



НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.10:2022

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

СТРАТЕГІЇ ВИЯВЛЕННЯ ТА ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКІВ У ПЕРШИХ ЗА УЧАСТЮ ЛЮДИНИ ТА РАННІХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2022

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук, **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**, **Л. Янкова**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерство охорони здоров'я України від 21 січня 2022 року № 143

- 3 Ця Настанова відповідає документу:

«Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products»,
ЕМЕА/СНМР/SWP/28367/07 Rev. 1, July 2017

(«Керівництво щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів»,
ЕМЕА/СНМР/SWP/28367/07 ред. 1, липень 2017)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2022

© Державний експертний центр МОЗ України, 2022

ЗМІСТ

| | Стор. |
|---|-------|
| Передмова | II |
| Національний вступ | V |
| Сфера застосування | 9 |
| Нормативні посилання | 10 |
| Позначки та скорочення | 11 |
| Стратегії виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів | 13 |
| 1. Вступ | 13 |
| 2. Сфера дії | 14 |
| 3. Загальні міркування | 15 |
| 4. Аспекти якості | 17 |
| 4.1. Визначення сили та активності | 17 |
| 4.2. Кваліфікація використовуваного матеріалу | 17 |
| 4.3. Надійність дуже малих доз | 18 |
| 5. Неклінічні аспекти | 18 |
| 5.1. Демонстрація релевантності на тваринній моделі | 19 |
| 5.2. Природа мішені | 21 |
| 5.3. Фармакодинаміка | 21 |
| 5.4. Фармако- та токсикокінетика | 23 |
| 5.5. Фармакологія безпеки | 23 |
| 5.6. Токсикологія | 24 |
| 6. Відбір дози для перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань | 25 |
| 6.1. Загальні аспекти | 25 |
| 6.2. Стартова доза для здорових добровольців | 26 |
| 6.3. Стартова доза для пацієнтів | 28 |
| 6.4. Ескалація дози | 29 |

| | |
|---|----|
| 6.5. Максимальний вплив (експозиція) та доза | 30 |
| 6.6. Перехід від одноразового до багаторазового введення | 31 |
| 6.7. Шлях введення | 32 |
| 7. Планування та проведення перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань | 32 |
| 7.1. Загальні аспекти | 32 |
| 7.2. Протокол | 33 |
| 7.2.1. Загальний дизайн | 33 |
| 7.2.2. Інтегровані протоколи | 34 |
| 7.2.3. Вибір учасників | 35 |
| 7.2.4. Оцінка учасників та втручання | 36 |
| 7.2.5. Загальні міркування щодо всіх когорт | 37 |
| 7.2.6. Заходи безпеки, що застосовуються до суб'єктів когорти | 38 |
| 7.2.7. Заходи безпеки, що застосовуються до когорт та частин випробування | 39 |
| 7.2.8. Огляд даних для прийняття рішення | 40 |
| 7.2.9. Правила зупинки | 41 |
| 7.2.10. Моніторинг та повідомлення про побічні явища / реакції | 43 |
| 7.3. Документація обов'язків спонсора та дослідників | 44 |
| 7.4. Місце проведення дослідження та персонал | 45 |
| Додаток (довідковий). Бібліографія | 46 |

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Клінічна фаза розробки нового лікарського засобу може починатися лише після ретельно проведених доклінічних досліджень на лабораторних тваринах. Дані фармакологічних та токсикологічних досліджень щодо особливостей дії та ефектів лікарського засобу при введенні лабораторним тваринам допомагають досліднику сформулювати правильне уявлення про характер, обсяг та тривалість запланованих клінічних випробувань, визначити межі безпечного застосування лікарського засобу у подальших клінічних випробуваннях. Досліди на лабораторних тваринах дають змогу отримати важливу інформацію, необхідну для оцінки можливої токсичності лікарського засобу (токсичність при введенні одноразових або повторних доз, вплив на репродуктивну функцію, потомство, наявність мутагенного, канцерогенного потенціалу тощо). Незважаючи на те, що пряма екстраполяція на людину даних про токсичність лікарського засобу, отриманих в дослідках на лабораторних тваринах, не є можливою, аналіз таких даних щодо кожної конкретної лікарської речовини дуже важливий для оцінки характеру, ймовірності розвитку побічних реакцій та розрахунку стартової дози лікарського засобу для початку вивчення його властивостей в клінічних випробуваннях.

Ця Настанова розроблена на підставі керівництва щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів:

«Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products», EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1, July 2017 («Керівництво щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів», EMEA/CHMP/SWP/28367/07 редакція 1, липень 2017) [10].

Організація, відповідальна за цю Настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству України: статтям 6, 7, 8 Закону України «Про лікарські засоби» [1], Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [2], Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [3], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики [4], Настанові з належної лабораторної практики [5], Настанові з належної клінічної практики [6], Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми [7].

До цієї Настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни були внесені безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

До цієї Настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [8];

додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [8] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [9]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

основні положення викладено у розділі «Стратегії виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів»; при цьому кожний структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництві: «Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products», ЕМЕА/СНМР/SWP/28367/07 Rev. 1, July 2017 («Керівництво щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів», ЕМЕА/СНМР/SWP/28367/07 редакція 1, липень 2017);

у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій Настанові;

у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій Настанові;

перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Позначки та скорочення»;

по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні одиниці цієї настанови;

додатково до посилань на керівництва ІСН та ЕМА зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця Настанова застосовується як методичні рекомендації для виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів.

Юридична сила цієї Настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва ЕМА, з яким гармонізовано цю Настанову. Цю Настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Ця Настанова пов'язана зі специфічними науковими питаннями щодо стратегій

виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів. Положення цієї Настанови відображають гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, що базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця Настанова має рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження в медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з ліків (ЕМА) [11]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

**Стратегії виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та
ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів**

MEDICINAL PRODUCTS

**Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and
early clinical trials with investigational medicinal products**

Чинна від 21 січня 2022 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця Настанова визначає стратегії виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів.

Ця Настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються (створюються), досліджуються, реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту.

Ця Настанова рекомендована для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу при державній реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби».

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/ В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.

«Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products», EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1, July 2017 («Керівництво щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів», EMEA/CHMP/SWP/28367/07 редакція 1, липень 2017).

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

| | |
|----------------------|---|
| ATD | – Anticipated therapeutic dose (<i>очікувана терапевтична доза</i>) |
| ATMP | – Advanced therapy medicinal product (<i>лікарський засіб прогресивної терапії</i>) |
| AUC | – Area under the curve (<i>площа під кривою</i>) |
| AUC _{0-tau} | – Area under the curve concentration / time at steady state (<i>площа під кривою концентрація / час в стаціонарному стані</i>) |
| CHMP | – <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (<i>Комітет з лікарських засобів для людини</i>) |
| C _{max} | – <i>Maximum concentration</i> (<i>максимальна концентрація</i>) |
| CT | – Clinical trial (<i>клінічне випробування</i>) |
| CTA | – Clinical trial application (<i>заява на клінічне випробування</i>) |
| CTR | – Clinical Trial Regulation (<i>регламент клінічних випробувань</i>) |
| FIH | – First-in-human (<i>перше за участю людини</i>) |
| GCP | – Good Clinical Practice (<i>Належна клінічна практика</i>) |
| GLP | – Good Laboratory Practice (<i>Належна лабораторна практика</i>) |
| IB | – Investigator's Brochure (<i>Брошура дослідника</i>) |
| ICH | – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (<i>Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини</i>) |
| IMP | – Investigational medicinal product (<i>досліджуваний лікарський засіб</i>) |
| MABEL | – Minimal anticipated biological effect level (<i>мінімальний очікуваний рівень біологічного ефекту</i>) |
| MAD | – Multiple ascending dose (<i>багаторазова зростаюча доза</i>) |
| MTD | – Maximum tolerated dose (<i>максимальна переносима доза</i>) |
| NOAEL | – No observed adverse effect level (<i>рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект</i>) |

| | |
|-------|---|
| PAD | – Pharmacologically active dose (<i>фармакологічно активна доза</i>) |
| PBPK | – Physiologically-based pharmacokinetic (<i>фізіологічно обґрунтована фармакокінетика</i>) |
| SAD | – Single ascending dose (<i>разова зростаюча доза</i>) |
| SUSAR | – Suspected unexpected serious adverse reaction (<i>підозрювана непередбачувана серйозна побічна реакція</i>) |
| ЕКГ | – електрокардіограма |
| ТК | – токсикокінетика |
| ФД | – фармакодинаміка |
| ФК | – фармакокінетика |

СТРАТЕГІЇ ВИЯВЛЕННЯ ТА ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКІВ У ПЕРШИХ ЗА УЧАСТЮ ЛЮДИНИ ТА РАННІХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1. ВСТУП

Мета перших за участю людини (FIND) випробувань – вперше оцінити досліджуваний лікарський засіб (IMP) за участю людини, вивчити фармакологію, переносимість та безпеку досліджуваного лікарського засобу та порівняти, як ефекти, виявлені в неклінічних дослідженнях, екстраполюються на людину. Традиційно перші клінічні випробування за участю людини найчастіше асоціювались з дизайном випробування з одноразовою зростаючою дозою (SAD), за яким згодом слідували клінічні випробування з багаторазовими зростаючими дозами (MAD). З моменту опублікування у 2007 році оригінального «Керівництва щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини випробуваннях лікарських засобів» розширилася інтеграція неклінічних даних, доступних до першого введення людині, фармакокінетики (ФК), фармакодинаміки (ФД) та даних про безпеку людини, що з'являються під час випробування. Отже, розширення практики полягає у проведенні перших за участю людини та клінічних випробувань ранньої фази за інтегрованими протоколами, що поєднують низку різних частин дослідження (наприклад, SAD, MAD та ефекти харчових продуктів).

Безпека та благополуччя досліджуваних, чи то пацієнтів, чи то здорових добровольців, завжди повинні бути пріоритетом, а особливу увагу слід приділяти характеристиці ризику та розробці відповідних стратегій для його мінімізації. Ця Настанова має на меті максимально вирішити важливі питання, які, можливо, будуть потребувати розгляду в процесі розробки дизайну набору досліджень у програмі клінічної розробки. Оскільки досліджувані лікарські засоби значно відрізняються за своїми фармакологічними особливостями та передбачуваним застосуванням, для деяких з них можуть бути важливими різні частини настанови, а для інших вони можуть не застосовуватися.

При розробці відповідної програми для досліджуваних лікарських засобів інформацію щодо безпеки потрібно інтегрувати з багатьох джерел та розглядати в ітераційному процесі. Стратегії розробки лікарських засобів та експериментальні підходи, що використовуються для збору інформації з безпеки клінічних випробувань, повинні завжди бути науково обґрунтованими, а рішення повинні ґрунтуватися на суворій інтерпретації сукупності наявних даних.

У контексті перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань дані, отримані під час випробування, також повинні використовуватися для прийняття рішення щодо майбутнього продовження застосування досліджуваного лікарського засобу в клінічних випробуваннях. У разі коли використовується інтегрований протокол, отримані дані повинні застосовуватися для обґрунтування рішення щодо початку подальшої частини клінічного випробування (наприклад, вивчення багаторазової зростаючої дози або дослідження харчового впливу) або для обґрунтування вибору доз досліджуваного лікарського засобу для цих частин дослідження, що проводиться послідовно або паралельно, відповідно.

Щоразу, коли в цій Настанові згадується доза, завжди слід враховувати очікуваний вплив (експозицію) цієї дози (див. розділи 6.2, 6.3 та 6.4).

2. СФЕРА ДІЇ

Ця Настанова охоплює перші за участю людини та ранні клінічні випробування, включаючи ті, які при застосуванні нового лікарського засобу людині дають змогу отримати початкові знання про його переносимість, безпеку, фармакокінетику та фармакодинаміку. Ці випробування можуть також включати збір даних щодо, наприклад, взаємодії продуктів харчування або лікарських засобів, різних вікових груп або статей, підтвердження концепції дослідження та відносної біодоступності різних складових. Ці випробування

часто проводяться за участю здорових добровольців, але можуть також включати пацієнтів.

Настанова стосується всіх нових хімічних та біологічних досліджуваних лікарських засобів. Хоча лікарські засоби прогресивної терапії (АТМР) (як визначено у статті 2 (1) Регламенту 1394/2007, що тестуються або використовуються відповідно до статті 2 (d) Директиви 2001/20/ЄС), не входять до цієї сфери застосування, деякі принципи цієї настанови є актуальними у кожному конкретному випадку.

3. ЗАГАЛЬНІ МІРКУВАННЯ

Ранній клінічний розробці лікарських засобів для людини притаманний елемент невизначеності щодо як можливої користі, так і ризиків, пов'язаних з новим лікарським засобом – кандидатом. Невизначеність може виникати внаслідок особливих знань або їх відсутності щодо способу дії досліджуваного лікарського засобу, наявності або відсутності біомаркерів, природи мішені, актуальності наявних тваринних моделей та / або результатів неклінічних досліджень з безпеки. Крім того, ризики можуть походити з характеристик досліджуваної популяції незалежно від того, чи то здорові добровольці, чи пацієнти, включаючи потенційні генетичні та фенотипні поліморфізми, що впливають на фармакодинаміку та фармакокінетику (наприклад, у передбачуваній мішені або у ферментах та функціях органів, що впливають на фармакокінетику).

Процес розробки дизайну набору досліджень у рамках програми розвитку регулюється спробою поетапно зменшити цю невизначеність шляхом збору відповідної інформації. Спонсори та дослідники повинні апріорі визначати для кожного клінічного випробування потенційні ризики, які можуть виникнути, та застосовувати відповідні стратегії зменшення ризиків.

Залежно від ступеня невизначеності стратегії зменшення ризику включають:

забезпечення належної якості досліджуваного лікарського засобу (розділ 4);

проведення додаткових неклінічних досліджень для отримання даних, що мають значення для оцінки ризику і можуть включати інформацію для підтвердження оцінки відповідності тваринних моделей, наприклад, з використанням похідних матеріалів від людини (розділ 5);

застосування наукового обґрунтування при виборі стартової дози, при ескалації дози та при визначенні максимального впливу (експозиції), якого слід досягти (розділ 6);

проведення відповідних заходів щодо зменшення ризику при розробці та проведенні перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань (розділ 7).

Спонсор зобов'язаний визначити ступінь невизначеності досліджуваного лікарського засобу та надати опис того, як ризик (-и), пов'язаний із цим, буде враховуватися при розробці дизайну та проведенні перших за участю людини / ранніх клінічних випробувань.

Конкретні стратегії щодо усунення виявлених та потенційних ризиків також повинні бути належним чином описані для всіх перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань у заявці спонсора на клінічне випробування. Слід зазначити, що ризики під час перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань пов'язані не лише з досліджуваними лікарськими засобами, але й, наприклад, з тест-антигенами або інвазійними методами дослідження. Це слід враховувати при будь-якій оцінці ризику.

Якість документів, що підтверджують заявку на клінічне випробування, має бути адекватною за форматом та науковим змістом, щоб забезпечити відповідну інформацію, яка дає змогу провести змістовну оцінку адекватності зусиль з мінімізації ризиків.

4. АСПЕКТИ ЯКОСТІ

Забезпечення адекватного складу лікарського засобу – кандидата є важливою умовою для зменшення невизначеності при введенні в організм людини. Вимоги щодо фізико-хімічної характеристики однакові для всіх досліджуваних лікарських засобів, однак для складних чи біологічних препаратів може бути потрібна більш широка характеристика.

Конкретні сфери, які слід розглянути, включають визначення сили та активності, специфікацію використовуваного матеріалу та надійність дуже малих доз.

4.1. Визначення сили та активності

Для визначення безпечної стартової дози методи, що застосовуються для визначення сили та / або активності лікарського засобу, повинні відповідати передбачуваному механізму дії, бути надійними та відповідати вимогам. Оскільки основні клінічні рішення ґрунтуються на знаннях, отриманих з неклінічних даних, важливо зменшити невизначеність, маючи репрезентативний довідковий матеріал на початку програми розробки для належної оцінки біологічної активності.

4.2. Кваліфікація використовуваного матеріалу

Оскільки в процесі розробки можуть відбуватися зміни складу досліджуваного матеріалу та технологічного процесу, матеріал, що використовується в ключових неклінічних дослідженнях, повинен бути репрезентативним щодо матеріалу, який буде використовуватися для перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань. Слід враховувати відмінності в рецептурах, що використовуються для неклінічних досліджень та для людини, які можуть вплинути на ефективність. Важливо мати адекватний

рівень якісної характеристики навіть на цій ранній стадії розробки. Спонсор повинен гарантувати характеристику продукту, включаючи її неоднорідність, профіль розпаду, домішки, пов'язані з продуктом і процесом. Слід звернути особливу увагу на придатність та відповідність методів для достатньої характеристики діючої речовини та готового препарату.

4.3. Надійність дуже малих доз

Заявники повинні продемонструвати, що запланована лікарська форма підходить для забезпечення наміченої дози. Існує ризик зниження точності у разі, коли лікарський засіб потрібно розбавити для приготування дуже малих доз або він надається в дуже низьких концентраціях, оскільки препарат може адсорбуватися на стінках ємності або інфузійної системи. Має бути вирішене питання сумісності лікарського засобу, зокрема втрати при адсорбції, з матеріалами первинної упаковки та систем введення.

5. НЕКЛІНІЧНІ АСПЕКТИ

Розробка та оцінка нового досліджуваного лікарського засобу є покроковим процесом, що включає отримання інформації про ефективність та безпеку для тварин та людей. Неклінічні дані щодо фармакодинаміки, фармакокінетики та токсикології та їх перенесення на людину є важливою основою для планування та проведення перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань.

Слід дотримуватися рекомендацій керівництва з неклінічних досліджень безпеки щодо проведення клінічних випробувань за участю людей та дозволу на продаж лікарських засобів (ICH M3 (R2)). Табличне резюме, що містить огляд усіх релевантних неклінічних даних, вважається корисним у процесі оцінки та має бути включене як додаток до Брошури дослідника (IB).

Спонсор повинен підтвердити, що всі основні неклінічні дослідження безпеки на підтримку заявки на клінічне випробування проводяться відповідно до вимог Належної лабораторної практики (GLP). Решта досліджень, що впливають на дизайн клінічного випробування, повинні бути якісними та надійними.

Відповідно до принципів 3R щодо використання тварин (Директива 2010/63/ЄС), де це можливо, слід використовувати метод або стратегію тестування, що є задовільними з наукової точки зору та не потребують використання живих тварин. Використання досліджень *in vitro*, включаючи дослідження з використанням матеріалів, отриманих від людини, рекомендується, коли це є науково важливим та достатньо обґрунтованим. Застереження щодо релевантності (відповідності) та обмеження цих моделей *in vitro* повинні міститися у супровідних документах.

5.1. Демонстрація релевантності на тваринній моделі

Релевантність обраної тваринної моделі повинна бути обґрунтована в заяві на клінічне випробування. Демонстрація релевантності тваринної моделі(-ей) може включати порівняння з відповідними показниками у людини:

цільової експресії, розподілу та первинної структури. Проте високий ступінь гомології не обов'язково передбачає порівнянні ефекти;

фармакодинаміки;

метаболізму та інших аспектів фармакокінетики;

афінності зв'язування на мішені та поза її межами, а також заповнення та кінетика рецептора / ліганду.

Для низькомолекулярних продуктів, відповідно до ICH M3 (R2), принаймні один вид, що використовується для дослідження токсичності (гризун чи не гризун), повинен бути «фармакологічно» релевантним, де враховується як наявність мішені, так і відносна активність молекули проти мішені у вибраних видів тварин та у передбачуваній популяції пацієнтів. Види

тварин також слід вибирати з огляду на їхню подібність з людиною щодо метаболічного профілю *in vitro*.

Що стосується лікарських засобів, отриманих за допомогою біотехнологій та відповідно до ICH S6 (R1), дослідження на невідповідних видах можуть призвести до неправильного тлумачення та не рекомендуються. Там, де не існує відповідних видів, слід розглядати використання гомологічних білків або відповідних трансгенних чи гуманізованих тварин, що експресують людську мішень.

Тваринні моделі захворювань, які, як вважають, подібні до захворювань у людини, можуть розширити подальше розуміння фармакологічної дії та фармакокінетики (наприклад, експресія мішені, пов'язана з захворюванням), а також дозування для пацієнтів та безпеку (наприклад, оцінка небажаного сприяння прогресуванню хвороби). Тому в певних випадках дослідження, проведені на тваринних моделях захворювань, можуть використовуватися як прийнятна альтернатива дослідженням токсичності на нормальних тваринах. Слід передбачити наукове обґрунтування використання цих моделей захворювань у тварин для підтримки безпеки.

Якісні та кількісні відмінності можуть існувати в біологічних відповідях на досліджуваний лікарський засіб у тварин та людини, наприклад:

відмінності в афінності нового кандидата до молекулярних мішеней;
фізіологічні відмінності в тканинному розподілі молекулярної мішені;
клітинні наслідки зв'язування з мішенню, клітинні регуляторні механізми, метаболічні шляхи або компенсаторні реакції на початкові фізіологічні порушення.

У цьому контексті використання *in vitro* клітинних систем людини або отриманих від людини матеріалів може надати відповідну інформацію про ці трансляційні відмінності та покращити розуміння релевантності тваринних моделей.

Висока специфічність лікарського засобу для людини ускладнює неклінічну оцінку ризику для людини з точки зору ступеня невизначеності.

Хоча це не означає, що в даному першому за участю людини / ранньому клінічному випробуванні завжди існує підвищений ризик та необхідна поглиблена оцінка ризику. Необхідний обережний підхід до розробки та проведення клінічного випробування з цими лікарськими засобами.

5.2. Природа мішені

Крім способу дії, сама природа мішені може впливати на потенційний ризик, пов'язаний з першим введенням людині. Експериментальні та / або опубліковані в літературі дані слід враховувати при визначенні ступеня невизначеності досліджуваного лікарського засобу.

Це може, зокрема, включати:

ступінь наявних знань про біологічну функцію мішені-людини та потенційні наслідки «низхідних ефектів». Це повинно охоплювати структуру та регуляцію, розподіл тканин, рівень експресії та специфічність захворювання, а також видові відмінності;

опис потенційних поліморфізмів, гомології та збереження мішені серед видів тварин і людини, а також вплив цих аспектів на передбачувані ефекти досліджуваного лікарського засобу;

потенційні мішені тісно пов'язані структурно та функціонально з наміченими.

5.3. Фармакодинаміка

Первинні дослідження фармакодинаміки повинні стосуватися способу дії, пов'язаного із передбачуваним терапевтичним застосуванням, та забезпечити знання про взаємодію досліджуваного лікарського засобу з передбачуваною мішенню, а також зі спорідненими мішенями.

Первинні та вторинні дослідження фармакодинаміки слід проводити *in vitro*, використовуючи матеріал тваринного походження та отриманий від

людини, а також *in vivo*, використовуючи тваринні моделі. Ці дослідження можуть включати цільові взаємодії, переважно пов'язані з функціональною відповіддю, наприклад, зі зв'язуванням та заповненням рецепторів, інгібуванням ферментів, клітинною відповіддю, викликанною взаємодією з мішенню, тривалістю та (не)оборотністю ефекту, взаємозв'язком доза–відповідь та фізіологічною зміною мішені.

Визначаючи ступінь невизначеності, пов'язаної зі способом дії чи наслідками, аспекти, які слід враховувати, можуть включати:

спосіб дії, який передбачає необоротне або тривале зв'язування з первинною мішенню, зумовлене фармакологічною дією або профілем сполуки;

тривалий ефект зумовлений фармакокінетичним профілем лікарського засобу;

попередній вплив (експозиція) на людину лікарських засобів, які мають однакові, подібні або споріднені способи дії;

дані фармакодинаміки після повторного введення, особливо якщо враховувати багаторазові схеми збільшення дози;

дані, отримані на тваринних моделях (наприклад, нокаутні (knock-out), трансгенні або гуманізовані тварини), що свідчать про потенційну серйозну фармакологічно опосередковану токсичність.

Вибірковість та специфічність досліджуваного лікарського засобу, а також вторинна фармакодинаміка, визначена як вплив (експозиція) досліджуваного лікарського засобу на інші, відмінні від бажаних, терапевтичні цілі, повинні бути критично оцінені та задокументовані. Описи співвідношень доза–відповідь, виміряних в експериментальних системах, які можуть бути лінійними в межах доз, що цікавлять, або нелінійними, мають особливе значення.

Підхід моделювання фармакокінетики / фармакодинаміки є корисним для обґрунтування рівнів та схем дозування, враховуючи застосування повторної дози, як це передбачається в клінічних умовах.

5.4. Фармако- та токсикокінетика

Фармакокінетичні та токсикокінетичні (ТК) дані, згідно з ICH S3, S6 (R1), M3 (R2) та відповідними документами Q&A, повинні бути доступними для всіх видів лікарських засобів, що використовуються для проведення неклінічних досліджень безпеки. Ці дані повинні належним чином підтримувати інтерпретацію даних моделей фармакодинаміки *in vivo* та досліджень безпеки/токсичності перед початком перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань. Спонсори повинні надати коротке резюме аналітичних тестів, що використовувалися для характеристики неклінічної фармакокінетики та токсикокінетики, включаючи їх правильність, точність та межі кількісного визначення.

Слід визначати та враховувати системний вплив (експозицію) при застосуванні фармакодинамічно активних доз на відповідних тваринних моделях, особливо тоді, коли передбачається, що фармакодинамічні ефекти призводять до потенційних проблем з безпеки. Також слід брати до уваги можливі поліморфізми, наприклад, в метаболічних ферментах.

5.5. Фармакологія безпеки

Стандартні дані про основні показники безпеки, отримані в неклінічних дослідженнях, повинні бути доступними до першого введення лікарського засобу людям, як зазначено в керівництвах ICH S7A, S7B, S6 (R1), S9, M3 (R2).

Додаткові дослідження впливу на ці чи інші системи органів повинні проводитися в кожному конкретному випадку, коли є підстави для занепокоєння.

5.6. Токсикологія

Токсикологічне дослідження повинно бути розроблено з урахуванням характеристик досліджуваного лікарського засобу та відповідних керівництв ICH S6 (R1), S9 та M3 (R2).

Токсичність може бути результатом надмірних фармакологічних ефектів. Ці типи ефектів не слід ігнорувати при встановленні безпечної початкової (стартової) дози для людини, а впливи (експозиції), при яких спостерігаються прояви токсичності, слід враховувати для визначення діапазону збільшення дози, який слід досліджувати за участю людини. Первинні та вторинні фармакодинамічні дані можуть допомогти у створенні механістичних гіпотез щодо токсичності, виявленої *in vivo*, та сприяти інтерпретації значущості цих результатів для людини.

Слід проводити оцінку того, чи цільові органи (органи-мішені), виявлені в неклінічних дослідженнях, потребують особливого моніторингу в клінічних випробуваннях. Серйозна токсичність повинна призвести до більш обережного підходу при встановленні доз та застосуванні стратегій зменшення ризику в клінічних умовах. Якщо спостерігається серйозна токсичність або смертність, ці ефекти можуть вимагати подальших досліджень для визначення причини смерті або механізму токсичності, якщо це не вдалося уточнити в рамках проведених досліджень і якщо ця інформація стосується дизайну клінічного випробування або плану моніторингу безпеки. Зазвичай це зумовлено впливом (експозицією), при якому спостерігається серйозна токсичність / смертність. Якщо це трапляється при впливі (експозиції), що значно перевищує клінічний діапазон, тоді дослідження причини смерті або механізму дії може бути не потрібне. Деякі серйозні токсичні ефекти погано екстраполюються на людину, наприклад видоспецифічні імунні реакції з моноклональними антитілами. Такі токсичні ефекти можуть бути класифіковані як такі, що не мають клінічного значення за наявності відповідних даних та / або обґрунтування.

6. ВІДБІР ДОЗИ ДЛЯ ПЕРШИХ ЗА УЧАСТЮ ЛЮДИНИ ТА РАННІХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

6.1. Загальні аспекти

Ретельний вибір дозування досліджуваного лікарського засобу є життєво важливим елементом захисту суб'єктів, які беруть участь у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях. Особливу увагу слід приділити оцінці очікуваного ефекту, який повинен бути досягнутий при застосуванні людині початкової дози та при подальшому збільшенні дози до досягнення попередньо визначеного максимального очікуваного ефекту. Очікуваний вплив (експозиція) на людину при дозі, яку слід ввести, порівняно з впливом, при якому певні ефекти спостерігалися у тварин або в процесі проведених раніше клінічних випробувань за участю людини, вважається більш значимим, ніж відносно рівні дози для тварин та людини. Уся наявна неклінічна інформація (фармакодинаміка, фармакокінетика, токсикокінетика та токсикологічні профілі, доза або вплив (експозиція) / ефект тощо) повинна бути врахована при розрахунку стартової дози, етапів підвищення дози та максимального впливу. Крім того, клінічні дані (наприклад, фармакокінетика, фармакодинаміка та повідомлення про небажані явища), отримані під час випробування від попередніх когорт / осіб яким вводився лікарський засіб, також потребують урахування (див. розділ 7.2.7). Досвід, як неклінічний, так і клінічний, з молекулами, що мають подібний спосіб дії, також може бути корисним.

Стартова доза та максимальний вплив (експозиція), а також етапи збільшення (ескалації) дози під час проведення клінічного випробування повинні бути обґрунтовані та викладені в протоколі. Критерії прийняття рішення щодо адаптації запланованих етапів збільшення дози на основі нових клінічних даних також повинні бути детально описані. Відхилення від заздалегідь визначених критеріїв підвищення дози та прийняття рішень може бути підставою для внесення суттєвої (-их) поправки (-ок). Суттєві поправки

також будуть потрібні, коли підвищення дози забезпечить досягнення заздалегідь визначеного максимального впливу, а комплексний аналіз наявних даних дасть змогу спонсору дійти висновку, що подальше ретельне підвищення є виправданим.

Методи та розрахунки, які використовували для визначення дози та передбачуваних рівнів впливу (експозиції), включаючи методи моделювання (наприклад, фармакокінетика / фармакодинаміка та фізіологічно обґрунтовану фармакокінетику (РВРК)), повинні бути включені до протоколу та можуть бути узагальнені в Брошурі дослідника.

Стосовно стартових та максимальних доз (впливу (експозиції)) для пошукових клінічних випробувань є посилання на керівництво ІСН МЗ (R2). Якщо досліджуваний лікарський засіб вводили людям у рамках парадигми випробувань з мікродозами, як зазначено в ІСН МЗ (R2), будь-яке наступне випробування з використанням не мікродози повинно розглядатися в рамках цієї настанови щодо перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань.

6.2. Стартова доза для здорових добровольців

Загалом рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект (NOAEL), повинен визначатися в проведених неклінічних дослідженнях безпеки. NOAEL є загально визнаним критерієм безпеки, який отримують у відповідних дослідженнях на тваринах та який може слугувати відправною точкою для визначення досить безпечної стартової дози. Впливи (експозиції), досягнуті на рівні NOAEL у найбільш релевантних видів тварин (які не обов'язково можуть бути найчутливішими видами), слід використовувати для оцінки еквівалентного впливу (експозиції) на людину. Оцінка повинна ґрунтуватися на сучасному моделюванні (наприклад, ФК / ФД та РВРК) та / або з використанням алометричних коефіцієнтів.

Також слід визначити вплив (експозицію), що показує фармакодинамічні ефекти у неклінічних фармакологічних дослідженнях, включаючи дослідження *ex vivo* та *in vitro* на тканинах людини, і ці дані слід використовувати для визначення мінімального очікуваного рівня біологічного ефекту (MABEL) у людини та для оцінки фармакологічно активної дози (PAD) та / або очікуваного діапазону терапевтичних доз (ATD) у людини. При використанні цих підходів необхідно враховувати потенційні відмінності між людиною та тваринами щодо чутливості до способу дії досліджуваного лікарського засобу. Крім того, при розрахунку мінімального очікуваного рівня біологічного ефекту, фармакологічно активної дози та / або очікуваної терапевтичної дози слід враховувати дослідження зв'язування мішені та заповнення рецепторів *in vitro* в клітинах-мішенях людини і відповідних видів тварин, активного впливу фармакологічних доз на відповідні види тварин. По можливості всі ці дані повинні бути інтегровані у відповідний підхід до моделювання для визначення мінімального очікуваного рівня біологічного ефекту, фармакологічно активної дози та / або очікуваної терапевтичної дози.

Стартовою дозою для здорових добровольців повинна бути доза, яка, як очікується, призведе до меншого впливу (експозиції), ніж фармакологічно активна доза, якщо тільки не може бути надано чіткого наукового обґрунтування для більшої дози. Залежно від рівня невизначеності щодо значущості даних для людини, отриманих у неклінічних дослідженнях (див. розділ 3) та знання наміченої цілі (див. розділи 5.1 та 5.2), початкова доза повинна бути пов'язана або з MABEL, PAD, або з NOAEL. Наукове обґрунтування стартової дози повинно бути включено до протоколу та може бути включено до Брошури дослідника.

Для зменшення ризику виникнення побічних реакцій у людини зазвичай при розрахунку початкової дози використовуються фактори безпеки. Фактори безпеки повинні враховувати потенційні ризики, пов'язані з:

- новизною діючої речовини;

- фармакодинамічними характеристиками, включаючи необоротні або тривалі результати та форму кривої доза–відповідь;
- релевантністю тваринних моделей, які використовуються для тестування безпеки;
- характеристиками результатів дослідження безпеки;
- невизначеностями, пов'язаними з оцінкою MABEL, PAD та з очікуваною дією у людини.

Крім того, слід також враховувати результати неклінічних досліджень і те, наскільки добре можна відслідковувати потенційний вплив на організми в клінічних випробуваннях та як він може впливати на фактори безпеки, що використовуються. Обґрунтування факторів безпеки повинно бути детально описано в Брошурі дослідника та протоколі.

6.3. Стартова доза для пацієнтів

Міркування, аналогічні до викладених у розділі 6.2, застосовуються для визначення безпечної стартової дози для пацієнтів. Метою вибору стартової дози для пацієнтів у клінічних випробуваннях вперше за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях, тобто за відсутності попередніх даних, отриманих від здорових добровольців, є визначення дози, яка, як очікується, матиме мінімальний фармакологічний ефект і є безпечною для застосування. Стартова доза також повинна враховувати характер досліджуваного захворювання та його ступінь тяжкості в популяції пацієнтів, включених у клінічне випробування. У деяких випадках початкова доза, яка істотно нижча за очікувану фармакологічну дозу для людини, може бути недоцільною. У всіх випадках слід надати обґрунтування та повідомити суб'єктів, включених у клінічне випробування.

Якщо можна передбачити потенційні відмінності у цільовому розподілі, фармакокінетиці або профілі безпеки досліджуваного лікарського засобу між здоровими добровольцями та пацієнтами, слід розглянути можливість

повернення до схеми разової зростаючої дози (з ескалацією дози за потреби) у першій когорті пацієнтів.

Інші підходи у конкретних ситуаціях можуть бути розглянуті, наприклад, для досліджень за участю онкологічних хворих (див. ICH S9) або пацієнтів з іншими тяжкими або загрозливими для життя захворюваннями. Як правило, найвища доза або вплив, що вивчалися в неклінічних дослідженнях, не може обмежувати ескалацію дози або найвищу дозу, досліджувану в клінічному випробуванні у пацієнтів з прогресуючим раком або захворюваннями, що загрожують життю, якщо це належним чином обґрунтовано.

Спеціальні групи населення, такі як педіатричні (див. ICH E11), заслуговують на додаткові специфічні міркування.

6.4. Ескалація дози

Крім визначення стартової дози та максимального впливу (див. розділи 6.5 та 7.2.10), у протоколі повинні бути зазначені критерії ескалації дози під час проведення клінічного випробування (див. розділ 7.2.9). Слід зазначити максимальне збільшення дози / впливу (експозиції) від однієї когорти до наступної, а також максимальну кількість когорт, що підлягають оцінці. Вибір рівнів дози повинен включати оцінку рівнів впливу (експозиції), яких необхідно досягти, потенційні несприятливі ефекти (якщо такі є), а також, якщо це доречно і можливо, оцінку потенційних ефектів фармакодинаміки. Слід також брати до уваги розраховані фармакологічно активну дозу / очікувану терапевтичну дозу. Збільшення дози між двома рівнями дози повинно визначатися на основі залежності доза / вплив (експозиція) – токсичність або співвідношення доза / вплив (експозиція) – ефект, визначеними в неклінічних дослідженнях, та адаптуватися після огляду нових клінічних даних попередніх груп (див. розділи 7.2.7 та 7.2.9). Величина збільшення дози повинна враховувати крутизну кривих залежності дози / впливу (експозиції) –

токсичності або дози / впливу (експозиції) – ефекту та невизначеність в оцінці цих залежностей.

Іншим фактором, який слід враховувати, є надійність, з якою потенційні несприятливі наслідки можна контролювати у людини до появи потенційних серйозних / необоротних наслідків. Крім того, якщо є докази нелінійної фармакокінетики, яка потенційно може призвести до надпропорційного збільшення впливу, слід розглядати можливість меншого збільшення дози, особливо на пізніх етапах дослідження збільшення разової / багаторазової зростаючої дози. Якщо нові клінічні дані істотно відрізняються від неклінічних даних або даних моделювання та імітації, коригування запланованих рівнів дози може бути виправданим. Зміна запланованих рівнів дози повинна враховувати такі аспекти, як крутизна кривої доза–відповідь або насиченість мішені. Якщо наявні дані вказують на плато (стабілізацію) впливу, це слід враховувати, приймаючи рішення щодо кроків зі збільшення дози (та частоту дозування в частині дослідження багаторазової зростаючої дози). Зміни рівня дози можуть вимагати суттєвих поправок, якщо такі зміни не підпадають під заздалегідь визначені критерії рішень в протоколі.

6.5. Максимальний вплив (експозиція) та доза

Очікуваний максимальний рівень впливу (експозиції), який не повинен бути перевищений у випробуванні без затвердження суттєвої поправки, повинен бути попередньо визначений у протоколі для кожної частини дослідження. Максимальний вплив (експозиція) повинен бути обґрунтований на основі всіх наявних неклінічних та клінічних даних, включаючи фармакодинаміку, фармакокінетику, результати досліджень токсичності та впливу в очікуваному діапазоні терапевтичної дози. У разі необхідності слід враховувати цільове насичення, тоді максимальна експозиція повинна враховуватись при досягненні повного інгібування або активації мішені, і не

слід очікувати подальшого посилення терапевтичного ефекту при збільшенні дози.

Застосування максимальної дози в деяких випадках може бути виправданим, наприклад, у дослідженнях, де вплив не можна адекватно виміряти.

Загалом максимальний вплив (експозиція) у здорових добровольців повинен знаходитись у межах прогнозованого діапазону фармакодинамічних доз для людини. Проте рівні впливу, що перевищують діапазон фармакодинамічних доз, якщо науково обґрунтовані і вважаються прийнятними з точки зору безпеки, можуть бути ретельно досліджені з урахуванням невизначеності, описаної у розділі 3.

Для випробувань або частин випробувань за участю пацієнтів максимальна переносима доза (MTD) (якщо вона застосовується) повинна бути чітко визначена і не може перевищуватись після її визначення. При визначенні діапазону доз завжди слід враховувати потенційну терапевтичну / клінічно значущу дозу (експозицію) та очікуваний баланс користі / ризику. Дизайн випробування із застосуванням підходу максимальної переносимої дози вважається недоцільним для здорових добровольців.

6.6. Перехід від одноразового до багаторазового введення

Вибір відповідного інтервалу введення та тривалості введення лікарського засобу для всіх когорт введення та частин випробування повинен враховувати специфічні характеристики фармакокінетики та фармакодинаміки досліджуваного лікарського засобу, наявні неклінічні дані щодо безпеки та всі дані, отримані від суб'єктів у попередніх когортах при одноразовому введенні. Особливу увагу слід приділити лінійній та нелінійній фармакокінетиці в очікуваному діапазоні концентрацій, фармакокінетичному періоду напіввиведення у зіставленні з тривалістю дії та потенціалом накопичення.

Максимальна тривалість введення лікарського засобу повинна бути зазначена в протоколі для кожної когорти. Очікуваний вплив (експозиція) після багаторазового введення (C_{\max} та $AUC_{0-\tau}$) повинен бути визначений під час попередніх частин дослідження / випробувань разової зростаючої дози. Проте, якщо клінічні дані, що з'являються після багаторазового введення, свідчать про толерантність до побічних ефектів, виявлених у частині дослідження разової зростаючої дози, можна розглянути більш високу експозицію в частині багаторазової зростаючої дози за умови, що цей параметр заздалегідь визначений та нижчий від встановленого максимального впливу. Частини досліджень з багаторазовим введенням також можуть вивчати різні режими та схеми введення, такі як перехід від введення один раз на день до введення двічі на день.

6.7. Шлях введення

Вибір шляху введення лікарського засобу людям повинен ґрунтуватися на неклінічних даних, характеристиках досліджуваного лікарського засобу та передбачуваному терапевтичному застосуванні.

У разі внутрішньовенного введення повільна інфузія може бути більш доцільною, ніж болюсна ін'єкція. Це дасть змогу своєчасно припинити інфузію, щоб пом'якшити несприятливий результат.

7. ПЛАНУВАННЯ ТА ПРОВЕДЕННЯ ПЕРШИХ ЗА УЧАСТЮ ЛЮДИНИ ТА РАННІХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

7.1. Загальні аспекти

Випробування повинні бути розроблені таким чином, щоб оптимізувати знання, які будуть отримані під час випробування, не піддаючи впливу надмірну кількість суб'єктів та забезпечуючи при цьому безпеку учасників. Загальний дизайн дослідження повинен обґрунтовувати включення кожної

частини випробування з урахуванням даних, отриманих у кожній з них, та часу, доступного для комплексної оцінки. Безпека не повинна бути порушена задля швидкості отримання даних або з логістичних причин.

Заходи щодо зменшення ризиків повинні бути пропорційними ступеню невизначеності та виявленим потенційним ризикам. Основні аспекти дизайну включають:

- вибір популяції досліджуваних (див. розділ 7.2.3);
- першу / стартову дозу, максимальну дозу та вплив (експозицію) та максимальну тривалість лікування (див. розділ 7);
- шлях та швидкість / частоту введення;
- період напіввиведення (ФК / ФД), а отже, і час вимивання досліджуваного лікарського засобу, якщо одні і ті ж суб'єкти входять до кількох когорт; або накопичення для частин дослідження з кількома дозами;
- кількість суб'єктів на когорті;
- послідовність застосування та інтервал між введеннями суб'єктам у межах однієї когорти;
- ескалація дози;
- перехід до наступної когорти зі збільшенням дози або наступної частини випробування;
- правила зупинки;
- параметри безпеки (та / або ефекту) для моніторингу та інтенсивності моніторингу;
- центри проведення випробування (див. розділ 7.4);
- включення плацебо.

Коли це доцільно і можливо, рекомендується включити вимірювання фармакодинаміки, щоб полегшити зв'язок з неклінічним досвідом та підтримати рішення щодо збільшення дози.

7.2. Протокол

7.2.1. Загальний дизайн

Протокол клінічного випробування є основним документом випробування, який є одним з перших кроків будь-якого дослідницького проекту. У протоколі має бути чіткий опис того, що здійснюється в ході випробування, та обґрунтування ключових рішень для можливості ретельної перевірки випробування в рамках регуляторної оцінки.

Заохочується графічне представлення загальної схеми запропонованого випробування в режимі реального часу із зазначенням інтервалів для безперервного огляду, часу всіх оглядів і точок прийняття рішень, а також виділення будь-яких збігів між вивченням когорт і частин дослідження.

Необхідно включити детальну інформацію щодо розміру когорт, враховуючи, зокрема, кількість суб'єктів, що приймають активний досліджуваний лікарський засіб, та кількість пацієнтів, які отримують плацебо.

7.2.2. Інтегровані протоколи

Практика проведення перших за участю людини та ранніх клінічних випробувань за інтегрованими протоколами означає, що інформацію, сформовану в попередніх частинах, необхідно проаналізувати та інтегрувати в оцінку впродовж обмеженого терміну до прийняття рішення про перехід до наступної частини дослідження.

Усі частини та критерії переходу від однієї частини до іншої слід визначити заздалегідь у межах інтегрованого протоколу, як і можливі модифікації, на основі сукупної наявної інформації та пов'язаної з нею невизначеності. Якщо певні дози не можуть бути визначені заздалегідь у всіх частинах випробування, критерії (підбору дози) повинні бути встановлені в протоколі. Ці критерії мають інтегрувати дані з частини попереднього дослідження. Слід також розглянути можливість перегляду та адаптації запланованого випробування на основі нових клінічних даних.

Будь-які зміни за межами цих заздалегідь визначених критеріїв повинні бути здійснені шляхом суттєвої поправки.

Щодо часової послідовності проведення різних частин дослідження застосовуються такі рекомендації:

можуть бути прийнятними поєднання частин дослідження разової та багаторазової зростаючої дози. Це має бути науково обґрунтованим наявними даними та підтримане прийнятими рішеннями перед початком частини дослідження (див. розділ 6.6). Проте будь-який збіг повинен бути науково обґрунтованим прийнятими рішеннями та оглядом наявних даних перед початком частини дослідження багаторазової зростаючої дози (див. також розділ 6.6);

інші частини досліджень одноразових доз (наприклад, взаємодія з їжею) можна проводити паралельно з частиною дослідження разової зростаючої дози за умови, що обрана доза та очікуваний вплив (експозиція) дорівнюють або менші за такі у попередній когорті у дослідженні разової зростаючої дози, де були переглянуті всі відповідні дані і не було виявлено жодного критерію припинення ескалації дози;

в інші частини дослідження, які передбачають багаторазове введення (наприклад, дослідження взаємодії лікарських засобів), як правило, не повинні включати попередні когорти дослідження разової зростаючої дози або багаторазової зростаючої дози. Перед тим, як розпочати ці частини дослідження, слід переглянути всі відповідні дані щодо разової зростаючої дози та багаторазової зростаючої дози. Відхилення від цього має бути обґрунтоване в протоколі.

7.2.3. Вибір учасників

Певні клінічні фактори, які слід враховувати при прийнятті рішення про проведення випробування на здорових добровольцях або пацієнтах, включають:

можливість включення здорових добровольців з огляду на передбачувану токсичність / пов'язані з нею ризики;

відносна наявність мішені у здорових добровольців або у пацієнтів;

можлива вища варіабельність ФК, ФД або профілю безпеки у пацієнтів;

потенційні відмінності між цільовою групою пацієнтів та здоровими суб'єктами;

можливі взаємозв'язки зі способом життя учасника, наприклад куріння, вживання алкоголю або наркотиків;

застосування інших лікарських засобів, що може призвести до виникнення побічних реакцій та / або труднощів в інтерпретації результатів;

здатність пацієнта отримати користь від інших препаратів чи втручань;

передбачуване терапевтичне вікно досліджуваного лікарського засобу;

фактори, що стосуються спеціальних популяцій, зокрема популяцій за віком, статтю, етнічною приналежністю та генотипом.

Основними критеріями включення та виключення учасників випробувань із залученням здорових добровольців слід вважати адекватний набір життєво важливих показників (включаючи ЕКГ), лабораторні показники та клінічні оцінки, які повинні знаходитись у межах норми. Відхилення поза межі нормальних діапазонів можливі, якщо це виправдано.

7.2.4. Оцінка учасників та втручання

Оцінки безпеки учасників, що будуть проводитись регулярно, їхні терміни та будь-які додаткові моніторингові дії чи втручання (такі як рентгенологічні або ФД-оцінки) повинні бути заздалегідь визначені відповідно до відомого фармакологічного та неклінічного профілю безпеки та збалансовані відповідно до ступеня невизначеності. Необхідно також проводити звичайний загальний моніторинг (наприклад, показники життєдіяльності, ЕКГ, респіраторні ознаки та симптоми, клінічні лабораторні показники або загальна неврологічна оцінка, медичний огляд та опитування) для виявлення потенційних несподіваних несприятливих ефектів, які не пов'язані з відомими

властивостями досліджуваного лікарського засобу. Повторні оцінки, інтеграція наявних знань зі швидкою обробкою нової інформації мають вирішальне значення для розпізнавання розвитку токсичності на ранній стадії.

Точний характер оцінок та терміни їх проведення слід надати в протоколі випробування. Будь-яка пропозиція щодо регулярного пропуску оцінки має бути науково обґрунтована. Нові клінічні дані також можуть бути використані для підтримки зміни частоти чи термінів оцінок або в заздалегідь заданих межах у протоколі, або через суттєву поправку.

Тривалість спостереження за пацієнтами повинна бути зазначена в протоколі (наприклад, через можливі відтерміновані побічні реакції). Спонсор повинен описати, як буде продовжено моніторинг безпеки доти, доки параметри не повернуться до норми або до вихідного рівня відповідно до популяції. Також слід розглянути можливість розширеного моніторингу, наприклад, коли механізм передбачає інгібування або активацію ферменту (моніторинг слід продовжувати, поки активність ферменту не повернеться до вихідного рівня або до прийняттого відсотка від вихідного рівня) або коли спостерігаються пролонговані фармакодинамічні ефекти незалежно від тривалості цільового інгібування або профілю фармакокінетики досліджуваного лікарського засобу.

7.2.5. Загальні міркування щодо всіх когорт

Кількість суб'єктів в когорті залежить від варіабельності параметрів фармакокінетики та фармакодинаміки і цілей випробувань.

Можна дозволити зміни щодо кількості когорт, які підлягають дослідженню, але будь-який план включення необов'язкових додаткових груп повинен бути заздалегідь чітко визначений та надано загальне обґрунтування.

Неприпустимо повторювати рівень дози, якщо було виконано будь-яке з правил припинення ескалації дози (див. розділ 7.2.10). Якщо в протоколі допускається повторення когорт, то допустимим буде лише нижчий або проміжний рівень дози, і це має бути чітко зазначено.

Включення одних і тих же суб'єктів у декілька когорт, наприклад, як частина альтернативної схеми дозування у когорті, можливе, але має бути науково обґрунтовано в протоколі. Повторне включення до когорти з більшою дозою можливе лише після відповідного визначеного періоду вимивання та за умови, що суб'єкт не відповідає жодним критеріям припинення лікування.

7.2.6. Заходи безпеки, що застосовуються до суб'єктів когорти

Вважається доцільним спланувати введення першої дози в будь-якій когорті так, щоб один суб'єкт отримував одну дозу активного досліджуваного лікарського засобу (часто відому як сигнальна (sentinel) доза). Варіабельність у цьому підході допустима, але має бути пропорційна ризику, який впливає з огляду на чіткі наукові обґрунтування будь-яких пропозицій не використовувати цю стратегію сигнальної дози (sentinel).

Якщо дизайн дослідження включає використання плацебо, було б доцільно передбачити одночасне введення одному суб'єкту активної дози та одному – плацебо перед введенням активних доз та плацебо решті суб'єктів у когорті. Такий підхід очікується для всіх когорт одноразового та багаторазового введення, щоб зменшити ризики, пов'язані з впливом на всіх суб'єктів у когорті одночасно. Цей сигнальний (sentinel) підхід може продовжуватися або також бути доречним на пізніх етапах проектування дослідження, наприклад, на крутій частині кривої доза–відповідь при наближенні до цільових рівнів насичення або максимальних рівнів клінічного впливу, визначених у протоколі (див. розділи 6.5 та 7.2.9), у разі нелінійної ФК або у світлі нових клінічних ознак чи несприятливих подій, які не відповідають критеріям зупинки.

Між призначенням лікування першим суб'єктам у когорті та решті суб'єктів цієї когорти повинен пройти достатній проміжок часу для спостереження за будь-якими реакціями та несприятливими явищами. Тривалість періоду спостереження буде залежати від фармакокінетичних та

фармакодинамічних характеристик та рівня невизначеності, пов'язаної з лікарським засобом (див. розділ 3). Наприкінці періоду спостереження повинен бути чітко визначений огляд усіх доступних даних щодо суб'єктів, яким вводили сигнальну (sentinel) дозу перед введенням лікарського засобу іншим суб'єктам когорти з дотриманням встановлених правил припинення введення для запобігання подальшому введенню у разі наявності ситуації, передбаченої будь-яким із цих правил (див. також розділ 7.2.10).

7.2.7. Заходи безпеки, що застосовуються до когорт та частин випробування

Застосування досліджуваного лікарського засобу в наступній когорті не повинно відбуватися до того, як учасники безпосередньо попередньої когорти закінчили лікування та було переглянуто дані фармакокінетики, фармакодинаміки та клінічної безпеки стосовно цих пацієнтів відповідно до протоколу. Також слід враховувати загальний огляд даних усіх попередніх когорт. Потім можуть бути розглянуті проблеми безпеки, які могли виникнути після моменту прийняття рішення про ескалацію дози (наприклад, дані з безпеки за 48 годин для кожного суб'єкта, визначені як мінімально необхідні дані, та значущі явища, що трапляються через 7 днів після прийому дози).

Хоча дані про безпеку не можуть надаватися із затримками, у деяких випадках може бути прийнятним відсутність інформації про фармакодинаміку або скорочений набір даних щодо фармакокінетики.

Запланована доза(-и) повинна бути відповідно адаптована, якщо це необхідно. Крім того, в огляді слід враховувати, чи потрібна адаптація протоколу щодо інших показників для забезпечення постійної безпеки учасників випробувань, зокрема щодо параметрів та термінів моніторингу безпеки або тривалості періоду спостереження. У конкретних ситуаціях, коли моделі ФК, ФК / ФД мають обмежене значення, схеми ескалації дози та перехід до наступних частин випробування повинні бути щадними (наприклад,

розглянути можливість більш поступової ескалації дози чи більш повільного переходу).

Непередбачені відповіді можуть потребувати перегляду ескалації дози.

Часові рамки між залученням когорт у дослідження повинні бути зазначені у протоколі. Можна погодитися з варіабельністю, що дозволяє встановити довший час перевірки у разі появи нових даних, але скорочення часу для перевірки будь-якої ескалації дози завжди потребує внесення суттєвих поправок до протоколу.

Перед початком будь-якої наступної частини випробувань, що слідує за (або збігається з) частиною вивчення SAD або будь-якою іншою частиною, до прийняття рішення про початок наступної частини має бути доступна достатня інформація про завершення попередньої частини або / та роботи з когортою для забезпечення безпеки вибраної дози / впливу.

7.2.8. Огляд даних для прийняття рішення

Дані, що підтверджують ескалацію дози або початок нової частини випробування відповідно до заздалегідь визначених критеріїв протоколу, є ключовими і повинні бути описані в протоколі.

Терміни та дані, зазначені в протоколі для прийняття рішення, повинні відображати невизначеність, пов'язану з досліджуванним лікарським засобом, а також популяцію та втручання. Незважаючи на цю заздалегідь визначену інформацію, слід розглянути можливість перегляду всіх даних, отриманих до моменту прийняття рішення.

Нижчезазначені пункти розглядаються як мінімальні критерії для перегляду даних:

- необхідно визначити суб'єктів, які «підлягають оцінюванню», тобто суб'єктів, які завершили всі заплановані візити випробування принаймні до моменту прийняття рішення, як це детально зазначено в протоколі. Якщо вважається, що не всі суб'єкти в когорті можуть відповідати визначенню

«підлягає оцінюванню», протокол повинен чітко визначати мінімальну кількість оцінюваних суб'єктів, необхідних для перегляду. Ця кількість повинна бути достатньою для перегляду даних та надійного прийняття рішень. Суб'єкти, які припинили участь з будь-якої причини, також повинні бути враховані у відповідному компоненті огляду даних, якщо відбулося хоча б одне введення дози (досліджуваний лікарський засіб / плацебо);

- збір даних, як було заплановано в протоколі для даної когорти введення, повинен бути завершеним, щоб перейти до когорти наступної дози.

7.2.9. Правила зупинки

У протоколі мають бути визначені однозначні правила зупинки клінічного випробування, що призводять до негайної зупинки введення лікарського засобу. Необхідно визначити, чи зупинка є остаточним завершенням введення лікарського засобу чи тимчасовим припиненням. Поновлення випробування можливе без суттєвих поправок, якщо перегляд призводить до висновку, який повністю відповідає заздалегідь визначеним умовам для відповідного критерію зупинки.

Будь-яка подана суттєва поправка повинна містити обґрунтування запропонованого введення лікарського засобу та продовження випробування, а також детальну інформацію про будь-які коригування протоколу, включаючи додатковий моніторинг безпеки, якщо він застосовується.

Правила зупинки повинні бути визначені для кожного з таких випадків:

остаточна зупинка введення лікарського засобу та завершення випробування;

зупинка для окремого суб'єкта у будь-який час випробування;

зупинки в межах когорти:

коли суб'єкти в когорті отримують дозу лікарського засобу поетапно;

під час багаторазового введення лікарського засобу;

перехід до наступної частини випробування;

- будь-які частини випробування, пов'язані з ескалацією дози.

Для кожного з пунктів, зазначених вище, можуть існувати окремі правила або може бути доцільним використання однакових критеріїв для декількох складових протоколу. Наприклад, правила припинення ескалації дози можуть бути однаковими для когорти та в межах когорти або для окремих суб'єктів. Інтегровані протоколи повинні чітко окреслювати точки прийняття рішень та критерії для ситуації, коли дотримуються правила зупинки.

Критерії зупинки випробувань за участю здорових добровольців (перелік не є вичерпним):

«серйозна» побічна реакція* (тобто серйозне побічне явище, яке, як мінімум, пов'язане з введенням досліджуваного лікарського засобу) у одного суб'єкта;

«тяжкі» несерйозні побічні реакції (тобто тяжкі несерйозні побічні явища, які вважаються принаймні можливо пов'язаними з введенням досліджуваного лікарського засобу) у двох суб'єктів в одній когорті незалежно від того, стосуються вони однієї системи-органу-класу чи ні.

Слід розглянути критерії зупинки, що базуються на послідовному огляді даних, який враховує «помірні» несуттєві побічні реакції (тобто помірні побічні явища, принаймні можливо пов'язані з введенням досліджуваного лікарського засобу) «сліпим» або «несліпим» способом та їх зв'язок з фармакодинамічними ефектами, кількістю суб'єктів, у яких вони виникають, одночасністю більш ніж у одного суб'єкта та потенційні сигнали безпеки, виявлені для інших досліджуваних лікарських засобів того ж класу (механічні та / або хімічні).

Слід враховувати також зміни порівняно з базовими вимірюваннями, а не лише абсолютні порогові значення на основі верхньої або нижньої межі норми, які можуть застосовуватися для здорових добровольців.

Також слід включити такий критерій припинення введення лікарського засобу, як максимальний клінічний вплив (C_{max} або AUC) (див. розділ 6.5). При перегляді нових даних стосовно цього критерію слід враховувати

максимальний вплив (експозицію), що спостерігається у окремих суб'єктів в

* Для визначення побічного явища, побічної реакції, їхньої серйозності та тяжкості див. Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting (ICH E2A). когорті, а не середній вплив (експозицію).

7.2.10. Моніторинг та повідомлення про побічні явища / реакції

Дизайн випробування повинен містити конкретний план моніторингу побічних явищ або побічних реакцій. При виявленні ймовірних побічних реакцій слід брати до уваги спосіб дії досліджуваного лікарського засобу, результати неклінічних досліджень токсичності та будь-які очікувані реакції. Весь клінічний персонал повинен пройти навчання з виявлення цих реакцій та способів реагування на ті чи інші побічні явища чи реакції. Повинен бути постійно відкритим швидкий доступ до рандомізаційних кодів розподілу лікування, де це доречно. Тому вкрай важливо, щоб у будь-якому дизайні подвійно сліпого випробування в протоколі були чіткі вказівки щодо «розсліплення» у випадку надзвичайних ситуацій.

Стратегії лікування потенційних ризиків / побічних реакцій повинні бути описані у відповідному протоколі. Сюди слід віднести наявність специфічних антидотів там, де вони існують, засобів швидкої допомоги та досвідченого та навченого медичного персоналу.

В протоколі мають бути зазначені обґрунтування тривалості періоду моніторингу, характеру внутрішнього моніторингу та, якщо це вважається доцільним, зовнішнього моніторингу.

Важливе значення в протоколі має план оперативного інформування про суттєві побічні явища та підозрювані непередбачувані суттєві побічні реакції (SUSAR) або про суттєві відхилення від протоколу, пов'язані з безпекою, спонсорів, дослідників та суб'єктів випробування в усіх місцях проведення дослідження. У разі багатоцентрових випробувань особливо важливо чітко

визначити процеси передачі даних про безпеку спонсорам, дослідникам та суб'єктам випробувань в усіх місцях проведення випробувань та швидко виконувати коригувальні чи профілактичні дії.

Спонсори повинні забезпечити на місцях до початку випробування можливість для швидкого звітування про будь-які SUSAR досліднику (-ам), відповідному (-им) компетентному (-им) органу (-ам) та комісії (-ям) з питань етики.

У разі виникнення проблем з безпеки, наприклад, серйозних або тяжких побічних реакцій, спонсор повинен повідомити дослідникам та учасникам (в усі місця проведення випробувань) якнайшвидше, принаймні до наступного запланованого випробування. Про будь-яку SUSAR у здорового добровольця також слід не зволікаючи повідомляти відповідним державам-членам.

7.3. Документація обов'язків спонсора та дослідників

Обов'язки спонсора та дослідників (а також будь-яких інших експертів чи наукових працівників) у прийнятті рішень повинні бути чітко визначені у протоколі. Відповідальність щодо порушення коду лікування в надзвичайних ситуаціях також повинна бути задокументована. Також у разі надзвичайних ситуацій, коли знання про отримане лікування необхідні для негайного лікування суб'єкта, можливість здійснення «розсліплення» на розсуд дослідників без участі моніторингової групи чи спонсора і домовленості щодо цього повинні бути задокументовані.

Склад будь-якої групи, що приймає рішення, або комітету з безпеки повинен бути задокументований у протоколі. Інші деталі, які слід включити, – це точні повноваження групи та ролі всіх учасників комітету і їхнє відношення зі спонсором. Слід розглянути можливість включення незалежних експертів, які (принаймні) не беруть участі у випробуванні. Письмові заяви та висновки будь-якої групи, яка приймає рішення або перевіряє безпеку, повинні бути наявними до того, як буде дозволено продовження випробування у зазначений час

відповідно до протоколу. Сюди входить документація про відповідні перевірки контролю якості даних, що переглядаються.

7.4. Місце проведення дослідження та персонал

Перші за участю людини та ранні клінічні випробування повинні проходити у відповідних клінічних установах і проводитись кваліфікованими дослідниками та медичним персоналом з відповідним рівнем підготовки і досвідом участі у ранній фазі клінічних випробувань. Кваліфікація повинна включати відповідний медичний досвід та підготовку по GCP. Вони також повинні розуміти конкретні характеристики досліджуваного лікарського засобу, його ціль та спосіб дії.

Перші за участю людини та ранні клінічні випробування повинні проходити в контрольованих умовах (наприклад, в стаціонарах), з можливістю пильного нагляду за досліджуваними під час та після введення лікарського засобу відповідно до протоколу. Мають бути наявними обладнання та відповідний кваліфікований персонал для реанімації та стабілізації стану людей у надзвичайних ситуаціях (наприклад, серцева недостатність, анафілаксія, синдром вивільнення цитокінів, судоми, гіпотонія) та готовність відділення інтенсивної терапії та інших відділень лікарень. Між відділенням, де проводиться клінічне випробування, та прилеглим до нього відділенням інтенсивної терапії необхідно прописати зобов'язання та відповідальність кожного з них щодо питань передачі та догляду за пацієнтами. Усі перші за участю людини та ранні клінічні випробування досліджуваного лікарського засобу мають проводитися переважно на одному місці проведення випробування (для отримання колективного досвіду). Якщо потрібно задіяти декілька місць проведення випробувань, наприклад, у разі, коли для включення пацієнтів іноді потрібно декілька місць проведення випробувань, протокол повинен включати відповідні заходи для зменшення зайвих ризиків, які можуть виникнути внаслідок використання декількох місць проведення випробувань.

**ДОДАТОК
(довідковий)**

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/ В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми (Офіційний журнал, посилання 311, 28.11.2001)).
8. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів»/ Робоча група – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
9. ДСТУ 1.7-2015. – Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів – Київ,

ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.

10. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 «Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products, 2017» (Керівництво щодо стратегій виявлення та зменшення ризиків у перших за участю людини та ранніх клінічних випробуваннях лікарських засобів», редакція 1, 2017).
11. EMEA/P/24143/2004Rev. 1 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2009» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, редакція 1, 2009).
12. ENTR/F/2/AM/an D(2010) 3374 EudraLex «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union», Volume 4 «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use», Annex 13: Investigational Medicinal Products, 2010 (EudraLex «Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі», том 4 «Рекомендації ЄС з належної виробничої практики для лікарських засобів для людини та ветеринарних лікарських засобів», Додаток 13: Виробництво досліджуваних лікарських засобів, Європейська комісія, Брюссель, 2010).
13. EMEA/CHMP/BWP 398498/2005 «Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products, 2009» (Керівництво щодо оцінки вірусної безпеки досліджуваних біотехнологічних лікарських препаратів, 2009).
14. EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 1 «Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials» (Керівництво щодо вимог до документації з якості, що стосується біологічних лікарських засобів, які досліджуються в клінічних випробуваннях, редакція 1, 2018).
15. EMA/CHMP/QWP 834816/2015 «Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials», 2018 (Керівництво щодо вимог до документації з якості щодо хімічних та фармацевтичних досліджуваних лікарських засобів у клінічних випробуваннях, 2018).
16. EMA/CPMP/ICH/286/1995 (ICH M3(R2)) «Guideline on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for

pharmaceuticals - Step 5, 2013» (Керівництво щодо доклінічних досліджень безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів, крок 5, 2013).

17. ЕМА/СНМР/ІСН/83812/2013 (ІСН М7) «Guideline on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk» - Step 5, 2018 (Керівництво щодо оцінки та контролю ДНК-реактивних (мутагенних) домішок у фармацевтичних препаратах для обмеження потенційного канцерогенного ризику, крок 5, 2018).
18. СРМР/ІСН/384/95 (ІСН S3A) «Note for Guidance on Toxicokinetics-The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies», Step 5, 1995 (Примітка до керівництва з токсикокінетики: оцінка системної експозиції в токсикологічних дослідженнях, крок 5, 1995).
19. СРМР/ІСН/385/95 (ІСН S3B) «Note for guidance on pharmacokinetics: repeated dose tissue distribution studies», Step 5, 1995 (Примітка до керівництва з фармакокінетики: дослідження тканинного розподілу повторних доз, крок 5, 1995).
20. ЕМА/СНМР/ІСН/731268/1998 (ІСН S6(R1)) «Guideline - preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals», Step 5, 2011 (Керівництво – доклінічна оцінка безпеки фармацевтичних лікарських засобів біотехнологічного походження, крок 5, 2011).
21. СРМР/ІСН/539/00(ІСН S7A) «Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals», Step 5, 2001 (Примітка до керівництва щодо фармакологічних досліджень безпеки для фармацевтичних препаратів для людини, крок 5, 2001).
22. СРМР/ІСН/423/02 (ІСН S7B) «Note for guidance on the nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals», Step 5, 2005 (Примітка до керівництва щодо доклінічної оцінки потенціалу затримки реполяризації шлуночків (подовження інтервалу QT) фармацевтичними лікарськими засобами для людини, крок 5, 2005).
23. ЕМА/СНМР/ІСН/646107/2008(ІСН S9) «Guideline on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals», Step 5, 2010 (Керівництво щодо доклінічної оцінки протипухлинних лікарських засобів, крок 5, 2010).

24. Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council, of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (OJ L 276/33, 20.10.2010) (Директива 2010/63/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 22 вересня 2010 року про охорону тварин, що використовуються в наукових цілях (Офіційний журнал, посилання 276/33, 20.10.2010)).
25. Questions and answers concerning the implementation of directives 2004/9/EC and 2004/10/EC on good laboratory practice (GLP), European Commission (Запитання та відповіді щодо імплементації Директив 2004/9/ЄС та 2004/10/ЄС щодо належної лабораторної практики (GLP), Європейська комісія, <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/22261>).
26. EudraLex Volume 10 «Clinical trials guidelines» (Настанови з клінічних випробувань, https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en).
27. ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810 «Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products», 2009 (Детальні вказівки з належної клінічної практики, специфічні для високотехнологічних лікарських засобів, Європейська комісія, Брюссель, 2009).
28. EMA/CHMP/ICH/135/1995(ICH E6 (R2) Step 5) «Guideline for good clinical practice E6(R2), Step 5, 2016 (Керівництво з належної клінічної практики, крок 5, 2016).
29. EMA/CPMP/ICH/2711/1999 (ICH E11(R1)) «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population, Step 5, 2017 (Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів у педіатричній популяції, крок 5, 2017).
30. EMA/CHMP/ICH/415588/2020 (ICH E14) «The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs», Step 5, 2005 and the relevant question and answer document (Керівництво щодо клінічної оцінки подовження інтервалу QT/QTc та проаритмічного потенціалу для неаритмічних лікарських засобів, крок 5, 2005, та відповідний документ запитань та відповідей).
31. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 «Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man», 2018 (Керівництво щодо оцінки протипухлинних лікарських засобів для людини, редакція 5, 2018).

32. EMEA/CHMP/VWP/164653/05 «Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines», 2007 (Настанова з клінічної оцінки нових вакцин, 2007).

Ключові слова: неклінічні дослідження, токсичність, досліджуваний лікарський засіб, клінічні випробування, інтегрований протокол, доза, вплив (експозиція), побічні реакції