

Требования к доклиническим испытаниям на токсичность, необходимые до проведения первых исследований с участием людей

Введение

До введения вещества-кандидата людям в рамках клинических испытаний 1 фазы (первых испытаний с участием людей) проводится множество скрупулезных доклинических испытаний этого вещества на безопасность и результативность.

Международная конференция по гармонизации (International Conference on Harmonisation, ICH) выдвигает требования, которым программа доклинических испытаний должна соответствовать до первого введения вещества-кандидата людям.¹ В Модуле 3 Международной конференции по гармонизации («Доклиническое тестирование») предусматривается проведения следующих исследований:

- фармакологических исследований,
- общих исследований на токсичность
- токсикокинетических и доклинических фармакокинетических исследований, **а также**
- исследований токсичности при многократном введении.

Ряд дальнейших доклинических исследований проводится по каждому отдельному случаю в соответствии с конкретными условиями, в том числе, например,

- оценка канцерогенного потенциала,
- фототоксичность, иммунотоксичность, токсичность для

- молодого организма животного и т.п.,
- продукты, полученные посредством биотехнологий (инструкция, опубликованная в тезисах S6² Международной конференции по гармонизации (ICH),
- смертельно опасные или серьезные заболевания, такие как резистентная ВИЧ-инфекция или заболевания, связанные с наследственным дефицитом фермента, для которых в настоящий момент не существует эффективного лечения,
- медицинские препараты с использованием инновационных терапевтических модальностей (например, малой интерферирующей РНК или вспомогательных веществ в составе вакцин).

Если определять задачи программы доклинических испытаний на оценку безопасности более конкретно, то они включают определение характеристик токсических эффектов, определение органов-мишеней, выяснение зависимости от дозы, отношения между токсичностью и воздействием и потенциальную обратимость.

В нижеприведенной таблице приводится стандартная доклиническая программа, которую строго необходимо выполнить до начала клинической программы.

Стандартная программа доклинических исследований, необходимых до начала проведения первых клинических испытаний с участием людей В этой фазе испытаний обычно не требуется исследований с однократной дозой, данных о летальных исходах и репродуктивных исследований. Адаптированная версия таблицы. Источник: ICH (2009) M3(R2).

Вид исследования	Цель исследования
Основные исследования на фармакологическую безопасность	Оценка воздействия на функционирование дыхательной, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Вид исследования	Цель исследования
Первичные фармакодинамические исследования	<i>Исследования в реальных и/или лабораторных условиях, оценка воздействия и (или) эффективности вещества-кандидата на мишень.</i>
Фармакокинетические и токсикологические исследования	Данные, полученные в ходе лабораторных исследований связующих функций белков в обмене веществ и крови в организме животных и людей. Системная информация о воздействии препаратов, полученная в ходе токсикологических исследований.
Исследования острой токсичности	Исследование токсичности единой дозы у двух видов млекопитающих, однако его можно провести в ходе исследований, которые определяют максимальную переносимую дозу у видов, которые используются в испытаниях на токсичность.
Исследования на токсичность при многократном введении	Различаются по продолжительности в зависимости от длительности периода проведения, терапевтических показаний и масштаба предполагаемой клинической программы. Минимальная длительность – две недели, с использованием двух видов животных, при этом один из них – не грызуны.
Другие исследования, представляющие интерес	Например, исследование фототоксичности (реакции кожи на воздействие света).

Дизайн исследований токсичности с многократными дозами с использованием животных предусматривает схожие или более длительные периоды воздействия по сравнению с планируемым периодом проведения клинического испытания с участием людей. Как указано в таблице, исследований на токсичность с

многократными дозами на двух видах животных (один из которых – не грызуны) в течение не менее чем двухнедельного периода в целом достаточно для проведения любого клинического испытания длительностью до двух недель. Для организации более длительных клинических испытаний необходимо подтверждение в виде испытаний на токсичность с многократными дозами с не меньшим периодом проведения. Обычно для лечения в ходе клинических испытаний, которое длится более полугода, необходимо проведение исследований на грызунах в течение шести месяцев, а на других видах животных – на протяжении девяти месяцев.

Рекомендованная продолжительность исследований токсичности с многократным введением препарата, предназначенных для поддержки проведения клинических испытаний. Адаптированная версия таблицы. Источник: ICH (2009) M3(R2).

Максимальная продолжительность клинических испытаний	Рекомендованная минимальная продолжительность исследований токсичности с многократным введением препарата, предназначенных для поддержки проведения клинических испытаний.	
	Грызуны	Другие (не грызуны)
До 2 недель	2 недели ^a	2 недели ^a
От 2 недель до 6 месяцев	Как в клинических испытаниях ^b	Как в клинических испытаниях ^b
Более 6 месяцев	6 месяцев ^{b,c}	9 месяцев ^{b,c,d}

Максимальная продолжительность клинических испытаний	Рекомендованная минимальная продолжительность исследований токсичности с многократным введением препарата, предназначенных для поддержки проведения клинических испытаний.
---	---

^a В США в качестве альтернативы двухнедельным исследованиям в поддержку исследований с однократной дозой с участием людей предлагаются более длительные исследования на токсичность с однократной дозой.^b В некоторых случаях клинические испытания, которые длятся более 3 месяцев, можно проводить при условии наличия данных исследований на грызунах и на других видах животных, которые длились не менее 3 месяцев. В отношении каждого конкретного случая такое продление может быть аргументировано данными о хронических случаях, прижизненных или посмертных наблюдений^c Известны случаи, когда основная группа является педиатрической, а при проведении исследований на животных обнаружены осложнения в развитии. В указанных случаях может быть показано долгосрочное тестирование на молодых животных.^d В ЕС приемлемыми считаются исследования, проводившиеся на протяжении шести месяцев не на грызунах. Однако в случаях, когда исследования с большей длительностью уже проводились, организовывать дополнительное шестимесячное исследование считается нецелесообразным.

Рекомендации относительно продолжительности исследований на токсичность с многократными дозами для включения в заявку на получение регистрационного свидетельства приведены в нижеследующей таблице.

Рекомендованная продолжительность исследований токсичности с многократным введением препарата для поддержки сбыта.

Адаптированная версия таблицы. Источник: ICH (2009) M3(R2).

Продолжительность указанного лечения	Грызуны	Другие (не грызуны)
До 2 недель	1 месяц	1 месяц

Продолжительность указанного лечения	Грызуны	Другие (не грызуны)
От 2 недель до 1 месяца	3 месяца	3 месяца
От 1 месяца до 3 месяцев	6 месяцев	6 месяцев
Более 3 месяцев	6 месяцев ^a	9 месяцев ^{a,b}

^a Известны случаи, когда основная группа является педиатрической, а при проведении исследований на животных обнаружены осложнения в развитии. В указанных случаях может быть показано долгосрочное тестирование на молодых животных.^b

В ЕС приемлемыми считаются исследования, проводившиеся на протяжении шести месяцев не на грызунах. Однако в случаях, когда исследования с большей длительностью уже проводились, организовывать дополнительное шестимесячное исследование считается нецелесообразным.

Справочная литература

1. International Conference on Harmonisation (2009). *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals M3(R2). Step 5* Geneva: ICH. Retrieved 11 July, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf
2. International Conference on Harmonisation (2011). *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). Step 4 version*. Geneva: ICH. Retrieved 27.7.2015, from: https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf

Приложения

- Презентация: Доклинические исследования

Size: 440,406 bytes, Format: .pptx

Презентация доклинического исследования лекарственных препаратов. В этой презентации описываются цели доклинического исследования, сопутствующие виды деятельности (в том числе производство необходимого активного вещества), виды доклинических исследований, особенности моделей заболеваний на животных, сроки, продолжительность и результаты доклинических исследований, которые могут стать причиной прекращения разработки исследуемого вещества.