

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державний експертний центр

**ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ БЕЗПЕКИ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ – 2011

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державний експертний центр

Схвалено на засіданні  
науково-експертної ради  
ДП "ДЕЦ МОЗ України"

(протокол № \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2011 р.)

**ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ БЕЗПЕКИ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Київ – 2011

**Укладачі:**

Тишкін Сергій Михайлович, доктор біологічних наук

Бондаренко Лариса Борисівна, доктор біологічних наук

Коваленко Валентина Миколаївна, доктор біологічних наук, професор

**Рецензенти:**

Громов Леонід Олександрович, доктор медичних наук, професор

Мохорт Микола Антонович, доктор медичних наук, професор

## ЗМІСТ

	<b>Список скорочень</b>	6
<b>1</b>	<b>ВСТУП</b>	7
1.1	Мета	7
1.2	Обґрунтування	7
1.3	Сфера дії	7
1.4	Загальні принципи	8
1.5	Визначення фармакології безпеки	8
<b>2</b>	<b>Доклінічне вивчення фармакології безпеки</b>	9
2.1	Мета досліджень	9
2.2	Загальні підходи щодо вибору дизайну досліджень фармакології безпеки	9
2.3	Тест-системи	10
2.3.1	Загальний розгляд тест-систем	10
2.3.2	Дослідження <i>in vivo</i> та <i>in vitro</i>	11
2.3.3	План експерименту	11
2.3.3.1	Розмір вибіркової групи і використання контролю	11
2.3.3.2	Шлях введення	12
2.4	Рівні доз або концентрації речовини тест-зразка	12
2.4.1.	Дослідження <i>in vivo</i>	12
2.4.2	Дослідження <i>in vitro</i>	13
2.5	Тривалість досліджень	13
2.6	Дослідження метаболітів, ізомерів та кінцевих продуктів	13
2.7	Основний комплекс досліджень з фармакології безпеки	14
2.7.1	Центральна нервова система	15
2.7.2	Серцево-судинна система	15
2.7.3	Дихальна система	15
2.8	Поглиблені і додаткові дослідження з фармакології безпеки	15
2.8.1	Поглиблене вивчення в межах основного комплексу досліджень з фармакології безпеки	16

	5
2.8.1.1 Центральна нервова система	16
2.8.1.2 Серцево-судинна система	16
2.8.1.3 Дихальна система	17
2.8.2 Додаткові дослідження фармакології безпеки	17
2.8.2.1 Нирки/сечовидільна система	17
2.8.2.2 Вегетативна нервова система	17
2.8.2.3 Кишково-шлункова система	17
2.8.2.4 Інші системи органів	18
2.9 Умови, за яких дослідження не є обов'язковим	18
2.10 Терміни проведення досліджень з фармакології безпеки стосовно клінічних випробувань	19
2.10.1 Дослідження, що передують першому введенню препарату людині	19
2.10.2 Дослідження в ході клінічних випробувань	19
2.10.3 Дослідження, що передують реєстрації лікарського засобу	19
2.11 Належна лабораторна практика (GLP)	20
<b>4 ЛІТЕРАТУРА</b>	<b>22</b>

## Список скорочень

GLP – Належна лабораторна практика (Good Laboratory Practice)

ICH – Міжнародна конференція по гармонізації технічних вимог реєстрації лікарських засобів для застосування людиною (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

ЕКГ - електрокардіограма

## **1 ВСТУП**

### **1.1 Мета**

Дані Методичні рекомендації розроблені для забезпечення захисту учасників клінічного випробування і пацієнтів від потенційних небажаних ефектів лікарських засобів, а також з метою запобігання надлишковому використанню тварин та інших ресурсів. Методичні рекомендації відповідають настанові ICH S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (CPMP/ICH/539/00) від 2001 року і включають визначення, загальні принципи і рекомендації з досліджень фармакології безпеки.

### **1.2 Обґрунтування**

На протязі багатьох років у всьому світі дослідження фармакології проводились як частина доклінічної оцінки лікарського засобу, що призначається для використання людиною. Однак не існувало загальноприйнятих міжнародних визначень, мети і рекомендацій щодо дизайну та проведення досліджень фармакології безпеки.

Термін «дослідження фармакології безпеки» вперше з'явився у документах ICH «Терміни проведення неклінічних досліджень безпеки для проведення клінічних випробувань лікарських засобів на людях (M3)» і «Доклінічна оцінка безпеки біотехнологічних лікарських засобів (S6)» як такий, що характеризує дослідження, які повинні проводитись на підтримку проведення терапії на людях (1, 2).

### **1.3 Сфера дії**

Дані Методичні рекомендації, в основному, стосуються нових хімічних сполук і біотехнологічних препаратів, призначених для використання людиною. Вони можуть бути застосовані до вже зареєстрованих лікарських засобів, якщо виникає така необхідність (наприклад, при виявленні

небажаних ефектів, застосування у пацієнтів нової популяції або нового шляху введення, які не були визначені раніше).

#### **1.4 Загальні принципи**

При виборі і проведенні досліджень фармакології безпеки важливо вибрати раціональний підхід. Специфічні дослідження, які повинні проводитись, та їх дизайн можуть варіювати в залежності від індивідуальних властивостей та призначеного застосування лікарського засобу. Слід застосовувати науково обґрунтовані методи, при цьому надається перевага міжнародним загально визнаним методам. Окрім того, прийнятним є використання нових технологій і методологій у відповідності до сучасних наукових принципів.

Деякі кінцеві точки фармакології безпеки можуть бути включені у дизайн токсикологічних, кінетичних, клінічних досліджень, тоді як в інших випадках ці завдання повинні оцінюватись у спеціальних дослідженнях фармакології безпеки. Хоча побічні ефекти діючої речовини можуть бути виявлені при експозиціях, що виходять за межі терапевтичного діапазону у відповідно спланованих дослідженнях фармакології безпеки, вони можуть не виявлятися у традиційних токсикологічних дослідженнях на тваринах, що спрямовані на визначення токсичності.

#### **1.5 Визначення фармакології безпеки**

Фармакологічні дослідження можуть бути поділені на три категорії: первинна фармакодинаміка, вторинна фармакодинаміка і дослідження фармакології безпеки. У межах цього документу, дослідження фармакології безпеки визначені як такі, що проводяться з метою визначення потенційного неочікуваного фармакодинамічного впливу препарату на фізіологічні функції в залежності від експозиції у діапазоні терапевтичних доз та вище.

У деяких випадках інформація про первинні та вторинні фармакодинамічні властивості препарату може включати оцінку безпеки



потенційних побічних ефектів у людини і повинна розглядатися спільно з результатами досліджень фармакології безпеки.

## **2 Доклінічне вивчення фармакології безпеки**

### **2.1 Мета досліджень**

Метою досліджень фармакології безпеки є: 1) визначити небажані фармакодинамічні властивості сполуки тест-зразка, які можуть бути суттєвими для безпеки людини; 2) оцінити небажану фармакодинамічну і/чи патофізіологічну дію сполуки тест-зразка, що спостерігалась в токсикологічних дослідженнях та/або клінічних випробуваннях; 3) дослідити механізм побічної фармакодинамічної дії, що спостерігалась або очікується. Для досягнення цієї мети план досліджень повинен бути чітко визначеним і систематизованим.

### **2.2 Загальні підходи щодо дизайну досліджень фармакології безпеки**

Оскільки фармакологічні ефекти кожного досліджуваного препарату варіюють в залежності від його специфічних властивостей, відповідним чином повинні обиратись та плануватись дослідження. Слід враховувати наступні фактори, які, проте, не є вичерпними:

- (1) Ефекти, притаманні терапевтичному класу препарату, оскільки механізм дії може передбачати специфічну негативну дію (наприклад, проаритмічні властивості є загальною рисою антиаритмічних агентів);
- (2) Несприятливі ефекти, пов'язані з належністю до відповідного хімічного або терапевтичного класу тест-зразка, але незалежні від первинної фармакодинамічної дії (наприклад, антипсихотичні засоби, пролонгація QT);
- (3) Зв'язування лігандів або дані активності ферментів, що передбачають потенціал виникнення небажаних ефектів;
- (4) Результати попередніх досліджень фармакології безпеки, вторинної фармакодинаміки, токсикологічних досліджень чи результати використання людиною, які потребують подальшого вивчення для встановлення

важливості цих даних щодо потенційних несприятливих ефектів та їх характеристики при використанні людиною.

На ранніх стадіях розробки наявна інформація не завжди може бути достатньою для раціонального вибору дизайну дослідження у відповідності до наведених вище пунктів; за таких обставин може бути застосований більш загальний підхід до досліджень фармакології безпеки.

Ієрархія систем органів може бути побудована у відповідності до їх важливості по відношенню до життєво забезпечуючих функцій. Життєво важливі органи чи системи, функції яких є гостро критичними для життя, такі як серцево-судинна, дихальна і центральна нервова системи, вважаються найбільш важливими для оцінки в дослідженнях фармакології безпеки. Інші органні системи, такі як ниркова чи шлунково-кишкова, функції яких можуть тимчасово порушуватись внаслідок небажаних фармакодинамічних ефектів без незворотних наслідків, є менш суттєвими для першочергових досліджень. Оцінка в межах фармакології безпеки ефектів на ці та інші системи може бути особливо важливою, коли наявні такі фактори, як відповідне клінічне випробування або відповідна популяція пацієнтів (наприклад, шлунково-кишковий тракт при хворобі Крона, ниркова дисфункція при первинній нирковій гіпертензії, імунна система у пацієнтів з імунною недостатністю).

## **2.3 Тест-системи**

### **2.3.1 Загальний розгляд тест-систем**

Велике значення має вибір адекватної моделі на тваринах чи інших тест-систем, оскільки від цього залежить отримання науково обґрунтованої інформації. Фактори, що визначають вибір тест-системи, повинні включати фармакодинамічну відповідність моделі, фармакокінетичний профіль, вид, лінію, стать і вік експериментальних тварин, сприйнятливість, чутливість і відтворюваність тест-систем, а також наявність ґрунтовних даних щодо діючої речовини. Дані щодо людини (наприклад, метаболізм *in vitro*), якщо вони є, також повинні враховуватись при виборі тест-системи. Часова схема

вимірювань повинна базуватися на фармакодинамічному та фармакокінетичному аналізі. Обов'язковим є обґрунтування вибору конкретної моделі на тваринах або тест-системи.

### **2.3.2 Дослідження *in vivo* та *in vitro***

В якості тест-систем можуть використовуватись моделі на тваринах, а також препарати *ex vivo* та *in vitro*. Системи *ex vivo* та *in vitro* можуть включати, але не обмежуватись, такими системами, як: ізольовані органи і тканини, клітинні культури, клітинні фрагменти, субклітинні органели, рецептори, іонні канали, транспортери і ферменти. Системи *in vitro* можуть бути використані у поглиблених дослідженнях (наприклад, для отримання профілю активності речовини або для встановлення механізму дії, що спостерігалась в дослідах *in vivo*).

При проведенні досліджень *in vivo* перевага надається використанню не анестезованих тварин. Дані, отримані на таких тваринах, завдяки хронічному спостереженню за допомогою телеметрії чи інших відповідних інструментальних методів для тварин з адекватною свідомістю, або на тваринах, що утримуються у лабораторних умовах, мають перевагу над результатами досліджень на обмежених чи неадекватних тваринах. Основною вимогою при використанні не анестезованих тварин є відсутність дискомфорту чи болю.

### **2.3.3 План експерименту**

#### **2.3.3.1 Розмір вибіркової групи і використання контролю**

Розмір груп повинен бути достатнім для забезпечення науково обґрунтованої інтерпретації отриманих даних. Так, кількість тварин чи ізольованих препаратів має бути адекватною для виявлення або виключення наявності біологічно значимого ефекту досліджуваної речовини. Необхідно враховувати ступінь ефекту стосовно людини. До експериментального дизайну повинні включатися відповідні негативна та позитивна контрольні

групи. При наявності *in vivo* тест-системи, властивості якої добре вивчені, використання групи позитивного контролю може бути необов'язковим. Виключення контролю з досліджень має бути обґрунтованим.

### **2.3.3.2 Шлях введення**

Як правило, повинен використовуватися шлях введення, який передбачається у клініці, якщо це можливо. Незалежно від шляху введення, експозиція вихідної речовини та її головних метаболітів повинна бути аналогічною або більшою у порівнянні з тією, що досягається на людях, якщо така інформація є доступною. Якщо у клініці передбачається використання досліджуваного препарату при більше, ніж одному шляху введення (наприклад, оральному і парентеральному), або у випадку, коли спостерігається чи передбачається значна кількісна і якісна різниця між системною і місцевою дією, доцільно вивчити ефекти тест-зразка за умов використання більше, ніж одного шляху введення.

## **2.4 Рівні доз або концентрації тест-зразка**

### **2.4.1 Дослідження *in vivo***

Дослідження фармакології безпеки повинні бути сплановані таким чином, щоб визначити взаємозв'язок між дозою та ефектом щодо виявлення негативної дії, якщо можливо. Повинні досліджуватись часові параметри виникнення та тривалості несприятливих ефектів, якщо є можливість. Як правило, дози, які викликають побічну дію, повинні порівнюватись із дозами, що викликають первинний фармакодинамічний ефект у дослідних тварин, або очікувано забезпечують терапевтичну дію у людей, якщо це можливо. Встановлено, що існує видова відмінність щодо фармакодинамічної чутливості. Отже, діапазон доз повинен включати і перевищувати діапазон первинних фармакодинамічних і терапевтичних доз. У випадку відсутності побічної дії в дослідженнях фармакології безпеки найвищою дозою має бути доза, яка призводить до помірних небажаних проявів у цьому або інших

дослідженнях з аналогічними тривалістю і шляхом введення. Ці несприятливі ефекти можуть включати обмеження дози щодо фармакодинамічної дії або інші прояви токсичності. На практиці, деякі ефекти у токсичних межах (наприклад, тремор чи напруження під час реєстрації ЕКГ) можуть ускладнити інтерпретацію результатів і також обмежити рівні доз. Тестування однієї групи із використанням лімітуючої дози, як описано вище, за відсутності побічної дії може бути достатнім у дослідженнях фармакології безпеки.

#### **2.4.2 Дослідження *in vitro***

Дослідження *in vitro* повинні проводитись з метою отримання залежності концентрація-ефект. Діапазон концентрацій тест-зразка повинен забезпечити збільшення вірогідності виявлення ефекту в тест-системі. Верхня межа концентрацій залежить від фізико-хімічних властивостей досліджуваної речовини та інших специфічних факторів, що мають враховуватись. У разі відсутності ефекту, діапазон обраних концентрацій має обґрунтовуватись.

#### **2.5 Тривалість досліджень**

Як правило, дослідження фармакології безпеки проводяться при одноразовому введенні тест-зразка. У випадку виявлення фармакодинамічних ефектів лише в ході тривалого застосування, або якщо дані доклінічних досліджень при введенні повторних доз, або результати застосування препарату у людей викликають занепокоєння щодо фармакології безпеки, для виявлення такої дії тривалість досліджень фармакології безпеки повинна обґрунтовуватись.

#### **2.6 Дослідження метаболітів, ізомерів та кінцевих продуктів**

Як правило, у межах фармакології безпеки повинна проводитись оцінка системної дії на людину вихідної речовини та основного її метаболіту(тів),

що утворюється або очікується його/їх утворення. Дослідження основних метаболітів часто завершується у процесі досліджень вихідної сполуки на тваринах. Якщо головний(і) метаболіт(ти) у людини відсутні чи присутні у відносно низьких концентраціях у тварин, оцінка їх впливу з точки зору фармакології безпеки повинна бути проаналізована. Крім того, якщо відомо, що метаболіти при використанні людиною вносять значний вклад у фармакологічну дію терапевтичного агенту, може виникнути необхідність дослідження таких активних метаболітів. Якщо в дослідженнях вихідної сполуки *in vivo* неможливо адекватно оцінити метаболіти, як описано вище, метаболіти можуть бути вивчені в системах *in vitro*, які обирають з практичних міркувань.

Якщо препарат містить суміш ізомерів, необхідно передбачити вивчення індивідуальних ізомерів в дослідях *in vitro* або *in vivo*.

Дослідження фармакології безпеки лікарської форми повинні проводитись тільки для препаратів, в яких суттєво змінені фармакокінетика та/або фармакодинаміка попередньо дослідженої діючої речовини у порівнянні з попередньо вивченою лікарською формою (наприклад, завдяки таким допоміжним речовинам, що збільшують проникнення, ліпосомам та іншим змінам, таким, як поліморфізм).

## **2.7 Основний комплекс досліджень з фармакології безпеки**

Завданням основного комплексу досліджень з вивчення фармакології безпеки є встановлення впливу тест-зразка на життєво важливі функції. У цьому сенсі серцево-судинна, дихальна і центральна нервова системи зазвичай розглядаються як життєво важливі системи органів, які повинні бути досліджені у рамках основного комплексу досліджень. У деяких випадках, коли це науково обґрунтовано, сукупність завдань повинна бути доповнена (дивись розділ 2.8) або не потребує виконання (дивись також розділ 2.9).

Виключення будь-якого тесту(ів) або дослідження(нь) певних органів,

систем чи функцій має бути науково обґрунтованим.

### **2.7.1 Центральна нервова система**

Вплив тест-зразка на центральну нервову систему має бути досліджений відповідним чином. Повинні визначатись моторна активність, зміни поведінки, координація, сенсорно-моторні рефлексії і температура тіла. Наприклад, можуть використовуватись комплекс функціональних спостережень (3), модифікований тест Ірвіна (4) чи інші відповідні тести (5).

### **2.7.2 Серцево-судинна система**

Відповідним чином повинна бути вивчена дія тест-зразка на серцево-судинну систему. Мають визначатись кров'яний тиск, частота серцевих скорочень, аналізуватись - електрокардіограма. Повинні враховуватись дані досліджень *in vivo*, *in vitro* та/або *ex vivo*, включаючи методи оцінки реполяризації і порушень провідності.

### **2.7.3 Дихальна система**

Належним чином має вивчатись вплив тест-зразка на дихальну систему. Повинні визначатись частота дихання та інші показники респіраторної функції (наприклад, об'єм, що вдихується (6), насичення гемоглобіну киснем). Як правило, клінічні спостереження на тваринах є непридатними для оцінки респіраторної функції, тому ці показники повинні підтверджуватись з використанням іншої адекватної методології.

## **2.8 Поглиблені і додаткові дослідження з фармакології безпеки**

Побічна дія може бути передбачена, виходячи з фармакологічних властивостей або хімічного класу тест-зразка. До того ж, підозра щодо існування небажаних ефектів може виникнути за результатами основного комплексу досліджень з фармакології безпеки, клінічних випробувань, даних фармаконагляду, експериментальних досліджень *in vitro* або *in vivo*, даних

літератури. Якщо такі потенційно несприятливі ефекти викликають занепокоєння щодо безпеки застосування досліджуваного препарату у людини, вони повинні відповідним чином досліджуватись у поглиблених чи додаткових фармакологічних дослідженнях з фармакології безпеки.

### **2.8.1 Поглиблене вивчення в межах основного комплексу досліджень з фармакології безпеки**

Супровідні дослідження мають забезпечувати більш глибоке розуміння або отримання додаткових знань порівняно із тими, що надають дані основного комплексу досліджень життєвих функцій. У наступних підрозділах наводиться перелік досліджень для подальшої оцінки потенційної побічної фармакодинамічної дії на певні системи органів. Цей перелік не є всеосяжними та обов'язковим до виконання. Обсяг досліджень має визначатись у кожному конкретному випадку, виходячи з доступних даних доклінічних або клінічних випробувань. У деяких випадках більш доцільно вивчати побічну фармакологічну дію в ході проведення інших доклінічних та/або клінічних випробувань.

#### **2.8.1.1 Центральна нервова система**

Вивчення побічної дії тест-зразка на центральну нервову систему передбачає встановлення фармакологічного впливу на поведінку, здатність до навчання та запам'ятовування, специфічне зв'язування з лігандом, нейрохімічний аналіз, дослідження зору, слуху і/чи електрофізіологічні дослідження та ін.

#### **2.8.1.2 Серцево-судинна система**

При проведенні досліджень побічної фармакологічної дії на серцево-судинну систему визначається хвилинний об'єм серця, скорочуваність шлуночків, судинний опір, ефекти ендогенних та/або екзогенних речовин на серцево-судинні реакції та ін.



### **2.8.1.3 Дихальна система**

Опір дихальних шляхів, еластичність, легеневий артеріальний тиск, газовий склад крові, рН крові тощо.

### **2.8.2 Додаткові дослідження фармакології безпеки**

За наявності відповідних підстав проводяться додаткові дослідження, які мають на меті оцінку потенційних побічних фармакодинамічних ефектів стосовно функціонування систем органів, що не входять до основного комплексу досліджень фармакології безпеки або не проводяться при вивченні токсичності при повторних введеннях.

#### **2.8.2.1 Нирки/сечовидільна система**

Необхідно оцінити вплив тест-зразка на ниркову систему. Наприклад, можуть бути визначені об'єм сечі, питома вага, осмоляльність, рН, рідинно-електролітний баланс, білковий склад, проведений цитологічний аналіз та встановлені біохімічні показники сироватки крові, такі як азот сечовини, креатинін та білок.

#### **2.8.2.2 Вегетативна нервова система**

Необхідно оцінити вплив тест-зразка на вегетативну нервову систему. Наприклад, визначаються зв'язування з рецепторами, релевантними для вегетативної нервової системи, функціональні відповіді щодо агоністів або антагоністів в досліджах *in vivo* або *in vitro*, пряме стимулювання вегетативних нервів та проводиться вимірювання серцево-судинних реакцій, аналіз барорефлексів, варіабельності частоти серцевих скорочень та ін.

#### **2.8.2.3 Кишково-шлункова система**

Необхідно оцінити вплив тест-зразка на кишково-шлункову систему. Наприклад, мають визначатись секреція шлунку, потенціал ушкодження

кишково-шлункового тракту, секреція жовчі, час транзиту *in vivo*, скорочення клубової кишки *in vitro*, рН та наповнюваність шлунку та ін.

#### **2.8.2.4 Інші системи органів**

За наявності підстав необхідно оцінити вплив тест-зразка на раніше недосліджені системи органів. Наприклад, може бути доцільним вивчити потенціал лікарської залежності, функціонування скелетних м'язів, імунної, ендокринної систем.

#### **2.9 Умови, за яких дослідження не є обов'язковими**

Дослідження фармакології безпеки можуть бути необов'язковими при вивченні агентів, що застосовуються місцево (а саме, дермально або окулярно), якщо фармакологічна дія тест-зразка добре вивчена і встановлено низькі системну дію або розподіл в інших органах.

Дослідження фармакології безпеки до початку першого введення людям можуть бути необов'язковими для цитотоксичних агентів, призначених для лікування пацієнтів на останніх стадіях раку. Однак, цитотоксичні агенти з новими механізмами дії мають бути оцінені в дослідженнях з фармакології безпеки.

Для препаратів біотехнологічного походження, що мають високий рівень специфічного зв'язування з рецептором, часто буває достатньо оцінити кінцеві точки фармакології безпеки в ході токсикологічних та/або фармакодинамічних досліджень і, таким чином, дослідження з фармакології безпеки для цих препаратів можуть бути скорочені або не проводитись.

Для препаратів біотехнологічного походження, що належать до нового терапевтичного класу та/або мають недостатню специфічність зв'язування з рецептором, повинні проводитись більш розгорнуті дослідження з фармакології безпеки.

Можливі і інші виключення, коли дослідження фармакології безпеки не є необхідними, наприклад, у випадку, коли нова сіль має ті ж самі фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, що й відома.

## **2.10 Терміни проведення досліджень з фармакології безпеки стосовно клінічних випробувань**

При плануванні програми досліджень з фармакології безпеки необхідно звернутись до розділу 2.9, щоб встановити, чи рекомендується проведення специфічних досліджень.

### **2.10.1 Дослідження, що передують першому введенню препарату людині**

Вплив тест-зразка на функції, визначені основним комплексом досліджень фармакології безпеки, повинен бути визначений до початку першого введення препарату людині. Також повинні бути проведені поглиблені та додаткові дослідження, визнані необхідними, виходячи із наявних підстав. Результати токсикологічних досліджень, що були належним чином сплановані та проведені для визначення ключових показників досліджень фармакології безпеки, можуть бути достатніми для обґрунтування доцільності скорочення або відміни окремих досліджень з фармакології безпеки.

### **2.10.2 Дослідження в ході клінічних випробувань**

Може виникнути необхідність у проведенні додаткових досліджень для підтвердження виявлених побічних ефектів або підозри щодо їх наявності згідно даних, отриманих на тваринах або в ході клінічних випробувань.

### **2.10.3 Дослідження, що передують реєстрації лікарського засобу**

Дослідження фармакології безпеки на системах, наведених в розділі 2.8, мають бути проведені до реєстрації лікарського засобу, за виключенням обґрунтованих випадків. Наявні дані токсикологічних досліджень, що були

належним чином сплановані та проведені для визначення ключових показників досліджень фармакології безпеки, або інформація щодо клінічних випробувань можуть використовуватись для підтвердження оцінки безпеки, і, отже, вивчення з фармакології безпеки не проводиться.

## **2.11 Належна лабораторна практика (GLP)**

Важливо гарантувати якість та відтворюваність доклінічних досліджень безпеки. Зазвичай це здійснюється шляхом проведення досліджень у відповідності до принципів GLP. Через унікальність дизайну та, виходячи з практичних міркувань, проведення деяких досліджень фармакології безпеки у відповідності до принципів GLP є недоцільним. Однак слід наголосити, що якість та цілісність даних досліджень фармакології безпеки повинна бути забезпечена навіть за відсутності формального дотримання принципів GLP. У випадку, коли дослідження проводяться не у відповідності до принципів GLP, відтворення процесу дослідження повинне бути гарантоване належним документуванням ходу дослідження та архівуванням даних. Будь-яке дослідження чи його фрагмент, проведені не у відповідності до принципів GLP, повинні бути належним чином обґрунтовані і має бути проаналізований їх потенційний внесок в оцінку ключових показників досліджень фармакології безпеки.

Основний комплекс досліджень фармакології безпеки зазвичай проводиться у відповідності до GLP. Супровідні та додаткові дослідження безпеки лікарських засобів повинні проводитись у відповідності до правил GLP в максимально досяжній мірі. Дослідження фармакології безпеки, як складова токсикологічних досліджень, повинні проводитись у відповідності до принципів GLP.

Первинні дослідження фармакодинаміки не потребують дотримання принципів GLP.

Як правило, дослідження вторинної фармакодинаміки також не проводяться з дотриманням принципів GLP. Результати цих досліджень

можуть долучатись до оцінки з фармакології безпеки, якщо відсутні підстави для занепокоєння щодо безпеки препарату (тобто, коли не визначаються ключові показники фармакології безпеки або хімічний чи терапевтичний класи), такі дослідження з вторинної фармакодинаміки не потребують повторення у відповідності до вимог GLP. За певних обставин результати досліджень вторинної фармакодинаміки можуть забезпечувати основний внесок у визначення потенційних побічних ефектів у людини. В такому випадку, як правило, вони проводяться у відповідності до вимог GLP.

#### 4 ЛІТЕРАТУРА

1. ICH Harmonized Tripartite Guideline (M3) “Timing of Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals” (1997)
2. ICH Harmonized Tripartite Guideline (S6) “Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals” (1997)
3. Mattsson J. L., Spencer P. J. and Albee R. R. A performance standard for clinical and Functional Observational Battery examinations of rats // J. Am. Coll. Toxicol. 1996. – V. 15.-.P. 239.
4. Irwin S. Comprehensive observational assessment: 1a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse // Psychopharmacologia (Berl.) – 1968. - V. 13. - P. 222-257.
5. Haggerty G.C. Strategies for and experience with neurotoxicity testing of new pharmaceuticals // J. Am. Coll. Toxicol. – 1991.- V. 10. – P. 677-687.
6. Murphy D.J. Safety Pharmacology of the Respiratory System: Techniques and Study Design // Drug Dev. Res. – 1994. – V. 32. – P. 237-246.
7. Директива ICH S 7 A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (CPMP/ICH/539/00) від 2001 року.