

წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევების სახელმძღვანელო ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციისა და ადამიანებში კლინიკური კვლევების წარმართვაზე

საერთაშორისო კონფერენცია ტექნიკური მოთხოვნების ჰარმონიზაციაზე ადამიანებში ფარმაცევტული პროდუქტების გამოყენების რეგისტრაციისათვის

ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის სამმხრივი სახელმძღვანელო

წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევების სახელმძღვანელო
ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციისა და
ადამიანებში კლინიკური კვლევების წარმართვაზე

M3(R2)

მიმდინარე საფეხური
ვერსია 4 დათარიღებული
11 ივნისი 2009

ეს სახელმძღვანელო შექმნილია ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის შესაბამისი ექსპერტების მომუშავე ჯგუფის მიერ და ექვემდებარება მარეგულირებელი ორგანოების კონსულტაციას, ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის პროცესის შესაბამისად. პროცესის მე-4 საფეხურზე საბოლოო ვერსია რეკომენდებულია მიიღონ ევროკავშირის, იაპონიისა და აშშ-ს მარეგულირებელმა ორგანოებმა.

წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევების სახელმძღვანელო ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციისა და ადამიანებში კლინიკური კვლევების წარმართვაზე

M3(R2)
დოკუმენტების ისტორია

კოდი	ისტორია	თარიღი
M3	მმართველი კომიტეტის მიერ მე-2 საფეხურის დამტკიცება და საჯარო კონსულტაციისათვის გაშვება.	7 ნოემბერი 1996
M3	მმართველი კომიტეტის მიერ მე-4 საფეხურის დამტკიცება და რეკომენდაცია ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის მარეგულირებელი ორგანოს მიერ მის მიღებაზე.	16 ივლისი 1997
M3(R1)	მმართველი კომიტეტის მიერ მცირე შესწორებების დამტკიცება შემდგომი საჯარო კონსულტაციის გარეშე საფეხურის მიხედვით და რეკომენდაცია ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის მარეგულირებელი ორგანოს მიერ მის მიღებაზე.	9 ნოემბერი 2000
M3(R2)	მმართველი კომიტეტის მიერ M3(R1) შესწორებების დამტკიცება IV საფეხურის მიხედვით და მისი საჯარო კონსულტაციისათვის გაშვება	15 ივლისი 2008
M3(R2)	მმართველი კომიტეტის მიერ II საფეხურის შემდგომი მცირე საგამომცემლო კორექცია.	17 ივლისი 2008

მიმდინარე საფეხური ვერსია 4

M3(R2)	მმართველი კომიტეტის მიერ M3(R1) შესწორებების დამტკიცება IV საფეხურის მიხედვით და მისი საჯარო კონსულტაციისათვის გაშვება.	11 ივნისი 2009
--------	---	----------------

წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევების სახელმძღვანელო ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციისა და ადამიანებში კლინიკური კვლევების წარმართვაზე

**წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევების სახელმძღვანელო
ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციისა და ადამიანებში
კლინიკური კვლევების წარმართვაზე**

ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის სამმხრივი სახელმძღვანელო

2009 წლის 11 ივნისს ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის მმართველი კომიტეტის შეკრებაზე მიღწეულ იქნა რა ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის პროცესის მე-4 საფეხური, ეს სახელმძღვანელო რეკომენდებულია, რომ მიიღოს ჰარმონიზაციის საერთაშორისო *კონფერენციის* სამმა მარეგულირებელმა მხარემ.

სარჩევი

1. შესავალი	6
1.1 სახელმძღვანელოს მიზნები	6
1.2 ძირითადი	6
1.3 სახელმძღვანელოს მიზანი	6
1.4 ზოგადი პრინციპები	7
1.5 ზოგად ტოქსიკურ კვლევებში მაღალი დოზის შერჩევა	8
2. ფარმაკოლოგიური კვლევები.....	11
3. ტოქსიკოკინეტიკისა და ფარმაკოკინეტიკის კვლევები.....	11
4. მწვავე ტოქსიკურობის კვლევები.....	12
5. განმეორებითი–დოზის ტოქსიკურობის კვლევები.....	12
5.1 კლინიკური განვითარების კვლევები	13
5.2 საბაზრო ნებართვა	14
6. ადამიანებში საწყისი დოზის შეფასება.....	15
7. საცდელი კლინიკური კვლევები	15
7.1 მიკრო დოზის კვლევები.....	16
7.2 ერთი დოზის კვლევები ქვე–თერაპიული დოზებისას ან მოსალოდნელ თერაპიულ ზღვარში	17
7.3 მრავალჯერადი დოზის კვლევები	17
8. ადგილობრივი ამტანობის კვლევები.....	26
9. გენოტოქსიკურობის კვლევები	26
10. კარცენოგენურობის კვლევები	26
11. რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევები	27
11.1 მამაკაცები	27
11.2 შვილოსნობის უნარის არ მქონე ქალები.....	27
11.3 შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები.....	27
11.4 ორსული ქალები	29
12. კლინიკურ კვლევები პედიატრიულ მოსახლეობაში	29
13. იმუნოტოქსიკურობა.....	30
14. ფოტო–უსაფრთხოების გამოკვლევა.....	30
15. წინაკლინიკაში წამლის არასწორად გამოყენების ტენდენცია	31
16. სხვა ტოქსიკურობის კვლევები	31
17. წამლის კომბინაციის ტოქსიკურობის გამოკვლევა.....	32
18. ჰარმონიზაციის გაუნჯობების უწყვეტი ძალისხმევა	33
19. საბოლოო განმარტებები.....	33
20. შენიშვნები	34

შემოკლებების სია

AUC	რკალქვეშა არე
C _{max}	პლაზმის კონცენტრაციის მაქსიმუმი
EU	ევრო კავშირი
GLP	სწორი ლაბორატორიული პრაქტიკა
HCG	ადამიანის ქორიონული გონადოტროპინი
HIV	ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი
ICH	ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენცია ადამიანებში ფარმაცევტული პროდუქტის რეგისტრაციის ტექნიკურ მოთხოვნებზე
i.v.	ინტრავენური
MFD	შესაძლებელი დოზის მაქსიმუმი
MTD	ასატანი დოზის მაქსიმუმი
NOAEL	არ არის დაკვირვებული გვერდითი ეფექტის დონე
PET	პოზიტრონის გამოშვების ტომოგრაფია
PK	ფარმაკოკინეტიკა
PD	ფარმაკოდინამიკა
SAR	სტრუქტურის აქტივობის კავშირი
siRNA	მცირე ინტერფერონული რიბონუკლეინ მჟავა
WOCBP	შვილსნობის უნარის მქონე ქალები

წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევების სახელმძღვანელო ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციისა და ადამიანებში კლინიკური კვლევების წარმართვაზე

1. შესავალი

1.1 სახელმძღვანელოს მიზნები

წინამდებარე დოკუმენტი წარმოადგენს საერთაშორისო სტანდარტების რეკომენდაციას, რომელიც განკუთვნილია წინაკლინიკური უსაფრთხო კვლევების ჰარმონიზაციის განვითარებისათვის და რომელიც რეკომენდებულია მოცემული მიზნისა და ხანგრძლივობის მქონე ადამიანებში მიმდინარე კვლევების მხარდასაჭერად, ისევე როგორც ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციის მისაღებად.

წინაკლინიკური კვლევების უსაფრთხოების ჰარმონიზაციის სახელმძღვანელო საშუალებას იძლევა განისაზღვროს მოქმედი რეკომენდაციები და ამცირებს რეგიონებს შორის არსებითი განსხვავებების არსებობას.

ამ სახელმძღვანელომ უნდა უზრუნველყოს კლინიკური კვლევის ჩატარება განსაზღვრულ დროში, შეამციროს ცხოველების გამოყენება 3R-ის (შემცირება/დახვეწა/ჩანაცვლება) პრინციპების თანახმად და შეამციროს წამლის განვითარების სხვა რისკოები. მიუხედავად იმისა, რომ ამ სახელმძღვანელოში არ ხდება ამ საკითხის განხილვა, უსაფრთხოების შეფასებისას, დიდი მნიშვნელობა უნდა მიენიჭოს ახალი *ინ ვიტრო* ალტერნატიული მეთოდების გამოყენებას. ამ მეთოდებმა, თუ ის დამტკიცებული და მიღებული იქნა ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის მარეგულირებელი ორგანოების მიერ, შესძლოა ჩანაცვლოს მოქმედი მეთოდები.

ეს სახელმძღვანელო ხელს უწყობს უსაფრთხო ეთიკურ განვითარებას და ახალი ფარმაცევტული საშუალებების პოპულარიზაციას.

1.2 ძირითადი

ამ შესწორებული სახელმძღვანელოს რეკომენდაციები, ხელს უწყობს წინაკლინიკური უსაფრთხო კვლევების შემდგომ ჰარმონიზაციას კლინიკური განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე ევროკავშირის, იაპონიისა და აშშ რეგიონებში. მიმდინარე სახელმძღვანელო წარმოადგენს კონსენსუსს, რომელიც არსებობს წინაკლინიკური უსაფრთხო კვლევების ტიპსა და ხანგრძლივობაზე და მათ განრიგზე, რათა მხარი დაუჭიროს ადამიანებზე ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებს და ფარმაცევტული პროდუქტების საბაზრო ავტორიზაციას.

1.3 სახელმძღვანელოს მიზანი

წინაკლინიკური უსაფრთხოების შეფასება ფარმაცევტული პროდუქტის საბაზრო დამტკიცებისთვის, ჩვეულებრივ მოიცავს ფარმაკოლოგიურ კვლევებს, ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევებს, ტოქსიკოკინეტიკას და წინაკლინიკური ფარმაკოკინეტიკის შესწავლას, რეპროდუქციული

ტოქსიკურობის შესწავლას, გენოტოქსიკურობის კვლევებს და სპეციალური დანიშნულების წამლებისათვის ან ისეთი წამლებისათვის, რომლებიც განკუთვნილია ხანგრძლივი მიღებისათვის, კარცინოგენული პოტენციალის შემსწავლელ კვლევებს. სხვა წინაკლინიკური კვლევები ფოტოტოქსიკურობის, იმუნოტოქსიკურობის, მცირე ცხოველური ტოქსიკურობის და არასწორი ამთვისებლობის შესაფასებელი კვლევები უნდა ჩატარდეს თითოეული შემთხვევის გამოკვლევის საფუძველზე. წინაკლინიკური უსაფრთხოების შესწავლის საჭიროება და მათი კავშირი ადამიანებში მიმდინარე კლინიკურ კვლევებთან დეტალურად არის აღწერილი ამ სახელმძღვანელოში.

ეს დოკუმენტი ეხება იმ სიტუაციებს, რომლებიც ძირითადად გვხვდება ფარმაცევტული პროდუქტის განვითარების პერიოდში და ის განხილულ უნდა იქნას, როგორც წამლის განვითარებისათვის ძირითადი სახელმძღვანელო. წინაკლინიკური უსაფრთხოების შესწავლა და ადამიანებში მიმდინარე კლინიკური კვლევები ისე უნდა დაიგეგმოს და შემუშავდეს, რომ წარმოაჩინოს ის მიღწევა რაც მისაღები იქნება სამეცნიერო და ეთიკური თვალსაზრისით.

ბიოტექნიკურად მიღებული პროდუქტებისათვის (შენიშვნა #1), სათანადო წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევები უნდა განისაზღვროს ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის S6 პუნქტის შესაბამისად. ამ პროდუქტებისათვის ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის M3(R2) წარმოადგენს სახელმძღვანელოს წინაკლინიკური შესწავლის მხოლოდ კლინიკურ განვითარებას სათანადო დროის მონახაზზე.

სიცოცხლისათვის საშიში ან სერიოზული დაავადებების მაჩვენებლებისათვის განკუთვნილი განვითარების ეტაპზე მყოფი ფარმაცევტული საშუალებები, (მაგ. კიბოს ბოლო სტადია, ადამიანის იმუნო დეფიციტის ვირუსის რეზისტენტული ინფექცია და ფერმენტების უკმარისობის თანდაყოლილი დაავადებები) რომლებისთვისაც არ არსებობს მოქმედი ეფექტური თერაპია, ასევე ცალკეული შემთხვევების განხილვას ექვემდებარება, როგორც კლინიკური განვითარებისათვის ასევე ტოქსიკოლოგიური შეფასებისათვის, წამლის განვითარების ოპტიმიზებისა და დაჩქარებისათვის. ასეთ შემთხვევებში და იმ პროდუქტებისათვის, რომლებთანაც გამოიყენება ინოვაციური თერაპიის მეთოდები (მაგ. მცირე ინტერფერონული რიბონუკლეინ მჟავა), ისევე როგორც ყმაწვილთა ვაქცინები, შესაძლებელია ცალკეული კვლევების შემოკლება, გადავადება, გამოტოვება ან დამატება. კონსულტაცია უნდა მოხდეს ისეთ პროდუქტებზე, როლებსაც ადგილი ეთმობათ ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის სახელმძღვანელოში.

1.4 ზოგადი პრინციპები

ფარმაცევტული პროდუქტის განვითარება ეტაპობრივი პროცესია, რომელიც მოიცავს ეფექტურობისა და უსაფრთხოების ინფორმაციის შეფასებას, როგორც ცხოველებში ასევე ადამიანებში. წინაკლინიკური უსაფრთხოების შესაფასებელი კვლევების მიზანი ზოგადად მოიცავს ტოქსიკური ეფექტების დახასიათებას სამიზნე ორგანოებთან მიმართებაში, დოზაზე დამოკიდებულებას, კავშირი ზემოქმედებასთან და სადაც საჭიროა პოტენციური შეჩვევა. ეს ინფორმაცია გამოიყენება საწყისი უსაფრთხო დოზის და ადამიანებში ზღვრული დოზის შესაფასებლად და გვერდითი ეფექტების თავიდან ასაცილებლად კლინიკური მონიტორინგის საიდენტიფიკაციოდ. წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევები, მიუხედავად იმისა, რომ ჩვეულებრივ დასაწყისში შეზღუდულია მისი კლინიკურ განვითარება, უნდა იყოს ადექვატური იმ პოტენციური გვერდითი ეფექტების

დასახასიათებლად, რომლებიც შესაძლოა განვითარდეს კლინიკურ კვლევის პირობებში.

კლინიკური კვლევები ადამიანებში ტარდება ფარმაცევტული პროდუქტის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების გამოსაკვლევად, რომელიც თავიდან იწყება მნიშვნელოვანად დაბალი სისტემური ზემოქმედებით პაციენტების მცირე რაოდენობაზე. ამას მოსდევს კლინიკური კვლევები, რომლებშიც ჩვეულებრივ იზრდება ფარმაცევტული პროდუქტის ზემოქმედების ხანგრძლივობა და/ან პაციენტების რაოდენობა. კლინიკური კვლევის ხანგრძლივობა უნდა ეფუძნებოდეს ადექვატური უსაფრთხოების დემონსტრირებას წინაკლინიკურ კვლევებში, ისევე როგორც დამატებით წინაკლინიკურ უსაფრთხოების ინფორმაციას, რომელიც ხელმისაწვდომი ხდება კლინიკური განვითარების მიმდინარეობისას.

სერიოზულმა გვერდითმა კლინიკურმა ან წინაკლინიკურმა მაჩვენებლებმა შესაძლოა გავლენა იქონიოს კლინიკური კვლევის გაგრძელებაზე. საერთო კლინიკურ კონტექსტში ეს მაჩვენებლები უნდა შეფასდეს დამატებითი წინაკლინიკურ და/ან კლინიკური კვლევების მიზანშეწონილობა და დიზაინი.

კლინიკურ კვლევები ტარდება ფაზებად, რომლებისთვისაც სახვადასხვა რეგიონში შემუშავებულია სხვადასხვა ტერმინოლოგია. ამ დოკუმენტში ზოგადად გამოყენებულია ის ტერმინოლოგია, რომელიც განსაზღვრულია ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის E8 სახელმძღვანელოთი (შენიშ. 2). თუმცა, რადგან კლინიკური განვითარების ფაზების შერწყმის მზარდი ტენდენცია არსებობს, ზოგიერთ შემთხვევებში ეს დოკუმენტი ასევე ეხება წინაკლინიკური შესწავლის ხანგრძლივობას და კლინიკური კვლევაში ჩართული პაციენტების რაოდენობას და ხასიათს.

1.5 ზოგადტოქსიკურ კვლევებში მაღალი დოზის შერჩევა

ზოგადად, ტოქსიკურ კვლევებში, ეფექტები რომლებიც პოტენციურად კლინიკურად შესაბამისია შესაძლოა ადექვატურად იქნას დახასიათებული მაქსიმუმი ასატანი დოზის გამოყენებით. არსებითი არ არის ყველა კვლევაში მოხდეს მაქსიმუმი ასატანი დოზის დემონსტრირება. სხვა თანაბრად მიზანშეწონილი ზღვრული დოზა მოიცავს იმ დოზებს, რომლებიც მრავალჯერად დიდ გამოყოფას ან გაჯერებას აღწევენ ან იყენებენ მაქსიმალურად შესაძლო დოზას. ეს შეზღუდული დოზები (იხ. ასევე დამატებითი დეტალები ქვემოთ და გამოსახულება 1–ში) ხელს უშლის დოზის ისეთ გამოყენებას ცხოველებში, რომელიც ღირებულებას არ შესძენს უკვე გამოვლენილ კლინიკურ უსაფრთხოებას. ეს რეკომენდაციები შეესაბამება რეპროდუქციული და კანცენოგენური კვლევების დიზაინს, რომელთაც უკვე განსაზღვრული აქვთ ზღვრული დოზა და/ან გამოყოფა (შენიშ. 3 და 4).

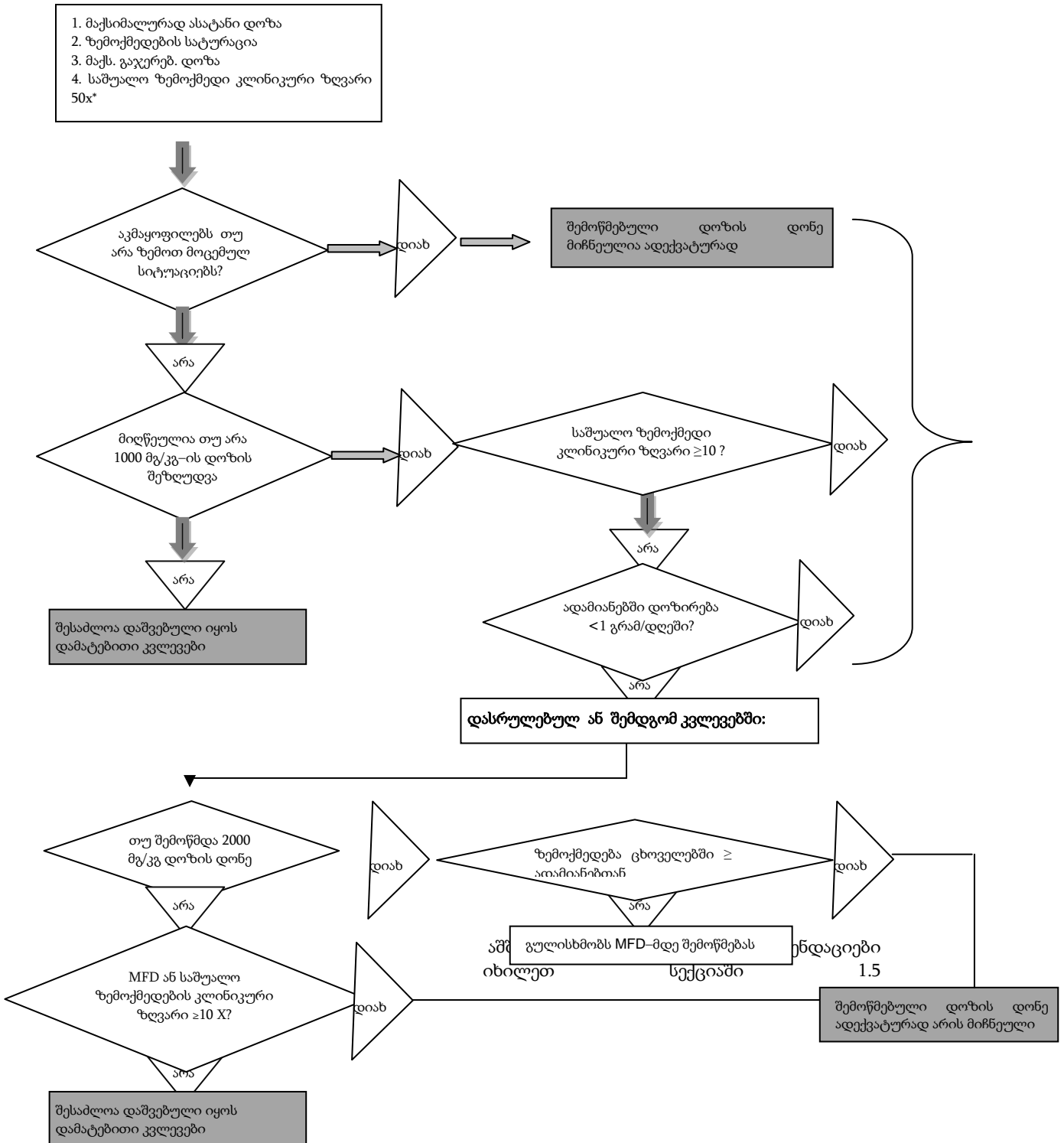
ზღვრული დოზები 1000 მგ/კგ/დღეში მწვავე, სუბქრონიკული და ქრონიკული ტოქსიკურობის კვლევებისას მღელნელებში და არამღელნელებში, მიჩნეულია მისაღებად ყველა შემთხვევაში გარდა ქვემოთ მოცემულისა. რამოდენიმე სიტუაციაში როდესაც 1000 მგ/კგ/დღეში დოზა არ იწვევს საშუალო გამოყოფის 10–ჯერად ზღვარს კლინიკურ გამოყოფასთან მიმართებაში და კლინიკურ დოზა აჭარბებს დღეში 1 გრამს, მაშინ დოზები ტოქსიკურობის კვლევებში უნდა შეიზღუდოს 10–ჯერადი გამოყოფის ზღვართან ან 2000 მგ/კგ/დღეში ან მაქსიმალურად შესაძლებელი დოზით, რომელიც უფრო დაბალია. იმ იშვიათ შემთხვევებში როცა 2000 მგ/კგ/დღეში დოზა იწვევს უფრო ნაკლებ გამოყოფას ვიდრე კლინიკური გამოყოფისას, გათვალისწინებული უნდა იქნას უფრო მაღალი დოზა მაქსიმუმ ასატან დოზამდე.

დოზები, რომლებიც იძლევიან 50–ჯერად ზღვრულ გამოყოფას (ძირითადად ეფუძნება წარმომშობი წამლის ან პრო–წამლის ფარმაკოლოგიურად აქტიური მოლეკულის რკალქვეშა არის საშუალო ჯგუფურ მაჩვენებელს [იხ. შენიშვნა 1]) კლინიკური სისტემური გამოყოფისას, როგორც დოზის მაქსიმუმი ასევე ზოგადად მისაღებად მიიჩნევა მწვავე და განმეორებითი დოზების ტოქსიკურობა კვლევებში ნებისმიერ სახეობებში.

III ფაზის კლინიკური კვლევების მხარდასაჭერად აშშ–ში მინიმუმ ერთ სახეობაში ზოგადად უნდა განისაზღვროს დოზის შეზღუდვის ტოქსიკურობა, როცა ის შეზღუდული დოზის 50–ჯერადი გამოყოფის ზღვარით გამოიყენება. თუ ეს არ გამოდგება, მაშინ რეკომენდებულია ჩატარდეს ერთ თვიანი ან უფრო ხანგრძლივი კვლევა ერთ სახეობაზე სადაც გამოყენებული იქნება 1000 მგ/კგ/დღეში დოზის ლიმიტი, მაქსიმალურად შესაძლებელი დოზა ან მაქსიმალურად ასატანი დოზა, რომელიც უფრო დაბალია. თუმცა ცალკეული შემთხვევების საფუძველზე ეს კვლევა შესაძლოა არ იყოს ნებადართული, თუ უფრო ხანმოკლე კვლევა გამოავლენს დოზის შემზღუდავ ტოქსიკრობას უფრო მაღალ დოზებში ვიდრე 50–ჯერადი გამოყოფის ზღვარია.

თუ ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევებში უნდა შემუშავდეს გენოტოქსიკურობის საბოლოო მიზან–შედეგი, მაშინ შესაფრისი მაქსიმუმი დოზის შერჩევა უნდა მოხდეს მაქსიმალურად შესაძლებელ დოზაზე, მაქსიმალურად ასატან დოზაზე ან 1000 მგ/კგ/დღეში დოზის ლიმიტიზე დაფუძნებით.

გამოსახულება 1 მაღალი დოზის რეკომენდებული შერჩევა ზოგადი ტოქსიკოლოგიური კვლევებისათვის.



2. ფარმაკოლოგიური კვლევები

უსაფრთხოების, ფარმაკოლოგიური და ფარმაკოკინეტიკური კვლევები განსაზღვრულია ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის S7A პუნქტში (შენიშ. 5).

ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოების კვლევების ძირითადი მიზნები მოიცავს კარდიოვასკულარული, ცენტრალური ნერვული და რესპირატორული სისტემების ეფექტების შეფასებას და ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენციის S7A და S7B პუნქტების შესაბამისად ჩვეულებრივ უნდა ჩატარდეს ვიდრე ადამიანების ჩართვა მოხდებოდეს (შენიშ. 5 და 6). როცა დაშვებულია, ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოების დამატებითი და შემდგომი დაკვირვების კვლევები შესაძლოა ჩატარდეს გვიანი კლინიკური განვითარების პერიოდში. გათვალისწინებული უნდა იქნას ნებისმიერი *ინ ვივო* შეფასებები, როგორც ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევების დამატება, შეძლებისდაგვარად ცხოველების გამოყენების შესამცირებლად.

დამატებით, პირველადი ფარმაკოდინამიკის კვლევები (*ინ ვივო* და/ან *ინ ვიტრო*) განკუთვნილია ნივთიერების მოქმედების ტიპის და/ან ეფექტების გამოსაკვლევად სასურველი თერაპიული მიზანთან მიმართებაში. ასეთი კვლევები ჩვეულებრივ ტარდება ფარმაცევტული პროდუქტის ფაზის დადგენის პერიოდში და როგორც ასეთი ზოგადად არ ტარდება სწორი ლაბორატორიული პრაქტიკის შესაბამისად. ამ კვლევებს შეუძლიათ თავისი წილი შეიტანონ დოზის რჩევში როგორც წინაკლინიკურ ასევე კლინიკურ კვლევებში.

3. ტოქსიკოკინეტიკისა და ფარმაკოკინეტიკის კვლევები

ინ ვიტრო მეტაბოლური და პლაზმა პროტეინის შემაკავებელი მონაცემები ცხოველებსა და ადამიანებში და სისტემური გამოყოფის მონაცემები (ICH S3A, შეიშ. 7) იმ სახეობებში, რომლებიც გამოიყენებოდა განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის შემსწავლელ კვლევებში, ზოგადად უნდა შეფასდეს ვიდრე ადამიანებში ჩატარდებოდეს კლინიკური კვლევები. დამატებითი ინფორმაცია ფარმაკოკინეტიკაზე (მაგ. აბსორბაცია, განაწილება, მეტაბოლიზმი და გამოყოფა) საცდელ სახეობებში და *ინ ვიტრო* ბიოქიმიური ინფორმაცია პოტენციური წამლის ურთიერთქმედებაზე ხელმისაწვდომი უნდა იყოს ვიდრე მისი გამოყენება მოხდებოდეს ადამიანთა ფართო მასებზე ან ხანგრძლივი მკურნალობისათვის (ძირითადად III ფაზმდე). ეს მონაცემები შესაძლებელი გამოყენებული იქნას ადამიანებისა და ცხოველების მეტაბოლიზმის შესადარებლად და იმის განსაზღვრად არის თუ არა დასაშვები დამატებითი გამოკვლევა.

ადამიანთა მეტაბოლიტების წინაკლინიკური მაჩვენებლების მიღება შესაძლებელია მხოლოდ მაშინ, როცა ამ მეტაბოლიტების დაკვირვება ხდება ისეთი რაოდენობით გამოყოფისას, რომელიც 10% მეტია ვიდრე საერთო წამალთან დაკავშირებული გამოყოფა და ადამიანებში მნიშვნელოვნად დიდი დონით ვიდრე ნაჩვენებია გამოყოფის მაქსიმუმისას ტოქსიკურობის კვლევებში. ასეთი კვლევები უნდა ჩატარდეს III ფაზის კლინიკური კვლევების მხარდასაჭერად. ისეთი წამლების, რომელთა დღიური მიღების დოზა არის <10 მგ, გამოკვლევისათვის უფრო მიზანშეწონილი საწყისი იქნება წამალთან დაკავშირებული ნივთიერების უფრო დიდი ფრაქციები. ზოგი მეტაბოლიტი არ წარმოადგენს ტოქსიკურობის განხილვის საგანს (მაგ. შემავრთველი

გლუტათიონის უმეტესობა) და არ საჭიროებს გამოკვლევას. მეტაბოლიტების წინაკლინიკური მახასიათებლები, რომელთაც გამოსაკვლევად გარკვეული მიზეზი (მაგ. ადამიანის უნიკალური მეტაბოლიტი) არსებობს, განხილულ უნდა იქნას თითოეული შემთხვევის საფუძველზე.

4. მწვავე ტოქსიკურობის კვლევები

ისტორიულად, მწვავე ტოქსიკურობის ინფორმაციის მოპოვება ხდება ორ ძუძუმწოვარ სახეობაში ერთი დოზის ტოქსიკურობის შემსწავლელი კვლევებიდან, როგორც კლინიკური ასე პარენტერალური მიღებისას. თუმცა, ასეთი ინფორმაციის მოპოვება შესაძლებელია სათანადოდ წარმართული მზარდი-დოზის კვლევებიდან ან ხანმოკლე ზღვრული-დოზების კვლევებიდან, რომლებიც განსაზღვრავენ მაქსიმალურად ასატან დოზას სახეობებში ზოგადი ტოქსიკურობის გამოკვლევისას (შენიშ. 8 და 9).

როცა მწვავე ტოქსიკურობის ეს ინფორმაცია ხელმისაწვდომია ნებისმიერი კვლევიდან, ცალკე ერთ-დოზიანი კვლევების ჩატარება არ არის რეკომენდებული. კვლევები, რომლებიც გვაწვდიან მწვავე ტოქსიკურობის ინფორმაციას შეიძლება შემოიფარგლოს მხოლოდ კლინიკური მიმართულებით და ასეთი მონაცემების მოპოვება შესაძლებელია არა სწორი ლაბორატორიული პრაქტიკის კვლევებიდან თუ კლინიკური ზემოქმედებას ადასტურებს სათანადო სწორი ლაბორატორიული პრაქტიკის განმეორებითი-დოზის ტოქსიკურობის კვლევები. ლეთაღურობა არ უნდა იყოს დასახული მიზან-შედეგი მწვავე ტოქსიკურობის შემაფასებელ კვლევებში. ზოგ შემთხვევაში (მაგ. მიკრო დოზული კვლევები; იხ სექცია 7) მწვავე ტოქსიკურობა ან ერთი-დოზის კვლევები შეიძლება განსხვავდებოდეს სექცია 1.5 აღწერილისგან, მაგრამ სათანადო უნდა იყოს დასახული კლინიკური დოზისა და მიღების ტიპისათვის. ეს კვლევები უნდა ჩატარდეს სწორი ლაბორატორიული პრინციპების შესაბამისად.

ფარმაცევტული საშუალებების მწვავე ტოქსიკურობაზე ინფორმაციის ქონა სასარგებლო იქნება ვიწინასწარმეტყველოთ ადამიანებში პერედოზირების შემთხვევებში მოსალოდნელი შედეგები და ეს ინფორმაცია ხელმისაწვდომი უნდა იყოს III ფაზისათვის. მწვავე ტოქსიკურობის ადრეული შეფასება მნიშვნელოვანი იქნება თერაპიული მაჩვენებლებისათვის, რადგან პაციენტები ამბულატორულ კლინიკურ კვლევებში პერედოზირების (მაგ. დეპრესია, ტკივილი და დემენცია) მაღალი რისკის ქვეშ არიან.

5. განმეორებითი-დოზის ტოქსიკურობის კვლევები

განმეორებითი-დოზის ტოქსიკურობის შემსწავლელი კვლევების რეკომენდებული ხანგრძლივობა ჩვეულებრივ დამოკიდებულია კლინიკური კვლევის ხანგრძლივობაზე, თერაპიულ მაჩვენებლებზე და დიაპაზონზე. პრინციპში, ცხოველებში ჩატარებული ტოქსიკურობის კვლევების ხანგრძლივობა, რომელიც ძუძუმწოვართა ორ სახეობაში ტარდება (ერთი სახეობა აუცლებლად არა მღრღნელი უნდა იყოს), ტოლი უნდა იყოს ან აჭარბდეს ადამიანებში ჩატარებული კლინიკური კვლევების ხანგრძლივობას, განმეორებითი-დოზის ტოქსიკურობის კვლევებისათვის რეკომენდებული ხანგრძლივობის მაქსიმუმადე (ცხრილი 1). ის შეზღუდული დოზები/გამოყოფა, რომელიც სათანადოდ არის მიჩნეული განმეორებითი-დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში აღწერილი სექციაში 1.5.

ისტ პირობებში, როცა გამოვლენილი იქნა მნიშვნელოვანი თერაპიული

ზრდა, თითოეულ შემთხვევაზე დაყრდნობით, კვლევა შეიძლება გაგრძელდეს განმეორებითი–დოზის ტოქსიკურობის კვლევის განსაზღვრულ ხანგრძლივობაზე მეტი ხნით.

5.1 კლინიკური განვითარების კვლევები

განმეორებითი–დოზის ტოქსიკურობის კვლევები ორ სახეობაში (ერთი არა მღრღნელი) მინიმუმ 2 კვირიანი ხანგრძლივობით (ცხრილი1), ზოგადად ხელს უწყობს ნებიმიერ 2 კვირიან კლინიკური განვითარების კვლევის განმტკიცებას. უფრო ხანგრძლივ კლინიკურ კვლევებს მხარი უნდა დაუჭიროს მინიმუმ შესაბამისი ხანგრძლივობის განმეორებითი–დოზის ტოქსიკურობის კვლევებმა. მღრღნელებში ექვს თვიანი და არა მღრღნელებში ცხრა თვიანი კვლევები ზოგადად ხელსუწყობენ კლინიკურ კვლევებში 6 თვეზე მეტი ხნით დოზირების განმტკიცებას (გამონაკლისები იხ. ცხრილი 1–ის სქოლიოში).

ცხრილი 1 განმეორებითი–დოზის ტოქსიკურობის კვლევების რეკომენდებული ხანგრძლივობა კლინიკური კვლევის ჩატარების ნებართვის მისაღებად

კლინიკური კვლევის ხანგრძლივობის მაქსიმუმი	განმეორებითი–დოზის ტოქსიკურობის კვლევების რეკომენდებული ხანგრძლივობის მინიმუმი კლინიკური კვლევის ნებართვის მისაღებად	
	მღრღნელები	არა მღრღნელები
2 კვირამდე	2 კვირა ^ა	2 კვირა ^ა
2 კვირასა და 6 თვეს შორის	იგივე რაც კლინიკური კვლევა ^ბ	იგივე რაც კლინიკური კვლევა ^ბ
> 6 თვე	6 თვე ^{ბ,ა}	9 თვე ^{ბ, ა, დ}

ა. შეერთებულ შტატებში, 2 კვირიანი კვლევების ალტერნატივად, გახანგრძლივებულმა ერთ დოზის ტოქსიკურობის კვლევებმა (იხ. ცხრილი3–ის სქოლიო გ) შეიძლება ხელი შეუწყოს ერთ დოზიან კვლევების განმტკიცებას ადამიანებში. 14 დღეზე ნაკლები ხანგრძლივობის კლინიკური კვლევები შეიძლება განმტკიცდეს იგივე ხანგრძლივობის ტოქსიკურობის კვლევებით რაც დაგეგმილი კლინიკური კვლევაა.

ბ. ზოგ გარემოებაში 3 თვეზე მეტი ხანგრძლივობის კლინიკური კვლევები შეიძლება დაიწყოს, იმ პირობით რომ ზელმისაწვდომი იქნება მონაცემები მღრღნელების და არა მღრღნელების 3 თვიანი კვლევებიდან, და კლინიკური კვლევების ადგილობრივი მარეგულირებელი პროცედურების შესაბამისად ხელმისაწვდომი იქნება სრული მონაცემები მღრღნელების და არა მღრღნელების ქრონიკული კვლევებიდან მანამ ვიდრე კლინიკური კვლევის დოზირების პერიოდი 3 თვეზე მეტი ხნით გახანგრძლივდება. სერიოზული ან სიცოცხლისათვის საშიში მაჩვენებლებისათვის ან თითოეული შემთხვევის საფუძველზე, ეს გახანგრძლივება შეიძლება განმტკიცდეს სრული ქრონიკული მღრღნელების მონაცემებით და არა მღრღნელების კვლევებიდან სიცოცხლის დროს ან ავტოფსიის შედეგად მიღებული მონაცემებით. არა

მღრღნელების სრული ჰოსტოპათოლოგიური მონაცემები ხელმისაწვდომი უნდა გახდეს დამატებითი 3 თვის განმავლობაში.

გ. შეიძლება იყოს შემთხვევები სადაც ძირითადი მასა არის პედიატრიული და არსებული ცხოველთა კვლევები (ტოქსიკურობა ან ფარმაკოლოგია) სამიზნე ორგანოებთან დაკავშირებით პოტენციური განვითარებას ავლენს. ასეთ შემთხვევებში ხანგრძლივი პერიოდის ტოქსიკურობის გამოკვლევა მცირე ასაკის ცხოველებში მიზანშეწონილ იქნება გარკვეულ პირობებში. (იხ. სექცია 12).

დ. ევროკავშირში, 6 თვიანი კვლევები არა მღრღნელებში მისაღებად არის მიჩნეული. თუმცა, სადაც უფრო ხანგრძლივი კვლევები ჩატარდა მიზანშეწონილი არ არის დამატებითი 6 თვიანი კვლევების ჩატარება.

ქვემოთ მოცემული მაგალითები სადაც 6 თვიანი ხანგრძლივობის კვლევები არა მღრღნელებში შესაძლოა მიზანშეწონილი იყოს იაპონიასა და აშშ-ში:

- როცა იმუნოგენურობა და ამტანობა ხელს უშლის უფრო ხანგრძლივი კვლევების ჩატარებას.
- განმეორებითი ხანმოკლე წამლის გამოყოფა იმ შემთხვევაშიც კი თუ ხანგრძლივობა 6 თვეზე მეტია, როგორცაა შაკიკის არა რეგულარული მკურნალობა, ერექტული დისფუნქცია, ან სიმპლექსური ჰერპესი.
- წამლის ქრონიკული მიღება კიბოს განმეორების რისკის შესამცირებლად.
- წამლები, რომლებისთვისაც სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა მცირეა.

5.2 საბაზრო ნებართვა

რისკის ქვეშ მყოფი მოსახლეობის რაოდენობისა და კლინიკურ კვლევებთან განსახვავებით კლინიკური პრაქტიკის შედარებით ნაკლებად კონტროლრებად პირობებში, ხანგრძლივი პერიოდის ან წინაკლინიკური გამოკვლევა შეიძლება ღირებული იყოს. განმეორებითი-დოზის ტოქსიკურობის კვლევების ხანგრძლივობა საბაზრო ნებართვის მისაღებად სხვადასხვა მკურნალობის პერიოდებისათვის მოცემულია მე-2 ცხრილში. თუმცა გარემოებების მცირე რიცხვისათვის მითითებული გამოყენება 2 კვირიდან 3 თვემდეა, მაგრამ ამისათვის არსებობს დიდი კლინიკური გამოცდილება, რომელიც სთავაზობს რეკომენდებულს მიღმა როგორც ფართოდ გავრცელებულ ასევე ხანგრძლივი პერიოდით გამოყენებას (მაგ. ალგუნება, სეზონური ალერგიული რინიტი, ტკივილი), გამოკვლევების ხანგრძლივობა შეიძლება უფრო სათანადოდ ეკვივალენტური იყოს იმ რეკომენდებულ 3 თვეზე მეტი ხანგრძლივობის მკურნალობის.

ცხრილი 2 განმეორებითი-დოზის ტოქსიკურობის კვლევების რეკომენდებული ხანგრძლივობა საბაზრო ნებართვის მისაღებად

მითითებული მკურნალობის ხანგრძლივობა	მღრღნელი	არა-მღრღნელი
2 კვირამდე	1 თვე	1 თვე
>2 კვირდან 1 თვემდე	3 თვე	3 თვე
>1 თვიდან 3 თვემდე	6 თვე	6 თვე
>3 თვე	6 თვე*	9 თვე* ^ა

იხ. სქოლიო გ და დ I ცხრილში.

6. ადამიანებში საწყისი დოზის შეფასება

ადამიანებში პირველი დოზის გასაზღვრა მნიშვნელოვანი ელემენტია კლინიკურ კვლევებში პირველი ჩართული პაციენტების უსაფრთხოების დასაცავად. ყველა შესაბამისი წინაკლინიკური მონაცემი, მათ შორის ფარმაკოლოგიური დოზის რეაქცია, ფარმაკოლოგიური/ტოქსიკოლოგიური პროფილი და ფარმაკოკინეტიკა გათვალისწინებული უნდა იქნას ადამიანებში საწყისი დოზის რეკომენდირებისას.

ზოგადად, დაუფიქსირებელი გვერდითი ეფექტების დონე, რომელიც განისაზღვრა წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევებში, რომლებიც ჩატარდა ყველაზე მეტად შესაფერის ცხოველთა სახეობებში, იძლევა მეტად მნიშვნელოვან ინფორმაციას. შემოთავაზებული საწყისი კლინიკური დოზა ასევე დამოკიდებული სხვადასხვა ფაქტორზე, მათ შორის ფარმაკოდინამიკაზე, მოლეკულის ცალკეულ ასპექტებზე და კლინიკური კვლევის დიზაინზე. სპეციფიკური განმარტებებისთვის იხ. რეგიონული სახელმძღვანელო.

საცდელი კლინიკური კვლევები (იხ. სექცია 7) ადამიანებში შეიძლება დაიწყოს ნაკლები ან განსხვავებულ წინაკლინიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, რასაც ზოგადად მოითხოვს კლინიკური განვითარების კვლევები (იხ. სექცია 5.1); აქედან გამომდინარე საწყისი (და მაქსიმალური) კლინიკური დოზის განსაზღვრა შეიძლება სხვადასხვაგვარი იყოს. სხვადასხვა დიზაინის საცდელ კლინიკურ კვლევებში საწყისი დოზისათვის რეკომენდებული კრიტერიუმები აღწერილია ცხრილში 3.

7. საცდელი კლინიკური კვლევები

ადიარებულია, რომ ზოგ შემთხვევაში ადამიანის მონაცემების ადრეულმა ხელმისაწვდომობამ, შეიძლება განაპირობოს გაუნჯობისებული ხედვა ადამიანის ფიზიოლოგიის/ფარმაკოლოგიისა, წამლის კანდიდატის მახასიათებლების ცოდნა და დაავადებასთან თერაპიული სამიზნის შესაბამისობა. ეს შეიძლება დააასრულოს გამარტივებულმა ადრეულმა საცდელმა მიდგომებმა. ამ სახელმძღვანელოთი გათვალისწინებული საცდელი კლინიკური კვლევები არის ის კვლევები, რომელთა ჩატარებაც იგეგმება ადრეულ I ფაზაში, მოიცავს ადამიანთა შეზღუდულ რაოდენობას, არ გააჩნია თერაპიული მიზანი და არ არის განზრახული კლინიკური ამტანაანობის გამოკვლევა. ისინი შეიძლება გამოყენებული იქნას სხვადასხვა პარამეტრების გამოსაკვლევად, მაგალითად როგორცაა ფარმაკოკინეტიკა, ფარმაკოდინამიკა და სხვა ბიომარკერები რომლებიც შეიძლება მოიცავდნენ პოზიტრონის გამოშვების ტომოგრაფიის რეცეპტორების შემაკავებლას და გადანაცვლებას ან სხვა დიაგნოსტიკურ ზომებს. ამ კვლევაში ჩართული პაციენტები შეიძლება

იყონ მასიდან ამორჩეული პაციენტები ან ჯანმრთელი მოხალისეები.

ამ სიტუაციებისათვის შესაბამისი წინაკლინიკური მონაცემების რაოდენობა და ტიპი დამოკიდებული იქნება ჩართული ადამიანების რაოდენობაზე, როგორც მაქსიმალურად გამოყენებულ კლინიკურ დოზაზე ასევე მის ხანგრძლივობაზე. ქვემოთ მოცემულ ცხრილში 3 მოცემულია უფრო დეტალური შეჯამება საცდელი კლინიკური კვლევის ხუთ სხვადასხვა მაგალითის, წინაკლინიკურ საკვლევ პროგრამებთან ერთად, რომლებიც რეკომენდებულია ამ ცალკეული მიღწევებისას. თუმცა შეიძლება გამოიყენებული იქნას ის ალტერნატიული მიღწევი, რომლებიც არ არის აღწერილი ამ სახელმძღვანელოში, მათ შორის ბიოტექნოლოგიური წარმოშობის პროდუქტების მხარდასაჭერი სტრატეგია. რეკომენდებულია, რომ ეს ალტერნატიული მიდგომები განხილული და შეთანხმებული იქნას მოქმედ მარეგულარებელ ორგანოებთან. ამ მიდგომებიდან ნებისმიერის გამოყენებამ შეიძლება შეამციროს წამლის განვითარებაში ცხოველების გამოყენება.

ამ ხუთი მიდგომის რეკომენდებული საწყისი და მაქსიმალური დოზები მოცემულია ცხრილში 3. ყველა შემთხვევაში, ფარმაკოდინამიკის დაფარმაკოლოგიის დახასიათება მნიშვნელოვანია რომ *ინ ვივო* და/ან *ინ ვიტრო* მოდელების გამოყენებით უნდა მოხდეს, როგორც მითითებულია ცხრილში 3 და სექციაში 2 და გამოყენებული უნდა იქნას ადამიანების დოზის შერჩევისას.

7.1 მიკრო დოზის კვლევები

ქვემოთ აღწერილია მიკროდოზის ორი სხვადასხვა მიდგომა, დეტალური ინფორმაცია მოცემულია ცხრილში 3.

პირველი მიდგომა მოიცავს არაუმეტეს საერთო 100 მკგ დოზას, რომელიც ნებისმიერმა პაციენტმა შეიძლება მიიღოს როგორც ერთი დოზა ან შეიძლება გაიყოს. ეს ხელსაყრელი იქნება სამიზნე რეცეპტორების შეკავების ან ქსოვილის განაწილება პოზიტრონის გამოშვების ტომოგრაფიის კვლევაში. მეორე შეიძლება გამოყენებული იქნას ფარმაკოკინეტიკის შესაფასებლად იზოტოპური ეტიკეტის აგენტის გამოყენებით ან მის გარეშე.

მიკროდოზის მეორე მიდგომა მოიცავს ≤ 5 მიღებას მაქსიმუმ 1000 მკგ-ის წამლის თითოეული მიღებისას (საერთო ჯამში 500 მკგ თითოეულ პაციენტზე). ეს ხელსაყრელი იქნება ზემოთ აღწერილი მიკროდოზის პირველი მიდგომის მსგავსი განაცხადებისთვის, მაგრამ ნაკლებად აქტიური პოზიტრონის გამოშვების ტომოგრაფიის ლიგანდებით.

ზოგ სიტუაციაში, შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს კლინიკური მიკროდოზის კვლევის ჩატარება პერორალური მიღებისათვის განკუთვნილი პროდუქტის ინტრავენური მიღებით, რომლისთვისაც პერორალური წინაკლინიკური ტოქსიკოლოგიის პაკეტი უკვე არსებობს. ამ შემთხვევაში ინტრავენური მიკროდოზა კვალიფიცირებული უნდა იქნას არსებული პერორალური ტოქსიკოლოგიური კვლევებით როგორც აღწერილი ცხრილში 1 ან 3, მიდგომა 3, სადაც მიღწეული იქნა გამოყოფის ადექვატური ზღვარი. ამ სიტუაციაში რეკომენდებული არ არის წამლის ნივთიერების ადგილობრივი ტოლერანტობის გამოკვლევა ინტრავენური მიღებისას, რადგან მიღებული დოზა ძალიან დაბალია (მაქსიმუმ 100 მკგ). თუ გამოიყენება ნოვატორული ინტრავენური მოწყობილობა, მაშინ უნდა შეფასდეს მოწყობილობის

ადგილობრივი ტოლერანტობა.

7.2 ერთი დოზის კვლევები ქვე-თერაპიული დოზებისას ან მოსალოდნელ თერაპიულ ზღვარში

მესამე მიდგომა მოიცავს ერთი დოზის კლინიკურ კვლევას, რომელიც ჩვეულებრივ იწყება სუბ-თერაპიული დოზებით და ხდება მისი შესაძლოა გაზრდა ფარმაკოლოგიურ ან მოსალოდნელ თერაპიულ ზღვრამდე. (იხ. ცხრილი 3). მაქსიმუმი დასაშვები დოზა დაფუძნებული უნდა იყოს წინაკლინიკურ მონაცემებზე, მაგრამ შესაძლოა შეიზღუდოს კვლევის მიმდინარეობისას მოპოვებული კლინიკური ინფორმაციის გაერთიანებისას. ამ მიდგომამ შეიძლება საშუალება მოგვცეს, განვსაზღვროთ მაგალითად არა რადიო-ნიშნული წამლის ფარმაკოდინამიკის პარამეტრები, ზუსტად ან მიახლოებით სავარაუდო ფარმაკოდინამიკურად აქტიურ დოზებში. მეორე მაგალითი შეიძლება იყოს სამიზნე დანიშნულების ან ერთი დოზის შემდგომი ფარმაკოლოგიის შეფასება. ეს მიდგომა არ არის განკუთვნილი მაქსიმალურად ასატანი კლინიკური დოზის განსაზღვრისათვის (იხ. გამონაკლისი, ცხრილი 1, სქოლიო ა).

7.3 მრავალჯერადი დოზის კვლევები

ცხრილ 3-ში მოცემულია ორი სხვადასხვა წინაკლინიკური მიდგომა (4 და 5) მრავალჯერადი დოზის კლინიკური კვლევების ხელ შესაწყობად. ეს მიდგომები 14 დღიან დოზირებას უწყობს ხელს, რომელიც განკუთვნილია ადამიანებში ტერაპიული ზღვრული დოზის ფარმაკოდინამიკისა და ფარმაკოკინეტიკის დასადგენად მაგრამ არის განკუთვნილი მაქსიმალურად ასატანი კლინიკური დოზის დადგენისათვის.

მიდგომა 4 მოიცავს 2 კვირიან განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებს მღრღნელებში და არა-მღრღნელებში, სადაც ცხოველებში დოზის შერჩევა დაფუძნებულია მოსალოდნელი რკალ ქვეშა არის რამოდენიმე გამოყოფაზე მაქსიმალური კლინიკური დოზისას. მიდგომა 5 მოიცავს 2 კვირიან ტოქსიკურობის კვლევას მღრღნელების სახეობაში და დასაბუთებულ არა-მღრღნელების კვლევას, რომელიც განკუთვნილია იმის გამოსაკვლევად, არის თუ არა გამოუვლენელი გვერდითი ეფექტის დონე მღრღნელებში ასევე არა ტოქსიკური დოზა არა-მღრღნელებში. თუ არა-მღრღნელებში გამოვლინდა ტოქსიკური ეფექტები დაუკვირვებელი გვერდითი ეფექტის დონის გამოყოფისას, კლინიკური მიღება უნდა გაგრძელდეს ამ სახეობებში ჩატარებულ შემდგომ წინა კლინიკურ კვლევამდე (ჩვეულებრივ სტანდარტული ტოქსიკურობის კვლევა (იხ. სექცია 5)).

ცხრილი 3 რეკომენდებული წინა-კლინიკური კვლევები საცდელი კლინიკური კვლევების განსამტკიცებლად

Clinical:		Non clinical:		
მისაღები დოზა	საწყისი და მაქსიმალური დოზა	ფარმაკოლოგია	ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევები ^ა	გენოტოქსიკურობა ^ბ / სხვა
მიდგომა 1: მთლიანი დოზა ≤ 100 მკგ (დოზებს შორის ინტეგრალის გარეშე) და მთლიანი დოზა ≤ 1/100 NOAEL და ≤1/100 ფარმაკოლოგიურად აქტიური დოზა (სკალირებული მგ/კგ-ზე ინტრავენურსათვის და მგ/მ ² პერორალურსათვის).	მაქსიმალური და საწყისი დოზები შეიძლება ერთი და იგივე იყოს მაგრამ ერთად აღებული არ უნდა აღემატებოდეს 100 მკგ დოზას.	ინ ვიტრო მიზანი/ რეცპტორის მონახაზი უნდა გაკეთდეს. ხელმისაწვდომი უნდა იყოს პირველადი ფარმაკოლოგიის სათანადო მახასიათებლები (მოქმედების ტიპი და/ან ეფექტები) ფარმაკოდინამიკურად შესაბამის მოდელში, ადამიანებში დოზის შერჩევისათვის.	გახანგრძლივებული ერთი დოზის ტოქსიკურობის კვლევა (იხ. სქოლიო გ და დ) ერთ სახეობაში, ჩვეულებრივ მდრღნელში წამლის მიღების მიზანმიმართული ტიპის ტოქსიკოკინეტიკური მონაცემებით, ან ინტრა – ვენურად. მაქსიმალური დოზად შეიძლება გამოყენებული იქნას 1000-ჯერადი კლინიკური დოზა მგ/კგ-ის საფუძველზე ინტრა ვენურისათვის მგ/მ ² პერორალურისათვის.	გენოტოქსიკურობის კვლევები არ არის რეკომენდებული, მაგრამ სერიოზული გვერდითი რეაქციის შემთხვევების შემთხვევაში კვლევა შეტანილი უნდა იქნას კლინიკური კვლევის განაცხადში. მაღალ რადიო-აქტიური აგენტებისათვის (მაგ. ტომოგრაფიის აგენტები), მოწოდებული უნდა იქნას შესაბამისი PK და დოზი-მეტრიული შეფასებები.

<p>მიდგომა 2: საერთო დოზა ≤ 500 მკგ, მაქსიმუმ 5 მიღება დოზებს შორის გამორეცხვით (6 ან მეტი ფაქტობრივი ან სავარაუდო ნახევარ-ცხოვრება) და თითოეული დოზა ≤ 100 მკგ და თითოეული დოზა ≤ 1/100 NOAEL-ის და ≤ 1/100 ფარმაკოლოგიურად აქტიური დოზის.</p>	<p>მაქსიმალური და საწყისი დოზები შეიძლება ერთი და იგივე იყოს მაგრამ ერთად აღებული არ უნდა აჭარბებდეს 100 მკგ დოზას.</p>	<p><i>ინ ვიტრო</i> მიზანი/ რეცპტორის მონახაზი უნდა გაკეთდეს. ხელმისაწვდომი უნდა იყოს პირველადი ფარმაკოლოგიის სათანადო მახასიათებლები (მოქმედების ტიპი და/ან ეფექტები) ფარმაკოდინამიკურად შესაბამის მოდელში, ადამიანებში დოზის შერჩევისათვის.</p>	<p>7-დღიანი განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევა ერთ სახეობაში, ჩვეულებრივ მდრღნელებში, განრახული მიღების ტიპის ტოქსიკოლოგიური მონა-ცემებით, ან ინტრავენურად. ჰემატოლოგიის, კლინიკური ქიმიის, ნეკროსკოპიის და ჰისტოპათოლოგიის მონაცემები დართული უნდა იყოს. მაქსიმალური დოზად შეიძლება გამოყენებული იქნას 1000-ჯერადი კლინიკური დოზა მგ/კგ-ის საფუძველზე ინტრავენურისათვის მგ/მ² პერორალურისათვის.</p>	<p>გენოტოქსიკურობის კვლევები არ არის რეკომენდებული, მაგრამ სერიოზული გვერდითი რეაქციის შემავსებელი ნებისმიერი კვლევა შეტანილი უნდა იქნას კლინიკური კვლევის განაცხადში. მაღალ რადიო-აქტიური აგენტებისათვის (მაგ</p>
---	---	--	---	--

ცხრილი 3 რეკომენდებული წინა-კლინიკური კვლევები საცდელი კლინიკური კვლევების განსამტკიცებლად

კლინიკური:		წინაკლინიკური:		
მისაღები დოზა	საწყისი და მაქსიმალური	ფარმაკოლოგია	ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევები ^ა	გენოტოქსიკურობა ^ბ
მიდგომა 3 ერთი დოზის კვლევები ქვე-თერაპიული დოზებისას ან სავარაუდო თერაპიული ზღვარი.	წაწყისი დოზა დაფუძნებული უნდა იყოს ტოქსიკურობის მაჩვენებლების ტიპზე, რომლებიც გამოვლინდა ყველაზე მგრძობიარე სახე-ობებში, და ფარმაკოლო-გიურად აქტიური დოზის გათვალისწინებაზე. ადამიანების საწყისი დოზირების სხვა მოსაზრებებისათვის განხილული უნდა იქნას რეგიონალური სახელმძღვანელო. მაქსიმალური დოზა შესა-ძლოა უარყოფდეს 1/2 NOAEL-ს გამოყოფას	ინ ვიტრო მიზანი/ რეცპტორის მონახაზი უნდა გაკეთდეს. ხელმისაწვდომი უნდა იყოს პირველადი ფარმაკოლოგიის სათანადო მახასიათებლები (მოქმედების ტიპი და/ან ეფექტები) ფარმაკოდინამიკურად შესაბამის მოდელში, ადამიანებში დოზის შერჩევისათვის. უსაფრთხოების ფარმაკოლოგიის მთავარი მუხტი (იხ. სექცია 2).	გახანგრძლივებული ერთი დოზის ტოქსიკურობის კვლევა, როგორც მღრღნელებში ასევე არა-მღრღნელებში (იხ. სქოლიო გ წამლის მიღების მიზანმიმართული ტიპის ტოქსიკოკინეტიკური, ჰემატოლოგიური, კლინიკური ქიმიის, ნეკროპსიის და ჰისტოპათოლოგიის მონაცემებით. ამ სიტუაციაში უმაღლესი დოზა უნდა იყოს MTD, MFD ან შეზღუდული დოზა (იხ. სექცია 1.5).	ცნობების ავტომატური შეტანის სისტემის ანალიზი (ან სხვა ალტერნატიული ანალიზი თუ ცნობების ავტომატური შეტანის სისტემის ანალიზი არ არის მიზანშეწონილი, მაგ, ანტიბაქტერიული პროდუქტებისათვის).

ცხრილი 3 რეკომენდებული წინა-კლინიკური კვლევები საცდელი კლინიკური კვლევების განსამტკიცებლად

კლინიკური:		წინაკლინიკური:		
მისაღები დოზა	საწყისი და მაქსიმალური დოზა	ფარმაკოლოგია	ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევები ^ა	გენოტოქსიკურობა ^ბ

<p>მიდგომა 4: დოზირება 14 დღემდე თერაპიულ ზღვარში, მაგრამ რომელიც არ არის განზრახული კლინიკურად მაქსიმალურად ასატანი დოზის შესაფასებლად.</p>	<p>ორივე სახეობაში ტოქსიკურობისათვის გაითვალისწინეთ მოქმედი რეგიონალური სახელმძღვანელო კლინიკური საწყისი დოზისათვის. თუ ტოქსიკურობა არ გამოვლინდება რომელიმე სახეობაში (მაგ. უნდა ეთანხმებოდეს NOAEL-ს, არის გამოკვლეული უმაღლესი დოზა და გამოყენებული დოზები სხვაგვრად არ ყოფილა შეზღუდული, მაგ. არ არის MFD), ან გამოვლინდა მხოლოდ ერთ სახეობაში, კლინიკურად საწყისი დოზა უნდა იყოს ის დოზა, რომელიც იძლევა სავარაუდო კლინიკურ AUC მნიშვნელობას (დაფუძნებული ან სახეობათაშორის PK მოდელირებაზე ან მგ/მ² გარდაქმნაზე) რომელიც არის NOAEL-ში AUC-ის დაახლოებით 1/50 იმ</p>	<p><i>ინ ვიტრო</i> მიზანი/რეცპტორის მონახაზი უნდა გაკეთდეს. ხელმისაწვდომი უნდა იყოს პირველადი ფარმაკოლოგიის სათანადო მახასიათებლები (მოქმედების ტიპი და/ან ეფექტები) ფარმაკოდინამიკურად შესაბამის მოდელში, ადამიანებში დოზის შერჩევისათვის. უსაფრთხოების ფარმაკოლოგიის მთავარი მუხტი (იხ. სექცია 2) მსგავსი დოზების გამოყენებით ტოქსიკოლოგიურ კვლევებში გამოყენებულ დოზებთან მიმართებაში.</p>	<p>2- კვირიანი განმეორე- ბითი დოზის ტოქსიკუ- რობის კვლევები მღრღნელებში და არა მღრღნელებში სტანდარ- ტული პარამეტრების შეფასებით და სადაც დოზის შერჩევა ცხოველებში დაფუძნე- ბულია მოსალოდნელუ კლინიკური AUC-ის გამოყოფის მაქსიმალურ დოზაზე.</p>	<p>ცნობების ავტომატური შეტანის სისტემის ანალიზი (ან სხვა ალტერნატიუ ლი ანალიზი თუ ცნობების ავტომატური შეტანის სისტემის ანალიზი არ არის მიზანშეწონი ლი, მაგ, ანტიბაქტერი ული პროდუქტების (სათვის) და ისეთი ანალიზი (<i>ინ ვიტრო</i> ან <i>ინ ვივო</i>) რომელიც ძუძუმწოვართ ა სისტემაში ქრომოსომულ ი დაზიანების გამოვლენის საშუალებას იძლევა.</p>
--	---	---	--	---

	<p>ორივე სახეობაში ტოქსიკურობის გარეშე, რეკომენდებულია კლინიკურმა დოზამ არ გადააჭარბოს 1/10 დაბალი გამოყოფა (AUC) ორივე სახეობაში ცხოველებში გამოცდილი დოზის უმაღლესია.</p> <p>როცა ტოქსიკურობის დემონსტრირება მხოლოდ ერთ სახეობაში ხდება, მაქსიმალურმა კლინიკურმა დოზამ არ უნდა უფრო დიდი ვიდრე NOEL იმ ცხოველებში, რომლებშიც გამოვლინდა ტოქსიკურობა, ან 1/2 უმაღლეს დოზებით გამოცდილი AUC ცხოველებში რომლებიც არ ავლენენ ტოქსიკურობას, რომელიც უფრო დაბალია. ორივე სახეობაში ტოქსიკურობის გამოვლენისას მაქსიმალური კლინიკური დოზა დაფუძნებული უნდა იყოს რისკის შეფასების სტანდარტულ მიდგომებზე და ამ სპეციფიკურ შემთხვევებში შესაძლოა გამოვლინდეს კლინიკურად მაქსიმალურად ასატანი დოზა.</p>			
--	---	--	--	--

ცხრილი 3 რეკომენდებული წინა-კლინიკური კვლევები საცდელი კლინიკური კვლევების განსამტკიცებლად

კლინიკური:		წინაკლინიკური:		
მისაღები დოზა	საწყისი და მაქსიმალური დოზა	ფარმაკოლოგია	ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევები ^ა	გენოტოქსიკურობა ^ბ
<p>მიდგომა 5: დოზირება 14 დღემდე და რომელიც არ გადააჭარბებს არა მღრღნელებში დოზირების ხანგრძლივობას, თერაპიულ ზღვარში, მაგრამ რომელიც არ არის განზრახული კლინიკურად დასაქვანად მაქსიმალურად ასატანი დოზის შესაფასებლად.</p>	<p>საწყისი დოზის მოსალოდნელი გამოყოფა არ უნდა აღემატებოდეს 1/50 NOAEL-ს უფრო მგრძობიარე სახეობებში მგ/მ²-ის საფუძველზე. ადამიანებში საწყის დოზაზე სხვა მოსაზრებებისათვის, გაეცანით რეგიონალურ სახელმძღვანელოს. ადამიანებში გამოყოფის მაქსიმუმში არ უნდა იყოს NOAEL-ში AUC-ზე მაღალი არა-მღრღნელებში ან არ უნდა იყოს NOAEL-ში 1/2 უფრო მაღალი მღრღნელებში, რომელიც უფრო დაბალი იქნება ^ა.</p>	<p><i>ინ ვიტრო</i> მიზანი/რეცპტორის მონახაზი უნდა გაკეთდეს. ხელმისაწვდომი უნდა იყოს პირველადი ფარმაკოლოგიის სათანადო მახასიათებლები (მოქმედების ტიპი და/ან ეფექტები) ფარმაკოდინამიკურად შესაბამის მოდელში, ადამიანებში დოზის შერჩევისათვის. უსაფრთხოების ფარმაკოლოგიის მთავარი მუხტი (იხ. სექცია 2) მსგავსი დოზების გამოყენებით ტოქსიკოლოგიურ კვლევებში გამოყენებულ დოზებთან მიმართებაში.</p>	<p>სტანდარტული 2 კვირიანი განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევა მღრღნელებში (როცა მღრღნელები შესაბამის სახეობად არის მიჩნეული). უმაღლესი დოზა უნდა იყოს MTD, MFD ან შეზღუდული დოზა (იხ. სექცია 1.5). დამადასტურებელი კვლევა არა-მღრღნელებში (n=3) მოსალოდნელ NOAEL გამოყოფისას მღრღნელებში, მინიმუმ სამი დღის ხანგრძლივობით და არა ნაკლებ დაგეგმილი კლინიკური კვლევის ხანგრძლივობით. ალტერნატიულად, მზარდი დოზის კვლევა არა-მღრღნელებში მინიმუმ სამი დღის ხანგრძლივობით და არა ნაკლებ დაგეგმილი კლინიკური კვლევის ხანგრძლივობით სავარაუდო NOAEL გამოყოფისას მღრღნელებში.</p>	<p>ცნობების ავტომატური შეტანის სისტემის ანალიზი (ან სხვა ალტერნატიული ანალიზი თუ ცნობების ავტომატური შეტანის სისტემის ანალიზი არ არის მიზანშეწონილი, მაგ, ანტიბაქტერიული პროდუქტებისათვის) და ისეთი ანალიზი (<i>ინ ვიტრო</i> ან <i>ინ ვივო</i>) რომელიც მუქმწოდვართა სისტემაში ქრომოსომული დაზიანების გამოვლენის საშუალებას იძლევა. თუ გამოიყენება <i>ინ ვიტრო</i> შეფასება მაშინ ის უნდა იყოს მღრღნელების ტოქსიკურობის შემსწავლელი კვლევა.</p>

- ა. ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევები უნდა წარიმართოს სწორი ლაბორატორიული პრაქტიკის შესაბამისად.
- ბ. იხ. შენიშ. 10 გენოტოქსიკურობის კვლევის დიზაინსა და დოზის შერჩევაზე.
- გ. ზოგადად, გახანგრძლივებული ერთი დოზის კვლევები შედგენილი უნდა იყოს ჰემატოლოგიის, კლინიკური ქიმიის, ნეკროფსიის და ჰისტოპათოლოგიის მონაცემების (საკონტროლო და მაღალი დოზა მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ მკურნალობასთან დაკავშირებული პათოლოგია არ გამოვლენილა მაღალი დოზისას) შესაფასებლად ერთი დოზის მიღების შემდეგ, შემდგომი შეფასებები ჩატარდება 2 კვირის შემდეგ შეყოვნებული ტოქსიკურობის და/ან გამოჯანმრთელების შესაფასებლად. ჩვეულებრივ მღრღნელების დიზაინი შედგება 10 ცხოველის/სქესის/ჯგუფისაგან რომლებიც უნდა შეფასდეს დოზირების შემდგომ დღეს, და 5 ცხოველის/სქესის/ჯგუფისაგან შერჩეული დოზის დონეებზე რომლებიც შეფასდება პოსტ-დოზირებიდან 14 დღეში. ჩვეულებრივა არა-მღრღნელების დიზაინი შედგება 3 ცხოველის/სქესის/ჯგუფისაგან რომლებიდანაც ყველა ჯგუფი მეორე დღეს და 2/სქესი დოზის დონეებისათვის შეფასდება მე-14 დღეს.
- დ. შექცევადობის/შეყოვნების ტოქსიკურობის ერთი დოზის დონეების შეფასება მე-14 დღეს ხელს შეუწყობს მიკროდოზის მიდგომის განმტკიცებას. გამოყენებული დოზის დონე არ არის აუცილებელი იყოს მაღალი დოზა, მაგრამ უნდა იყოს მინიმუმ 100-ჯერ კლინიკური დოზა.
- ე. კლინიკურ კვლევაში გვირდითი ეფექტების არ არსებობის შემთხვევაში, AUC-ზე მაღლა ესკალაცია შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს თუ ტოქსიკურობის კვლევის მაჩვენებლები ადამიანებში სავარაუდოდ მონიტორირებადი, შექცევადი და დაბალი სიმწვავისაა.

8. ადგილობრივი ამტანობის კვლევები

ადგილობრივი ამტანობის კვლევები სასურველია შეფასდეს გამიზნული თერაპიული გზით, როგორც ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევების ნაწილი; ცალკე კვლევები არ არის რეკომენდებული.

ადამიანებში არა თერაპიული შეზღუდული მიღების გზის (მაგ. ერთი ინტრავენური დოზა პერორალური დოზის აბსოლუტური ბიოშეღწერადობის განსაზღვრისათვის) მხარდასაჭერად, მიზანშეწონილად ჩაითვლება ერთი დოზის ადგილობრივი ამტანობის კვლევა ერთ სახეობაში. იმ შემთხვევებში, როცა მოსალოდნელი სისტემური გამოყოფა (AUC და C_{max}) არა თერაპიული მიღებისას მოიცავს არსებულ ტოქსიკოლოგიურ პაკეტს, ადგილობრივი ამტანობის კვლევების მიზან-შედეგები შეიძლება შემოიფარგლოს კლინიკური ნიშნებით და შესაბამისი ცენტრის მაკროსკოპული და მიკროსკოპული გამოკვლევით. ადგილობრივი ამტანობისათვის მიღებული ფორმულაცია არ არის აუცილებელი კლინიკური ფორმულაციის იდენტური იყოს, მაგრამ ავლელბელია იყოს მისი მსგავსი.

ინტრავენური მიკრო დოზის კვლევისათვის, რომელიც განმტკიცებულია პერორალური ტოქსიკოლოგიური პაკეტით (იხ. სექცია 7), წამლის ნივითიერების ადგილობრივი ამტანობის შეფასების საფუძველი არ არსებობს. თუ ახალი ინტრავენური მოწყობილობა გამოიყენება, მაშინ უნდა შეფასდეს ამ მოწყობილობის ადგილობრივი ამტანობა.

პარენტერალური პროდუქტებისათვის, უნდა ჩატარდეს ადგილობრივი ამტანობის შეფასება გაუთვალისწინებელ საინექციო ზონებში, სადაც საჭიროა, პაციენტების დიდი რაოდენობის ჩართვამდე (მაგ. III ფაზის კლინიკური კვლევები). ასეთი კვლევების მიდგომა სხვადასხვა რეგიონში სხვადასხვაა. ასეთი კვლევები ზოგადად არ არის რეკომენდებული შეერთებულ შტატებში (გამონაკლისის მაგალითი იქნებოდა ინტრათეკალი ეპიდურული მიღების გზისათვის). იაპონია და ევროკავშირი რეკომენდაციას უწევს ერთ დოზის პარავენურ მიღებას ინტრავენური მიღების გზისათვის. სხვა პარენტერალური მიღების გზა უნდა შეფასდეს თითოეული შემთხვევის განხილვის საფუძველზე.

9. გენოტოქსიკურობის კვლევები

გენების მუტაციის ანალიზი ზოგადად საკმარისად მიიჩნევა ყველა ერთი დოზის კლინიკური განვითარების მხარდასაჭერად. მრავალი დოზის კლინიკური განვითარების კვლევების მხარდასაჭერად, უნდა ჩატარდეს დამატებითი შეფასება რომელიც გამოავლენს ძუძმწოვრების სისტემა(ებ)ში ქრომოსომულ დაზიანებას (იხ. შენიშვნა 10). II ფაზის კვლევების დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს გენოტოქსიკურობის უმარავი ტესტი (იხ. შენიშვნა 10).

თუ პოზიტიური მაჩვენებელი გამოვლინდება, უნდა ჩატარდეს შეფასება და შემდეგ შესაძლებელია დამატებითი გამოკვლევა (იხ. შენიშვნა 10), რომ განისაზღვროს ადამიანებში წამლის შემდგომი მიღება ისევე თუ იქნება მიზანშეწონილი.

გენოტოქსიკურობის კვლევები რეკომენდებულია საცდელი კლინიკური კვლევის მიდგომების მხარდასაჭერად და ისინი განხილულია სექციაში 7.

10. კარცენოგენურობის კვლევები

კარცენოგენური გამოკვლევებისათვის შესაბამისი პირობები განხილულია ICH S1A დოკუმენტში (იხ. შენიშვნა 11). თუ კარცენოგენური კვლევები რეკომენდებული კლინიკური მაჩვენებლებისთვის, ისინი უნდა ჩატარდეს საბაზრო განაცხადის მხარდასაჭერად. მხოლოდ იმ შემთხვევებში, როცა მნიშვნელოვანი მიზეზი არსებობს კარცენოგენური რისკის შესახებ კვლევის შედეგები შეტანილი უნდა იქნას კლინიკური კვლევების მხარდასაჭერად. მარტო ხანგრძლივი კლინიკური კვლევის პერიოდი არ მიიჩნევა შემფოთების მნიშვნელოვან მიზეზად.

მოზრდილებში ან ჩვილებში გარკვეული სერიოზული დაავადების სამკურნალოდ

განვითარებული ფარმაცევტული საშუალებებისათვის, კარცენოგენური გამოკვლევა, თუ რეკომენდებულია, შეიძლება ჩატარდეს დასტური მიღების შემდეგ.

11. რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევები

რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევები (იხ. შენიშ. 3) უნდა ჩატარდეს იმ მასის შესაბამისად, რომელთა გამოკვლევაც უნდა მოხდეს.

11.1 მამაკაცები

მამაკაცები შეიძლება ჩაერთონ I და II კვლევებში ვიდრე ჩატარდებოდეს მამაკაცების ნაყოფიერების კვლევები, რადგან მამაკაცის რეპროდუქციული ორგანოების შეფასება ხდება განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში (იხ. განმარტება 2).

მამაკაცების ნაყოფიერების კვლევები (შენიშ. 3) უნდა ჩატარდეს ფართო მასშტაბის ან ხანგრძლივი პერიოდის კლინიკური კვლევების დაწყებამდე. (მაგ. III ფაზის კვლევები).

11.2 შვილოსნობის უნარის არ მქონე ქალები

შვილოსნობის უნარის არ მქონე ქალები (მაგ. პერმანენტულად სტერილიზებული, პოსტ მენოპაუზური პერიოდის) შეიძლება ჩაერთონ კლინიკურ კვლევაში რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევების გარეშე (რომელიც მოიცავს ქალთა რეპროდუქციული ორგანოების შეფასებას). პოსტ მენოპაუზურად მიიჩნევა ქალი, რომელსაც მენსტრუაციული ციკლი 12 თვის განმავლობაში არ ქონია ალტერნატიული სამედიცინო მიზეზის გარეშე.

11.3 შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები

ვიდრე პოტენციური რისკებსა და სარგებელზე ინფორმაცია გახდებოდეს ცნობილი, შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებისათვის (WOCBP) არსებობს მაღალი დონის პოტენციური რისკი, ემბრიონზე ან ნაყოფზე გაუთვალისწინებელ ზემოქმედებაზე. კლინიკურ კვლევებში შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვის მხარდასაჭერი რეკომენდაციები რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევების დროზე ყველა ICH რეგიონში ერთნაირია.

ემბრიონზე ან ნაყოფზე გაუთვალისწინებელი გამოყოფის რისკის მინიმალიზება, მისი დახასიათება მნიშვნელოვანია, როცა კლინიკურ კვლევებში შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვა ხდება. ამ მიზნის მისაღწევი ერთი გზა არის რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევების ჩატარება წამლისათვის დამახასიათებელი რისკების გამოსავლენად და სათანადო სიფრთხილის ზომების მისაღებად კლინიკურ კვლევებში შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვისას. მეორე გზა არის რისკის შემცირება სიფრთხილის ისეთი ზომების მიღებით, როცა კლინიკურ კვლევებში იკრძალება ორსულობა. ორსულობის საწინააღმდეგო სიფრთხილის ზომები მოიცავს ორსულობის ტესტირების ჩატარებას (მაგ. HCG-ის (ადამიანის ქორიონული გონადოტროფინი) β -ქვე ერთეულზე დაფუძნებით), ჩასახვის საწინააღმდეგო მაღალ ეფექტური მეთოდების გამოყენება (იხ. განმარტება 3), და კვლევაში ჩართვა მხოლოდ დადასტურებული მენსტრუალური პერიოდის შემდეგ. კვლევის მიმდინარეობისას ორსულობის ტესტის ჩატარება და პაციენტების გათვითცნობიერება საკმარისი უნდა იყოს ორსულობის თავიდან ასაცილებელი ზომების უზრუნველსაყოფად წამლის ზემოქმედების პერიოდში (რომელმაც შეიძლება კვლევის ხანგრძლივობას გადააჭარბოს). ამ გზების მხარდასაჭერად, ინფორმირებული თანხმობა დაფუძნებული უნდა იყოს რეპროდუქციული ტოქსიკურობის ნებისმიერ სათანადო ინფორმაციაზე, როგორცაა მსგავსი სტრუქტურული ფარმაცევტული საშუალებების პოტენციური ტოქსიკურობის ზოგადი შეფასება ან ფარმაკოლოგიური ეფექტები. თუ შესაფერისი რეპროდუქციული ინფორმაცია არ არსებობს, მიწოდებული უნდა იქნას ემბრიონზე ან ნაყოფზე პოტენციური ჯერ უცნობი რისკები.

ყველა ICH რეგიონში, ცალკეულ შემთხვევებში შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვა შესაძლებელია ადრეულ კლინიკურ კვლევებში წინა კლინიკური განვითარებადი

ტოქსიკურობის კვლევების გარეშე (მაგ. ემბრიონ–ნაყოფის კვლევები). ერთ შემთხვევაში ოსულობა შეიძლება რისკის ინტენსიური კონტროლის ქვეშ იყოს ხანმოკლე (მაგ. 2 კვირიანი) კლინიკურ კვლევებში. მეორე შემთხვევაში, სადაც შეიძლება პრედომინანტული იყოს დაავადება ქალებში და კლინიკური კვლევის ეფექტური მიზნების მიღწევა ვერ მოხერხდება შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების კვლევაში ჩართვის გარეშე და სადაც საკმარისი სიფრთხილის ზომებია მიღებული ორსულობის თავიდან ასაცილებლად (იხ. ზემოთ).

წინა კლინიკური განვითარებადი პერიოდის ტოქსიკურობის კვლევების გარეშე, შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებში კვლევის ჩატარებისას გასათვალისწინებელი დამატებითი პირობები მოიცავს აგიტის მოქმედების მექანიზმის ცოდნას, ფარმაცევტული აგენტის ტიპს, ნაყოფზე ზემოქმედების ხარისხს ან განვითარებადი ტოქსიკურობის კვლევების ვერ ჩატარებას ცხოველთა შესაბამის მოდელში. მაგალითად, მონოკლონური ანტიცხეულები რომელთა ზემოქმედება ემბრიონზე-ნაყოფზე ორგანოგენეზისას ადამიანებში უნდა იყოს დაბალი არსებულ სამეცნიერო ცოდნაზე დაყრდნობით, განვითარებადი ტოქსიკურობის კვლევები შეიძლება ჩატარდეს III ფაზის დროს. დასრულებული მოხსენებები უნდა გადაეცეს საბაზრო განაცხადთან ერთად.

ზოგადად, სადაც შესაბამისი რეპროდუქციული ტოქსიკურობის წინასწარი მონაცემები არის ხელმისაწვდომი (იხ. განმარტება 4) ორი სახეობაზე და სადაც კლინიკურ კვლევებში ორსულობის თავიდან ასაცილებელი ზომები (იხ. ზემოთ) გამოიყენება, შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვა (150–მდე) შედარებით ხანოკლე (3 თვემდე) ხანგრძლივობით საკვლევი მკურნალობის მიღებაზე შეიძლება მოხდეს, განსაზღვრული რეპროდუქციული ტოქსიკურობის გამოკვლევის ჩატარებამდე. ეს დაფუძნებულია ამ ზომისა და ხანგრძლივობის კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში ორსულობის ძალიან დაბალ კოეფიციენტზე (იხ. განმარტება 5), და ადექვატურად დაგიგმილ წინასწარ კვლევებზე, რომელბის განკუთვნილია რაც შეილება მეტი განვითარებადი ტოქსიკურობის მაჩვენებლების გამოსავლენად, რამაც შეიძლება გაზარდოს კლინიკურ კვლევებში შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვის ინტერესი. შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების რიცხვსა და კვლევის ხანგრძლივობაზე შეიძლება გავლენა იქონიოს მოსახლეობის იმ მახასიათებლებმა, რაც ცვლის ორსულობის კოეფიციენტს (მაგ. ასაკი, დაავადება).

შეერთებულ შტატებში, ემბრიონს–ნაყოფის გავითარბის შეფასება შეიძლება გადაიდოს III ფაზამდე, რადგანაც შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები კლინიკურ კვლევებში ჩასახვის საწინააღმდეგო სიფრთხილის ზომებს იყენებენ (იხ. ზემოთ). ევროკავშირსა და იაპონიაში, ზემოთ მოყვანილ პარაგრაფებში აღწერილი სიტუაციების გარდა, საბოლოო წინა კლინიკური განვითარებადი ტოქსიკურობის კვლევები უნდა ჩატარდეს შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვამდე.

ყველა ICH რეგიონში, შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ჩართვა შეიძლება განმეორებითი დოზის I და II ფაზის კვლევებში ქალების ფერტილურობის კვლევების ჩატარებამდე, რადგან ქალთა რეპროდუქციული ორგანოების შეფასება ტარდება განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში (იხ. განმარტება 2). წინა კლინიკურ კვლევები, რომელბიც პურდაპირ მიმართულია ქალთა ფერტილურობაზე (იხ. შენიშვნა 3) უნდა ჩატარდეს შვილოსნობის უნარის მქონე ქალების ფართო მასშტაბიან ან ხანგრძლივი პერიოდის კლინიკურ კვლევებში ჩართვის მხარდასაჭერად (მაგ. III ფაზის კვლევები).

ყველა ICH რეგიონში, წინა–ორსულობის შემდგომი განვითარების კვლევა უნდა გადაეცეს საბაზრო დამტკიცებისათვის.

ქალების ყველა რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევები (იხ. შენიშვნა 3) და სტანდარტული გენოტოქსიკურობის ტესტები ნაკრები (იხ. შენიშვნა 10), უნდა ჩატარდეს ნებისმიერ კლინიკურ კვლევაში შვილოსნობის უნარის მქონე იმ ქალების ჩართვამდე, რომლებიც არ იყენებენ ჩასახვის საწინააღმდეგო მაღალი ეფექტურ სშუალებებს (იხ. განმარტება 3), ან იმ ქალებში რომელტა ორსულობის სტატუსიც უცნობია.

11.4 ორსული ქალები

კლინიკურ კვლევებში ორსული ქალების ჩართვამდე, უნდა ჩატარდეს ქალების ყველა რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევები (იხ. შენიშვნა 3) და სტანდარტული გენოტოქსიკურობის ტესტების ნაკრები (იხ. შენიშვნა 10). დამატებით, უნდა მოხდეს უსაფრთხოების მონაცემების შეფასება ადამიანთა წინა კვლივიდან.

12. კლინიკურ კვლევები პედიატრიულ მოსახლეობაში

როცა კლინიკურ კვლევებში პედიატრიული პაციენტების ჩართვა ხდება, უსაფრთხოების მონაცემები მოზრდილთა წინა კვლევებიდან ჩვეულებრივ უნდა მოიცავდეს ყველაზე შესაბამის ინფორმაციას და ზოგადად ხელმისაწვდომი უნდა იყოს პედიატრიული კლინიკური კვლევების დაწყებამდე. მოზრდილთა მონაცემების მიზანშეწონილობა და მოცულობა განსაზღვრული უნდა იქნას თითოეული შემთხვევის განხილვის საფუძველზე. მოზრდილთა კვლევებზე ფართო გამოცდილება შეიძლება ხელმისაწვდომი არ იყოს პედიატრიული კვლევების დაწყებამდე (მაგ. პედიატრიისათვის დამახასიათებელი მაჩვენებლები).

შესაფერისი ხანგრძლივობისა და შესაბამის მოზრდილ ცხოველებში ჩატარებული განმეორებითი ტოქსიკურობის კვლევებიდან მიღებული შედეგები (იხ. ცხრილი 1), ფარმაკოლოგიის უსაფრთხოების ძირითადი პაკეტი და გენოტოქსიკურობის ტესტების სტანდარტული ნაკრები, ხელმისაწვდომი უნდა იყოს პედიატრიულ მოსახლეობაში კლინიკური კვლევების დაწყებამდე. რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევებიდან პედიატრიული პაციენტების შესაბამის ასაკსა და სქესში შეიძლება ასევე მივიღოთ მნიშვნელოვანი ინფორმაცია პირდაპირ ტოქსიკურობაზე ან განვითარების რისკებზე (მაგ. ფერტილურობა და წინა ორსულობის შემდგომი განვითარების კვლევები). ემბრიონის-ნაყოფის განვითარებად კვლევებს კრიტიკული მნიშვნელობა არა აქვს სქესობრივად მოუმწიფებელი ქალებისა და მამაკაცების კლინიკური კვლევების მხარდასაჭერად.

მცირე ასაკოვან ცხოველებში ნებისმიერი ტოქსიკურობის კვლევების ჩატარება უნდა მოხდეს, მხოლოდ იმ შემთხვევაში, როცა უსაფრთხოების მონაცემები ცხოველთა და ადამიანთა წინა კვლევებიდან, მათ შორის სხვა ფარმაკოლოგიური კლასის წამლების ზემოქმედება, არ არის მიჩნეული საკმარისად პედიატრიული კვლევების მხარდასაჭერად. თუ კვლევის ჩასატარებლად საფუძველი არსებობს, ერთი შესაბამისი სახეობა, უმჯობესია მღრღნელი, ზოგადად ადექვატურად არის მიჩნეული. არა მღრღნელების კვლევა შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს, თუ ის მეცნიერულად იქნება გამართლებული.

ზოგადად, მცირეწლოვანი ცხოველების ტოქსიკურობის კვლევები, მნიშვნელოვნად არ არის მიჩნეული პედიატრიული მოსახლეობის ხანმოკლე ფარმაკოდინამიკის კვლევებისათვის (მაგ 1-დან 3 დოზამდე).

თერაპიულ მაჩვენებლებზე დაყრდნობით, პედიატრიული მოსახლეობის ასაკი და უსაფრთხოების მონაცემები მოზრდილ ცხოველთა და ადამიანთა მკურნალობიდან, მცირე ასაკოვანი ცხოველების კვლევის შედეგების მონაცემების მოპოვების მიზანშეწონილობა, ხანმოკლე, მრავალჯერადი დოზის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების კვლევის დაწყებამდე უნდა იქნას განხილული. კვლევი მონაწილეების ასაკი კლინიკური კვლევის ხანგრძლივობის მიხედვით (მაგ. განვითარებადი ეტაპი, რომელიც ეხება პერიოდს, როცა ხდება კლინიკური კვლევის პაციენტების მკურნალობა) არის ყველაზე მნიშვნელოვანი განხილვის საგანი. შეფასებამ შესაძლოა განსაზღვროს მცირეასაკოვანი ცხოველების კვლევები თუ უნდა ჩატარდეს და თუ კი მაშინ განისაზღვროს მისი დროის მონახაზი და კავშირი კლინიკურ კვლევებთან.

პედიატრიულ მოსახლეობაში ხანგრძლივი კლინიკური კვლევებისათვის, როცა რეკომენდებულია მცირეასაკოვანი ცხოველების ტოქსიკურობის შეფასება, წინაკლინიკური კვლევები უნდა ჩატარდეს კვლევის.

შეიძლება იყოს შემთხვევები, როცა პედიატრიული მოსახლეობა არის ძირითადი პაციენტები

და ცხოველთა არსებულმა კვლევებმა სამიზნე ორგანოებთან დაკავშირებით გამოავლინეს პოტენციური განვითარება (ტოქსიკოლოგიური ან ფარმაცოლოგიური). ზემოთ მოცემულ შემთხვევებიდან ზოგ შემთხვევაში ხანგრძლივი მცირე ასაკოვანი ცხოველების ტოქსიკურობის გამოკვლევები შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს. ქრონიკული კვლევა, რომელიც დაიწყო შესაბამისი ასაკის მქონე შესაბამის სახეობაში სათანადო მიზან-შედეგით, რომელიც მიმართულია განვითარებადი საკითხებისადმი (მაგ. 12 თვიანი ხანგრძლივობა ძაღლებში ან 6 თვიანი ხანგრძლივობა მღრღნელებში), შეიძლება მიზანშეწონილი იყოს. 12 თვიანი კვლევამ შეიძლება დაფაროს განვითარების სრული პერიოდი ძაღლებში. სხვა სახეობისათვის, ეს დიზაინი შეიძლება ადაპტირებულ იქნას სტანდარტული ქრონიკული კვლევის და ზოგ შემთხვევაში მცირე ასაკოვანი ცხოველების ცალკე კვლევის ჩასანაცვლებლად.

კარცენოგენურობის გამოკვლევების მიზანშეწონილობა მანამ უნდა დადგინდეს, ვიდრე პედიატრიულ კლინიკურ კვლევებში ხანგრძლივ მკურნალობაზე მოხდებოდეს პაციენტების ჩართვა. თუმცა, თუ შემფოთებისათვის მნიშვნელოვანი მიზეზი არ არსებობს (მაგ. გენოტოქსიკურობა მრავალჯერად დოზებში, ან მექანიკურ მოსაზრებებზე დაფუძნებული პრო-კარცენოგენური რისკი ან ზოგადი ტოქსიკურობის კვლევებიდან მიღებული მაჩვენებლები), კარცენოგენური კვლევები არ არის რეკომენდებული პედიატრიული კლინიკურ კვლევების ჩატარების მხარდასაჭერად.

13. იმუნოტოქსიკურობა

როგორც მითითებულია ICH S8 სახელმძღვანელოში (შენიშ. 14), ადამიანებისათვის განკუთვნილი ყველა ფარმაცევტული საშუალება უნდა შეფასდეს იმუნოტოქსიკურობის პოტენციალზე სტანდარტული ტოქსიკურობის კვლევების და დამატებითი იმუნოტოქსიკურობის კვლევების გამოყენებით, რომელიც ჩატარდა წონაზე დაფუძნებული ფაქტების განხილვით, მათ შორის სტანდარტული ტოქსიკურობის კვლევებიდან მიღებული იმუნო-დაკავშირებულ მაჩვენებლებზე დაფუძნებით. თუ დამატებითი იმუნოტოქსიკურობის კვლევები მითითებულია, ისინი უნდა ჩატარდეს მკურნალობაში პაციენტების ფართო მასების ჩართვამდე (მაგ. III ფაზა).

14. ფოტო-უსაფრთხოების გამოკვლევა

ადამიანთა მკურნალობასთან დაკავშირებით ფოტო-უსაფრთხოების გამოკვლევის დროსა და მიზანშეწონილობაზე ზეგავლენა უნდა იქონიოს: 1) მოლეკულის ფოტო-ქიმიურმა თვისებებმა (მაგ. ფოტოაბსორბაცია და ფოტოსტაბილურობა); 2) ქიმიურად შესაბამისი ნაერთის ფოტოტოქსიკურობის პოტენციალის ინფორმაციამ; 3) ქსოვილის დისტრიბუციამ; და 4) ფოტოტოქსიკურობაზე მიმართილებელმა კლინიკურმა ან წინაკლინიკურმა მაჩვენებლებმა.

უნდა ჩატარდეს წამლის ფოტოქიმიურ თვისებებზე და ფარმაცოლოგიურ/ქიმიურ კლასსზე დაფუძნებული ფოტოტოქსიკურობის პოტენციალის საწყისი შეფასება. თუ ყველა ხელმისაწვდომი მონაცემების შეფასება და სავარაუდო კლინიკური გეგმა მნიშვნელოვან ადამიანთა ფოტოტოქსიკურობის რისკზე მიუთითებს, ამბულატორიული კლინიკური კვლევებისას გატარებული უნდა იქნას სათანადო დამცავი ზომები. დამატებით უნდა ჩატარდეს წინაკლინიკური წამლის თანამიმდევრობითი შეფასება კანზე და თვალებზე განაწილებაზე, ადამიანებში რისკისა და დამატებითი გამოკვლევის საჭიროების შესახებ შემდგომის ინფორმაციის მისაწოდებლად. შემდეგ, თუ მიზანშეწონილია, უნდა ჩატარდეს ფოტოტოქსიკურობის პოტენციალის ექსპერიმენტული შეფასება (წინაკლინიკური, *in vivo* ან *in vitro*, ან კლინიკური), ვიდრე მკურნალობაში პაციენტების ფართო მასები ჩაერთვებოდეს (III ფაზა).

ალტერნატიულად, გარდა ზემოთ მოყვანილი ვარიანტებისა, შეიძლება ჩატარდეს კლინიკური ან წინაკლინიკური კვლევების ფოტოტოქსიკურობის პოტენციალის პირდაპირი შეფასება. თუ ეს კვლევა ნეგატიურია, თვალის/კანის განაწილების ადრეული შეფასების კვლევები და კლინიკური დაცვის ზომების გატარების აუცილებლობა არ არსებობს.

თუ ფოტოტოქსიკურობის შეფასება აჩვენებს პოტენციურ ფოტოკარცენოგენურ რისკს, რისკი ჩვეულებრივ შეიძლება ადექვატურად მოგვარდეს პაციენტებში დაცვის ზომების გატარებით, მათ შორის კლინიკური კვლევის ინფორმირებულ თანხმობაში და პროდუქტის საბაზრო ინფორმაციაში გამაფრთხილებელი განცხადებით (განამრტება 6.)

15. წინაკლინიკაში წამლის არასწორად გამოყენების ტენდენცია

იმ წამლებისათვის, რომლებიც იწვევენ ცენტრალური ნერვული სისტემის აქტივობას, მიუხედავად თერაპიული მაჩვენებლებისა, გათვალისწინებული უნდა იყოს საჭიროა თუ არა წამლის არასწორად გამოყენების ტენდენციის შეფასება. წინაკლინიკურმა კვლევა უნდა დაიცვან კლინიკური შეფასების დიზაინი წამლის არასწორად გამოყენების პოტენციალზე, მარეგულირებელი სააგენტოების მიერ მისი კლასიფიკაცია/დაგეგმვა და პროდუქტის ინფორმაცია. არსებობს რეგიონალური სახელმძღვანელო დოკუმენტები წინაკლინიკურ კვლევაში ტენდენციის შეფასების წარმართვაზე, რაც დამხმარე როლს შესასრულებს წამლის არასწორად გამოყენების სპეციფიკური პაკეტის შექმნაში.

წამლის ადრეული განვითარების პროცესში მოპოვებული წინაკლინიკური ინფორმაცია სასარგებლო იქნება არასწორი გამოყენების პოტენციალის ადრეული მაჩვენებლების გამოსავლენად. ეს ადრეული მაჩვენებლები ზოგადად ხელმისაწვდომი იქნება ადამიანის მიერ პირველი დოზის მიღებამდე და მოიცავს PK/PD პროფილის მოქმედების ხანგრძლივობის იდენტიფიკაციას, სტრუქტურულ მსგავსებას წამლის არასწორი მიღების ცნობილ ფაქტებს, რეცეპტორების შემაკავებელ პროფილს და ქვევით/კლინიკურ ნიშნებს *ინ ვივო* წინაკლინიკური კვლევებიდან. როცა არასწორი მიღების პოტენციალი ამ ადრეულ კვლევებში ამკარად გამოხატული არ არის, შეიძლება საჭირო არ იყოს წინაკლინიკურ არასწორი მიღების ტენდენციის მოდელისათვის გახანგრძლივებული გამოკვლევის ჩატარება. ზოგადად, თუ აქტიური ნივთიერება ავლენს ისეთ ნიშნებს, რომელიც ასოცირდება არასწორი გამოყენების ცნობილი ნიმუშების ტენდენციებთან, ან აქტიურ ნივთიერებას გააჩნია მოქმედების ახალი მექანიზმი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, ფართო კლინიკური კვლევების მხარდასაჭერად (მაგ. III ფაზა), რეკომენდებულია დამატებითი წინაკლინიკური კვლევების ჩატარება.

როცა მეტაბოლიტების პროფილი და წამლის მოქმედების მიზანი მდრღნელებსა და ადამიანებში შესაბამისია, წინაკლინიკური არასწორი მიღების ტენდენციის შეფასებები უნდა ჩატარდეს მდრღნელებში. არა ჰუმანოიდი პრიმატების უნდა შემოინახოს იმ რამოდენიმე შემთხვევისათვის, როდესაც ამკარა პროგნოზირებადია ადამიანებსი არასწორი გამოყენების ტენდენცია და მდრღნელების მოდელი ამ შემთხვევაში არა ადექვატურია. ხშირად ტარდება სამი ტიპის კვლევა არასწორი მიღების პოტენციალის შესაფასებლად: წამლის დისკრიმინაცია, ნაერთის თვით მიღება და გამოვარდნის შეფასება. როცა წამლის დისკრიმინაციისა და თვით მიღების შესწავლა ხდება ეს ცალცალკე ტარდება. გამოვარდნის შეფასებები ზოგჯერ შეიძლება გაერთიანდეს განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევის შექცევადობის ჯგუფის დიზაინში. მაქსიმალური დოზა მაშინ არის მიზანშეწონილად მიჩნეული ამ წინაკლინიკური არასწორი მიღების შეფასებებისათვის, როდესაც წარმოიქმნება რამოდენიმეჯერ უფრო მაღალი პლაზმა კონცენტრაციები ვიდრე თერაპიული კლინიკური დოზისას.

16. სხვა ტოქსიკურობის კვლევები

დამატებითი კლინიკური კვლევები (მაგ. პოტენციური ბიომარკერების საიდენტიფიკაციო, მექანიკური ცოდნის მისაღები საშუალება) შეიძლება სასარგებლო იყოს თუ უფრო ადრე ჩატარებულმა წინაკლინიკურმა ან კლინიკურმა მაჩვენებლებმა, პროდუქტზე ან შესაბამის პროდუქტებზე, გამოავლინეს უსაფრთხოების სპეციფიკური მაჩვენებლები.

მინარევებისა და დეგრადანტების მაკვალიფიცირებელი მიდგომები მოცემულია ICH სახელმძღვანელოს Q3A და Q3B (შენიშ. 12 და 13) სექციებში. თუ მინარევებისა და დეგრადანტების კვალიფიცირებისათვის სპეციფიკური კვლევებია საჭირო, ზოგადად ეს კვლევები არ იგეგმება III ფაზამდე, თუ ისეთი შედეგები არ არსებობს, რომელიც მინარევების

მნიშვნელოვან, ახალ პროფილს გამოავლენდა (მაგ. ახალი სინთეტიკური გზა, ახალი დეგრადანტი, რომლის ფორმირებაც მოხდა ფურმულაციის კომპონენტებს შორის ურთიერთქმედების საფუძველზე). ამ უკანასკნელ შემთხვევებში, სათანადო საკვალიფიკაციო კვლევები უდან ჩატარდეს II ფაზის ან განვითარების გვიანი საფეხურის მხარდასაჭერად.

17. წამლის კომბინაციის ტოქსიკურობის გამოკვლევა

ეს სექცია მოიცავს იმ წამლების კომბინაციას, რომელთა ერთად შეფუთვა ან ცალკე დოზის ფორმით (ფიქსირებული კომბინაცია) მიღება არის გადაწყვეტილი. მოცემული პრინციპები შეიძლება ასევე გამოყენებულ იქნას პროდუქტის განვითარებისას, რომელსაც პროდუქტის ინფორმაციის რეკომენდაციები ექნება განსაზღვრულ წამალთან ერთად გამოყენებაზე, თუნდაც არა ფიქსირებულ კომბინაციაში, და რომლის კომბინაციის შესახებაც კლინიკური ინფორმაცია მინიმალურია.

გამოყენებული კომბინაციები უნდა მოიცავდეს: 1) ორ ან მეტ გვიანი სტადიის ნივთიერებას (განსაზღვრულს, როგორც მნიშვნელოვანი კლინიკური გამოცდილების მქონე ნაერთი (ანუ III ფაზის კვლევები და/ან პოსტ მარკეტინგი)); 2) ერთი ან მეტი გვიანი სტადიის ნივთიერებას და ერთი ან მეტი ადრეული სტადიის ნივთიერებას (განსაზღვრული, როგორც ნაერთი შეზღუდული კლინიკური გამოცდილებით (ანუ II ფაზის კვლევები ან ნაკლები)); ან 3) ერთზე მეტი ადრეული სტადიის ნივთიერება.

უმეტესი კომბინაციებისათვის, რომლებიც მოიცავენ ორი გვიანი სტადიის ისეთ ნივთიერებას, რომლებისთვისაც არსებობს თანა-მიღებით ადექვატური კლინიკური გამოცდილება, კომბინაციური ტოქსიკურობის კვლევები ზოგადად არ არის რეკომენდებული კლინიკური კვლევების ან მარკეტინგის მხარდასაჭერად, თუ მნიშვნელოვანი ტოქსიკოლოგიური მოსაზრება არ არსებობს (მაგ. მსგავის სამიზნე ორგანოს ტოქსიკურობა). ეს მოსაზრება შეიძლება შეიცვალოს უსაფრთხოების კოეფიციენტით და ადამიანებში გვერდითი ეფექტების მონიტორინგის შესაძლებლობის არსებობით. თუ კვლევა ტარდება მნიშვნელოვანი ტოქსიკოლოგიური მოსაზრების მიზეზის გამოსავლენად, ის უნდა დასრულდეს კომბინაციური კვლევების ჩატარებამდე.

სადაც ორ გვიანი სტადიის პროდუქტებია, რომელთათვის არ არსებობს თანა-მიღები ადექვატური კლინიკური გამოცდილება, მაგრამ არსებული მონაცემების მიხედვით არ არსებობს სერიოზული ტოქსიკოლოგიური მიზეზი, წინაკლინიკური კომბინაციური კვლევები ზოგადად არ არის რეკომენდებული მცირე მასშტაბის, შედარებით ხანმოკლე ხანგრძლივობის კლინიკური კვლევების (მაგ. 3 თვემდე ხანგრძლივობის II ფაზის კვლევები) მხარდასაჭერად. წინაკლინიკური კომბინაციის კვლევები, რეკომენდებულია ფართო მასშტაბიანი ან ხანგრძლივი პერიოდის კომბინაციური კვლევების ჩატარებამდე, ისევე როგორც მარკეტინგისათვის.

ადრეული სტადიის კლინიკური გამოცდილების მქონე პროდუქტების კომბინაციისათვის გვიანი სტადიის იმ პროდუქტებთან, რომელთაც არ გააჩნიათ მნიშვნელოვანი ტოქსიკოლოგიური კავშირი, რეკომენდებული არ არის კომბინაციური ტოქსიკურობის კვლევები ერთ თვიანი ხანგრძლივობის კლინიკური კონციფციის დამავტორიზებული კვლევების მხარდასაჭერად. გვიანი სტადიის ან უფრო ხანგრძლივი პერიოდის კლინიკური კვლევები განმტკიცებული უნდა იქნას წინაკლინიკური კომბინაციური ტოქსიკურობის კვლევებით.

ორი ადრეული სტადიის პროდუქტის კომბინაციისათვის, კლინიკური კვლევის მხარდასაჭერად ასევე რეკომენდებულია წინაკლინიკური კომბინაციის ტოქსიკოლოგიური კვლევები.

თუ ჩატარებული წინაკლინიკური განვითარების პროგრამები ინდივიდუალურ პროდუქტებზე ტარდება და წინაკლინიკური კომბინაციის ტოქსიკურობის კვლევები არ არის საჭირო კომბინაციური კლინიკური კვლევების მხარდასაჭერად, კომბინაციური კვლევის ხანგრძლივობა უნდა იყოს კლინიკურ კვლევის ხანგრძლივობის ექვივალენტი, მაქსიმუმ 90 დღიანი ხანგრძლივობამდე. 90 დღიანი კომბინაციური ტოქსიკურობის კვლევამ ასევე უნდა განამტკიცოს მარკეტინგი. უფრო ხანოკლე კომბინაციური ტოქსიკურობის კვლევას ასევე

შეუძლია განამტკიცოს მარკეტინგი, დაგიგმილი კლინიკური გამოყენების ხანგრძლივობაზე დაყენებით.

წინაკლინიკური კვლევების დიზაინი რომელიც რეკომენდებულია კომბინაციის დასახასიათებლად, დამოკიდებული იქნება ფარმაკოლოგიურ, ტოქსიკოლოგიურ და ინდივიდუალური პროდუქტის PK პროფილებზე, მკურნალობის მაჩვენებლებზე, გამიზნული პაციენტების მასაზე და ხელმისაწვდომ კლინიკურ მონაცემებზე.

კომბინაციური წინაკლინიკური კვლევები ზოგადად შეზღუდული უნდა იყოს ერთ შესაბამის სახეობაში თუ გამოვლინდება მოულოდნელი ტოქსიკურობა, მიზანშეწონილი იქნება დამატებითი ანალიზების ჩატარება.

როცა სრული წინაკლინიკური განვითარების პროგრამები არ ტარდება ინდივიდუალურ პროდუქტებზე, მაშინ სრული წინაკლინიკური ტოქსიკურობის პროგრამა მიზანშეწონილი იქნება მხოლოდ კომბინაციით, იმ პირობით თუ ინდივიდუალური აგენტები მხოლოდ კომბინაციური გამოყენებისათვის არის განკუთვნილი.

გენოტოქსიკურობის კომბინაცია, უსაფრთხოების ფარმაკოლოგია, ან კარცენოგენურობის კვლევები ზოგადად არ არის რეკომენდებული კლინიკური კვლევების, ან მარკეტინგის მხარდასაჭერად, ან ინდივიდუალური აგენტები გამოკვლეული მოქმედი სტანდარტების შესაბამისად. იმ შემთხვევებში, როცა პაციენტების მასა მოიცავს შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებს და ინდივიდუალური აგენტების კვლევებმა გამოავლინეს ემბრიონის-ნაყოფისათვის საშისი რისკი, კომბინაციური კვლევები არ არის რეკომენდებული, რადგან უკვე გამოვლინდა ადამიანის განვითარებისათვის პოტენციური საფრთხე. თუ წინაკლინიკურმა ემბრიონის-ნაყოფის კვლევებმა აჩვენეს, რომ ადამიანის პოტენციური განვითარებისათვის არცერთი აგენტი არ წარმოადგენს საფრთხეს, კომბინაციური კვლევები არ არის რეკომენდებული თუ ინდივიდუალურ კომპონენტების თვისებებზე დაფუძნებული სხვა ისეთი მოსაზრება არ არსებობს, რომ მათი კომბინაცია ადამიანებში საფრთხეს გაზრდიდა. იმ პირობებში, როცა ინდივიდუალური აგენტები გამოცდილია ემბრიონის-ნაყოფის კვლევებში, მაგრამ ემბრიონის-ნაყოფის წამლის კომბინაციის კვლევების ჩატარებისათვის საფუძველი არსებობს, კომბინაციური კვლევები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს საბაზრო განაცხადის მხარდასაჭერად.

18. ჰარმონიზაციის გაუნჯობესების უწყვეტი ძალისხმევა

აღიარებულია, რომ უკვე მიღწეულია მნიშვნელოვანი წინსვლა ფარმაცევტული პროდუქტების კლინიკური კვლევის წარმართვისათვის ადამიანებში, წინაკლინიკური უსაფრთხოების კვლევების დაგეგმვის ჰარმონიზაციაში და აღწერილია ამ სახელმძღვანელოში. თუმცა რამოდენიმე საკითხში ჯერ კიდევ რჩება განსხვავებული აზრები. მარეგულირებელი და მრეწველობის სფეროს წარმომადგენლები განაგრძობენ ამ განსხვავებების განხილვას და მუშაობენ წამლის განვითარების პროცესის შემდგომ გაუმჯობესებაზე.

19. საბოლოო განმარტებები

განმარტება 1: ამ დოკუმენტში სიტყვა „გამოყოფა“ ზოგადად გულისხმობს საშუალო ჯგუფურ AUC-ს. ზოგ შემთხვევაში (მაგ. თუ ცნობილია რომ ნაერთი ან ნაერთთა კლასი იწვევს მწვავე ფუნქციონალურ კარდიოვასკულურ ცვლილებებს ან ცენტრალურ ნერვულ სისტემასთან დაკავშირებულ კლინიკური ნიშნებში) მიზანშეწონილი იქნება გამოყოფის ზღვარი დაფუძნებული იყოს ჯგუფურ საერთო C_{max}-ის დონეზე, ვიდრე AUC-ზე.

განმარტება 2: მინიმუმ 2 კვირიანი ხანგრძლივობის განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში მამაკაცებისა და ქალების ფერტილურობის შეფასება, სათესლე ჯირკვლის და საკვერცხის სტანდარტული ჰისტოპათოლოგიური გამოკვლევა მიჩნეულია ისეთივე მგრძობიარედ, როგორც ტოქსიკურობის ეფექტების გამოსავლენი ფერტილურობის კვლევები

მამაკაცისა და ქალის რეპროდუქციულ ორგანოებში (შენიშ. 3, 15, 16).

განმარტება 3: ჩასახვის საწინააღმდეგო მაღალ ეფექტურ მეთოდებად მიჩნეულია ცალკე ან კომბინაციური მეთოდები, რომლებსაც წარუმატებელი შედეგის დაბალი კოეფიციენტი გააჩნიათ (ანუ, წელიწადში 1%–ზე ნაკლები), როცა მათი გამოყენება მუდმივად და სწორი გზით ხდება. ის პაციენტები, რომლებიც იყენებენ ჰორმონალური ჩასახვის საწინააღმდეგო კონტრაცეფციულ მეთოდებს უნდა გადაეცეთ ინფორმაცია შესაფასებელ პროდუქტზე და კონტრაცეფციაზე მის პოტენციურ ეფექტებზე.

განმარტება 4: ამ მიზნისთვის სასარგებლოა ემბრიონის–ნაყოფის წინასწარი კვლევა ადექვატური დოზის დონეებით; რომელიც მოიცავს, ემბრიონის გადარჩენას, სხეულის წონას და გარეგან და შინაგან გამოკვლევას; რომელიც მინიმუმ 6 მდედრს იყენებს ერთ ჯგუფში; და რომელშიც მდედრების მკურნალობა ორგანოგენეზზე მეტი ხნით მიმდინარეობს. წინასწარი წინაკლინიკური კვლევა უნდა ჩატარდეს მაღალი ხარისხის მეცნიერული სტანდარტების მიხედვით, მონაცემთა შეგროვების ჩანაწერები დაუყოვნებლივ უნდა იყოს ხელმისაწვდომი ან უნდა შეესაბამებოდეს სწორ ლაბორატორიულ პრაქტიკას.

განმარტება 5: ორულობის კოეფიციენტი, როცა დაორსულების პირველი მცდელობაა, არის ~17% თითო მენსტრუალური ციკლისას. შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებში ჩატარებული III ფაზის კვლევებიდან მიღებული შეფასებებით ორსულობის კოეფიციენტი თითო მენსტრუალური ციკლისას იყო <0.1%. ამ კვლევების განმავლობაში, პაციენტები გაფრთხილებულები იყვნენ რომ ორსულობა აეცილებინათ თავიდან და ხდებოდა ორსულობის თავიდან ასაცილებელი ზომების გამოყენება. გამოკითხვის შედეგად მიღებული ინფორმაციით ადრეული II ფაზის კვლევებმა აჩვენეს, რომ ორსულობის კოეფიციენტი უფრო დაბალი იყო ვიდრე III ფაზის კვლევებში, მაგრამ შემდგომი შემცირების კოეფიციენტის შეფასება ვერ ხერხდება კვლევაში ჩართული ქალების შეზღუდული რიცხვის გამო. ზემოთ მოყვანილი III ფაზის კვლევების გამოცდილებაზე დაყრდნობით, 3 თვეში 150 შვილოსნობის უნარის მქონე ქალის ჩართვა სავარაუდოდ გამოიწვევს 0.5–ზე მნიშვნელოვნად ნაკლებ ორსულობას თითო ფარმაცევტული საშუალების განვითარებისას.

განმარტება 6: ფოტოკარცენოგენურობის შემოწმება მღრღნელებში ამჟამად არსებული მოდელიების გამოყენებით (მაგ. უთმო მღრღნელები) არ არის სასარგებლოდ მიჩნეული ფარმაცევტული პროდუქტის განვითარების მხარდასაჭერად და ზოგადად არ არის რეკომენდებული. თუ ფოტოტოქსიკურობის შეფასება პოტენციურ ფოტოკარცენოგენულ რისკს გამოავლენს და სათანადო ანალიზები ხელმისაწვდომია, კვლევა ჩვეულებრივ უნდა დასრულდეს მარკეტინგამდე და შედეგები გათვალისწინებული იქნება ადამიანებში რისკის შეფასებისას.

20. შენიშვნები

1. ICH S6 სახელმძღვანელო: წინაკლინიკური უსაფრთხოების შეფასება ბიოტიქნოლოგიური წარმოშობის ფარმაცევტულ საშუალებებში; ივლისი 1997.
2. ICH E8 სახელმძღვანელო: კლინიკური კვლევების ზოგადი საკითხები; ივლისი 1997.
3. ICH S5(R2) სახელმძღვანელო: მამაკაცის ფერტულობაზე სამედიცინო პროდუქტების ტოქსიკურობის გამოვლენა და ტოქსიკურობა; ივნისი 1993.
4. ICH S1C(R2) სახელმძღვანელო: ფარმაცევტული საშუალებების კარცენოგენურობის კვლევებში დოზის შერჩევა; მარტი 2008.
5. ICH S7A სახელმძღვანელო: ადამიანთა ფარმაცევტული საშუალებების უსაფრთხოების ფარმაცოლოგიური კვლევები; ნოემბერი 2000.

6. ICH S7B სახელმძღვანელო: ადამიანთა ფარმაცევტული საშუალებებით შეყოვნებული ვენტრიკულური რეპლარირაციის პოტენციალის წინაკლინიკური შეფასება (QT ინტერვალის გახანგრძლივება); მაისი 2005.
7. ICH S3A სახელმძღვანელო: ტოქსიკოკინეტიკის სახელმძღვანელოს განმარტება: სისტემური გამოყოფის შეფასება ტოქსიკურობის კვლევებში. ოქტომბერი 1994.
8. კვლევებში ცხოველების ჩანაცვლების, დახვეწისა და შემცირების ეროვნული ცენტრი. მწვავე ტოქსიკურობის კვლევების საპასუხისმგებლო მოთხოვნები: სასემინარო მოხსენება, მაისი 2007.
9. რობინზონ ს, დელონგის ჯლ, დონალდ ე, დრეჰერ დ, ფესტაგ მ, კერვინ ს და ა.შ. ევროპული ფარმაცევტული კომპანიის ინიციატივა საპასუხისმგებლო და მარეგულირებელი მოთხოვნებზე ფარმაცევტული წამლის განვითარების მწვავე ტოქსიკურობის კვლევებისათვის. რეგულარული ტოქსიკოლოგიური ფარმაკოლოგია 2008;50:345-352.
10. ICH S2B სახელმძღვანელო: გენოტოქსიკურობა: სტანდარტული გენოტოქსიკურობის ანალიზების კომპლექტი ფარმაცევტული პროდუქტის გამოსაკვლევადა: ივლისი 1997.
11. ICH S1A სახელმძღვანელო: ფარმაცევტული პროდუქტების კარცენოგენური კვლევების საჭიროების სახელმძღვანელო; ნოემბერი 1995.
12. ICH Q3A(R2) სახელმძღვანელო: ახალი წამლის ნივითიერებათა ნაერთი; ოქტომბერი 2006.
13. ICH Q3B(R2) სახელმძღვანელო: ახალი წამლის პროდუქტების ნაერთი; ივნისი 2006.
14. ICH S8 სახელმძღვანელო: ადამიანთა ფარმაცევტული საშუალებების იმუნოტოქსიკურობის კვლევები; სექტემბერი 2005.
15. საკაი თ, ტაკაჰაში მ, მიცუმორი კ, იასუჰარა კ, კავაშიმა კ, მაიაჰარა ჰ. და ა.შ. ერთობილივი მუშაობა მამაკაცის რეპროდუქციული ორგანოების ტოქსიკურობის შესაფასებლად 2 კვირიანი განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში ვირთხებში. ჯ. ტოქსიკოლოგიური მეცნიერებები 2000;25:1-21.
16. სანბუსმო ა, იოშიდა მ, ჰისადა ს, საგამი ფ, კუდო ს, კუმაზავა თ და ა.შ. ერთობილივი მუშაობა საკვერცხის ტოქსიკურობის შესაფასებლად განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის და ფერტილურობის კვლევებში მდედრ ვირთხებში. ჯ. ტოქსიკოლოგიური მეცნიერებები 2009;34:1-22.