут) C_{max} = 388 (128/0,33) AUC = 334 (1010/3,02) кролик неприменимо	отсуствуют

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
25 мг/кг перорально GD6–15 [1,2] C_{max} = 12 мкг/мл[а] AUC = 41 мкг×ч/мл[б]			45 мг/кг перорально GD6–18 [1,2] C_{max} = 51 мкг/мл[в] AUC = 116 мкг×ч/мл[в]					

Примечания:

[а] Из репортированных значений C_{max}, полученных в 4-недельном исследовании токсичности при повторном (многократном) введении крысам в равновесном состоянии (на 23-й день) в дозах 25, 75 и 225 мг/кг/сут. Значение C_{max} для дозы 8 мг/кг/сут было получено путем линейной экстраполяции этих данных ([3], с. 4).

[б] Из репортированных значений AUC, полученных в 4-недельном исследовании токсичности при повторном (многократном) введении крысам в равновесном состоянии (на 23-й день) в дозах 25 мг/кг/сут и 225 мг/кг/сут. Значение AUC для доз 8 и 75 мг/кг/сут были получены путем линейной экстраполяции этих данных ([3], с. 4).

[в] Из репортированных значений C_{max} и AUC полученных у беременных крольчих, которым лекарственное средство вводили с GD6 по GD18, в равновесном состоянии (в GD18) в дозах 25, 45 и 90 мг/кг/сут. Значения C_{max} и AUC для доз 15 и 135 мг/кг/сут были получены путем линейной экстраполяции из этих данных ([3], с. 5).

[г] Однократное введение цетиризина в дозе10 мг с водой [4].

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (11 Apr 1989) part 01, pages 10-11 (rat and rabbit EFD overview).
[2] FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (11 Apr 1989) part 02, pages 10-30 (rat and rabbit EFD summary).
[3] FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (18 Oct 1993), pages 4 (rat PK data) and 5 (rabbit PK data).
[4] FDA, United States. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review 021621/S-000 (31 Oct 2003) (Clinical AUC, single dose pg 11)
[5] US Label Zyrtec.
[6] EU SmPC Zyrtec.

Саксаглиптин

CAS: 361442-04-8

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
NOAEL (MEFL) 900 мг/кг перорально GD6–15 [1,2,3] Саксаглиптин C_{max} = 249 мкг/мл[а] AUC_{0-24} = 647 мкг×ч/мл[а] BMS-510849 C_{max} = 21,1 мкг/мл[б] AUC_{0-24} = 144 мкг×ч/мл[а] данные о воздействии при более низких дозах 64 мг/кг перорально GD6–15 саксаглиптин	не установлено	MEFL не наблюдались	NOAEL (MEFL) 200 мг/кг перорально GD7–19 [1,2] Саксаглиптин C_{max} = 43 мкг/мл[в] AUC_{0-24} = 111 мкг×ч/мл[а] BMS-510849 C_{max} = 125 мкг/мл[в] AUC_{0-24} = 434 мкг×ч/мл[а] данные о воздействии при более низких дозах 8 мг/кг перорально GD7–19 саксаглиптин	не установлено	MEFL не наблюдались	5 мг максимальной рекомендуемой дозы для человека значения экспозиции после однократной дозы: саксаглиптин C_{max} = 0,024 мкг/мл[г] $AUC_{(0–24ч)}$ = 0,078 мкг×ч/мл[г] BMS-510849 C_{max} = 0,047 мкг/мл[г] $AUC_{(0–24ч)}$: 0,214 мкг×ч/мл[г]	NOAEL: крыса (900 мг/кг/сут) Саксаглиптин C_{max}: 10,375 (249/0,024) AUC: 8,294 (647/0,078) BMS-510849 C_{max}: 449 (21,1/0,047) AUC: 673 (144/0,214) Кролик (200 мг/кг/сут) Саксаглиптин C_{max}: 1,792 (43/0,024) AUC: 1,423 (111/0,078) BMS-510849 C_{max}: 2,659 (125/0,047)	BMS-510849 является основным активным метаболитом саксаглиптина. [5,6]

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
C_{max} = 17,7 мкг/мл[а] AUC_{0-24} = 23,6 мкг×ч/мл[а] BMS-510849 C_{max} = 1,5 мкг/мл[б] AUC_{0-24} = 6,3 мкг×ч/мл[а] 240 мг/кг перорально GD6–15 Саксаглиптин C_{max} = 66,3 мкг/мл[а] AUC_{0-24} = 121 мкг×ч/мл[а] BMS-510849 C_{max} = 5,6 мкг/мл[б] AUC_{0-24} = 28,9 мкг×ч/мл[а]			C_{max} = 2 мкг/мл[в] AUC_{0-24} = 2,5 мкг×ч/мл[а] BMS-510849 C_{max} = 5 мкг/мл[в] AUC_{0-24} = 7,4 мкг×ч/мл[а] 40 мг/кг перорально GD7–19 Саксаглиптин C_{max} = 9 мкг/мл[в] AUC_{0-24} = 12,3 мкг×ч/мл[а] BMS-510849 C_{max} = 25 мкг/мл[в] AUC_{0-24} = 47,9 мкг×ч/мл[а]				AUC: 2,028 (434/0,214) LOAEL: крыса неприменимо кролик	

Примечания:

[а] Из сообщенных значений AUC, полученных у беременных крыс (GD15) и беременных крольчих (GD19) в равновесном состоянии при введении саксаглиптина в дозах 64, 240 и 900 мг/кг/сут крысам и 8, 40 и 200 мг/кг/сут крольчихам [1].

[б] Из сообщенных значений C_{max}, полученных в 4-недельном исследовании токсичности при многократном введении самкам крыс в равновесном состоянии (на 28-й день) при дозах 150, 300 и 225 мг/кг/сут, которым соответствовали значения 50, 78 и 139 мкг/мл для саксаглиптина и 4,6, 7,9 и 11 мкг/мл для активного метаболита. Значения C_{max} для саксаглиптина были получены путем линейной экстраполяции этих данных [3].

[в] Из сообщенных значений C_{max}, полученных в исследовании EFD на кроликах в равновесном состоянии (GD19) при при введении саксаглиптина в дозе 40 мг/кг/сут (C_{max} = 8,5 мкг/мл). Значения C_{max} саксаглиптина получены путем линейной экстраполяции этих данных.

[г] Однократное введение 5 мг саксаглиптина ([5], с. 12).

Источники данных

[1] FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 02, page 84 (rat and rabbit AUC data Saxagliptin and active metabolite)

[2] FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 03, pages 57-59 (rat and rabbit EFD studies).

[3] FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 04, page 56 (rat Cmax data Saxagliptin and active metabolite)

[4] FDA, United States. Pharmacology Review 200678Orig1s000 (10 January 2010) for Saxagliptin + metformin, page 44 table 30 (rabbit C_{max} data Saxagliptin and active metabolite)

[5] US Label Onglyza.

[6] EU EPAR Onglyza.

ВИЛДАГЛИПТИН

CAS: 274901-16-5

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
NOAEL (MEFL) 750 мг/кг перорально GD6–17 [1]	не установлено	MEFL не наблюдались	NOAEL (MEFL) 150 мг/кг перорально GD7–20 [1]	не установлено	MEFL не наблюдались	50 мг 2 р/сут максимальной рекомендуемой дозы для человека (100 мг/сут)	NOAEL: крыса (750 мг/кг/сут) AUC = 117 (241/2,06) кролик (150 мг/кг/сут)	

NOAEL для крыс доза C_{max} AUC	LOAEL для крыс доза C_{max} AUC	Результаты для крыс	NOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	LOAEL для кроликов доза C_{max} AUC	Результаты для кроликов	Человек доза C_{max} AUC	Пределы (NOAEL/человек) (LOAEL/человек)	Примечания
AUC_{0-24} = 241 мкг×ч/мл[а] данные о воздействии при более низких дозах 75 мг/кг перорально GD6–17 AUC_{0-24} = 23 мкг×ч/мл[а] 225 мг/кг перорально GD6–17 AUC_{0-24} = 68 мкг×ч/мл[а]			AUC_{0-24} = 80 мкг×ч/мл[а] данные о воздействии при более низких дозах 15 мг/кг перорально GD7–20 AUC_{0-24} = 6 мкг×ч/мл[а] 50 мг/кг перорально GD7–20 AUC_{0-24} = 19 мкг×ч/мл[а]			значения экспозиции после введения 50 мг 2 раза в сутки: $AUC_{(0–24ч)}$: 2,06 мкг×ч/мл[б]	AUC = 39 (80/2,06) LOAEL: неприменимо	

Примечания:

[а] Рассчитано на основе соотношений экспозиций животных к экспозиции у человека при максимальной рекомендованной дозе для человека (2,06 мкг×ч/мл при дозе 50 мг два раза в день) с использованием данных AUC, предоставленных в исследованиях EFD на крысах и кроликах ([1], с.19)

[б] Данные об экспозиции у человека при дозе 50 мг два раза в день ([1], с.14).

Источники данных

[1] TGA, Australia. Australian Public Assessment Report for Vildagliptin (April 2010) pages 19 (EFD studies), 14, 24 (exposure data) and 72 (pregnancy).

[2] EU EPAR Galvus

[3] EU SmPC. Galvus

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2
к Стандартным подходам к выявлению репродуктивной и онтогенетической токсичности лекарственных средств для медицинского применения

В следующих таблицах представлены средние значения продолжительности стадий репродуктивного цикла для каждого вида животных, полученные на основе обобщения различных научных медицинских и биологических источников. Стоит отметить расхождения данных между разными источниками, что вероятнее всего обусловлено следующими факторами:

а) генетическими особенностями популяции (внутривидовые и межпопуляционные различия);

б) условиями содержания (температура, влажность, фотопериод; площадь пола клеток/вольеров);

в) типом кормления (состав рациона, баланс макро- и микроэлементов);

г) методическими особенностями исследований, в том числе:

разными подходами к определению начальной точки отсчета стадий (момент спаривания, подтверждение оплодотворения или первые морфологические изменения);

техническими нюансами измерений (например, использование гормональных маркеров или внешних физиологических признаков).

Таким образом, для составления сводных таблицы были использованы наиболее часто встречающиеся данные. При практическом использовании рекомендуется учитывать возможные отклонения в зависимости от конкретных условий эксперимента.

Таблица 1

Продолжительность стадий репродуктивного цикла для грызунов

Стадия репродуктивного цикла	Ориентировочное количество дней стадии/дни стадии				
	мышь	песчанка	хомяк	крыса	морская свинка
Физиологическая зрелость	70	84	94	126	150
Продолжительность эстрального цикла	4	5	4	4	18
A (от спаривания до зачатия)	1/70 – 75	1/84 – 90	1/94 – 99	1/126 – 131	1/150 – 169
B (от зачатия до имплантации)	5/76 – 80	6/91 – 96	3/100 – 102	6/132 – 137	5/170 – 174
C (от имплантации до закрытия твердого неба)	10/81 – 90	13/97 – 109	7/103 – 109	8/138 – 145	22/175 – 196
D (от закрытия твердого неба до конца беременности)	6/91 – 95	5/110 – 114	7/110 – 116	6/146 – 151	36/197 – 232
E (от рождения до отлучения от груди)	21/96 – 116	30/115 – 144	21/117 – 137	21/152 – 172	30/233 – 262
F (от отлучения от груди до половой зрелости)	14/117 – 130	26/145 – 170	14/138 – 151	28/173 – 200	33/263 – 295

Продолжительность стадий репродуктивного цикла для негрызунов

Стадия репродуктивного цикла	Ориентировочное количество дней стадии/дни стадии						
	кролик	карликовая свинья	хорек	кошка	собака	игрунка	макака
Физиологическая зрелость	160	250	315	410	532	550	1460
Продолжительность эстрального цикла	7[а]	21	19[б]	21[в]	283[г]	28[д]	32
A (от спаривания до зачатия)	1/160 – 168	1/250 – 272	2/315 – 336	1/410 – 432	3/532 – 818	1/550 – 579	1/1460 – 1493

B (от зачатия до имплантации)	4/169 – 172	8/273 – 280	13/337 – 349	8/433 – 440	19/819 – 837	12/580 – 591	9/1494 – 1502
C (от имплантации до закрытия твердого неба)	6/173 – 178	18/281 – 298	12/350 – 361	12/441 – 452	15/838 – 852	25/592 – 616	35/1503 – 1537
D (от закрытия твердого неба до конца беременности)	19/179 – 197	87/299 – 385	18/362 – 379	43/453 – 495	55/853 – 907	121/617 – 737	135/1538 – 1672
E (от рождения до отлучения от груди)	30/198 – 227	45/386 – 430	40/380 – 419	37/496 – 532	45/908 – 952	90/738 – 827	120/1673 – 1792
F (от завершения вскармливания до половой зрелости)	90/228 – 317	135/431 – 565	140/420 – 559	103/533-635	105/953 – 1057	450/828 – 1277	1155/1793 – 2947

Примечания:

[а] У кроликов нет эстрального цикла. Период, когда самка готова к спариванию, называют половой охотой.

[б] Если самку не вязать, течка может длиться до 180 дней. Овуляция происходит только после спаривания. Сезонность размножения.

[в] Анэструс может длиться от 3 недель до нескольких месяцев. Индуцированная овуляция.

[г] У собак есть четкий эстральный цикл с продолжительным периодом анэструса.

[д] В колониях игрунок обычно размножается только доминантная самка. Подчиненные самки часто имеют подавленную овуляцию.

Источники данных

[1] Butler H. An atlas for staging mammalian and chick embryos. – Crc Press, 2018.

[2] Batchelder M., Keller L. S., Sauer M. B., L. West W. (2012). Gerbils. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents, 1131-1155. DOI:10.1016/b978-0-12-380920-9.00052-3.

[3] Sharma, Chaitra & Venkatappa, Vani & Jayamma, Y & Inamdar Doddamani, Laxmi. (2020). Journal of Science Estrous Cycle in Rodents: Phases, Characteristics and Neuroendocrine regulation Estrous Cycle in Rodents: Phases, Characteristics and Neuroendocrine regulation. Journal of Science. 51. 40-53.

[4] Chen X, Jin R, Yang A, Li J, Song Y, Zhao B, Chen Y, Wu X. Behavioral and Physiological Differences in Female Rabbits at Different Stages of the Estrous Cycle. Animals (Basel). 2023 Nov 3; 13(21): 3414. DOI: 10.3390/ani13213414. PMID: 37958169; PMCID: PMC10648029.

[5] Soede, N.M. & Langendijk, Pieter & Kemp, Bas. (2011). Reproductive cycles in pigs. Animal reproduction science. 124. 251-8. 10.1016/j.anireprosci.2011.02.025.

[6] Takahashi H. Female reproductive parameters and fruit availability: factors determining onset of estrus in Japanese macaques. Am J Primatol. 2002 Jul;57(3): 141-53. DOI: 10.1002/ajp.10041. PMID: 12111680.

RR. Frequency of Different Estrous Stages in Purpose-bred Beagles: A Retrospective Study. Toxicologic Pathology. 2008; 36(7):944-949. DOI:10.1177/0192623308326150.

[7] Chandra SA, Adler игрунок обычно размножается только доминантная самка. Подчиненные самки часто имеют подавленную овуляцию.
[8] Luetjens CM, Wesselmann R, Kuhlmann M. GnRH-antagonist mediated down-regulation of the estrous cycle in marmosets. J Med Primatol. 2006 Dec; 35(6): 361-8. DOI: 10.1111/j.1600-0684.2006.00165.x. PMID: 17214664.
[9] Jukić, M. & Žura Žaja, Ivona & Grizelj, Juraj & Samardžija, Marko & Đuričić, Dražen & Vince, Silvijo. (2017). Management of the sexual cycle and treatment of sexual cycle disorders in female ferrets (Mustela putorius furo). Veterinarska Stanica. 48. 203-213.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

к Руководству по проведению
клинических исследований с
участием беременных
и кормящих женщин

У К А З А Н И Я
по выбору дополнительных клинических точек (исходов), которые следует учитывать в клинических исследованиях с участием беременных женщин

В дополнение к требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79, при планировании и проведении клинических исследований с участием беременных и кормящих женщин следует предусматривать сбор данных по следующим параметрам исходов с учетом заболевания или состояния, для лечения которого назначается исследуемый лекарственный препарат, фармакологических свойств исследуемого лекарственного препарата, продолжительности применения и терапевтического контекста.

Дополнительные клинические точки (исходы), характеризующие состояние матери и плода

К стандартным исходам, характеризующим состояние матери и плода относятся следующие показатели:

исход беременности, включая сроки и обстоятельства прерывания беременности (особенно если это связано с пороками развития);

характеристики и гестационный возраст при рождении (например, кесарево сечение или преждевременные роды), а также показатели новорожденного при рождении (например, масса тела).

В дополнение к этим стандартным исходам при необходимости следует учитывать следующие показатели:

выявление пороков развития внутриутробно (например, с помощью ультразвукового исследования сердца плода);

обследования в период беременности и перед родами, включая осложнения беременности (например, хориоамнионит или внутриутробная задержка развития плода);

заболевания матери, влияющие на здоровье плода (например, гестационный диабет, обострения заболеваний или оппортунистические инфекции);

акушерский анамнез (например, выкидыши в сочетании с наличием в анамнезе преэклампсии или эклампсии, послеродового кровотечения, кесарева сечения или аллергии на определенные лекарственные препараты);

характеристика родов, включая осложнения родовой деятельности (например, преждевременное излитие околоплодных вод, способ родоразрешения, мертворождение или асфиксия);

патология плаценты или существенные аномалии плаценты;

критерии оценки, специфичные для многоплодной беременности, включая хорионичность, зиготность, потерю одного или нескольких плодов при многоплодной беременности более высокого порядка, а также такие состояния, как синдром фето-фетальной трансфузии;

другие важные факторы, например, использование фолиевой кислоты, факторы, связанные со здоровьем отца, доступность и качество

дородового ухода, а также использование вспомогательных репродуктивных технологий (включая донорские гаметы или эмбрионы).

Дополнительные клинические точки (исходы), характеризующие состояние здоровья новорожденных

К показателям состояния здоровья новорожденного относятся следующие показатели:

пол новорожденного;

гестационный возраст при рождении;

масса тела новорожденного при рождении (например, малая масса тела для гестационного возраста);

пороки развития или другие функциональные или морфологические аномалии, проявляющиеся при рождении или сразу после него.

К дополнительным послеродовым исходам, характеризующим состояние здоровья новорожденных, которые следует учитывать при необходимости, относятся:

обследование сердечно-сосудистой и дыхательной систем, включая проведение необходимой дополнительной оксигенотерапии или реанимационных мероприятий;

оценка развития и функционального состояния (например, по шкале Апгар или неврологическая оценка (мышечный тонус, спонтанная активность).

Дополнительные клинические точки (исходы), характеризующие состояние здоровья новорожденных и при последующее состояние здоровья младенцев

К важным неонатальным исходам, которые следует учитывать в течение первых 28 дней после рождения, относятся:

оценка темпов набора массы тела и роста;

оценка развития (включая неврологические аспекты);

показатели кормления, включая грудное вскармливание и (или) использование молочной смеси, возникновение трудностей при кормлении и желудочно-кишечную непереносимость;

пороки развития, диагностированные в неонатальном периоде;

состояние основных систем органов (например, функция почек или печени);

послеродовые инфекции или другие проблемы со здоровьем, возникающие в неонатальном периоде, включая госпитализацию.

Показатели последующего наблюдения за младенцем будут различаться в зависимости от заболевания матери, типа исследуемого лекарственного препарата и степени его воздействия во время беременности. Следует учитывать, что некоторые задержки или нарушения неврологического и физического развития могут проявиться лишь в более позднем возрасте.