

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.04.2021 року № 728



НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.9:2021

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ НА ПІДТРИМКУ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2021

ПЕРЕДМОВА

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

2. ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.04.2021 № 728

3. Ця настанова відповідає документу:

ЕМА/CHMP/ICH/616110/2018 «ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines – September 2020» (Керівництво ICH S11 щодо доклінічних досліджень безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії – вересень 2020)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Право власності на цю настанову належить Міністерству охорони здоров'я України

© Міністерство охорони здоров'я України, 2021
© Державний експертний центр МОЗ України, 2021

ЗМІСТ

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	VI
Сфера застосування	10
Нормативні посилання	11
Терміни та визначення понять	12
Позначки та скорочення	14
Доклінічні дослідження безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії	15
1. Вступ	15
2. Сфера дії	15
3. Загальні принципи	16
4. Міркування щодо проведення додаткових доклінічних досліджень безпеки	18
4.1. Клінічний контекст	18
4.2. Підхід на підставі вагомості доказів	19
4.3. Міркування для інформування про оцінку вагомості доказів	20
4.3.1. Клінічна інформація (фактори вагомості доказів: наймолодший цільовий вік пацієнта; кількість/тип існуючих даних; тривалість клінічного лікування)	20
4.3.2. Фармакологічні властивості (фактори вагомості доказів: вплив на розвиток систем органів; роль фармакологічної мішені у розвитку органів; вибірковість і специфічність лікарського засобу)	22
4.3.3. Фармакокінетичні дані (фактори вагомості доказів: кількість/тип існуючих даних)	23
4.3.4. Доклінічні дані про безпеку (фактори вагомості доказів: вплив на розвиток систем органів; кількість/тип існуючих даних)	23
4.3.5. Доцільність	25
4.4. Застосування та результати оцінки вагомості доказів	26
5. Дизайн доклінічних досліджень на ювенільних тваринах	26
5.1. Загальні питання/цілі дослідження	26

5.2. Дослідження з визначення діапазону доз	27
5.3. Вибір системи досліджень на тваринах	28
5.4. Вік тварин, період застосування лікарського засобу та схема лікування	30
5.5. Оцінки періоду після лікування	33
5.6. Шлях введення	34
5.7. Вибір дози	35
5.8. Кінцеві точки	36
5.8.1. Основні кінцеві точки	36
5.8.1.1. Смертність та клінічні спостереження	36
5.8.1.2. Розвиток	37
5.8.1.3. Споживання їжі	37
5.8.1.4. Статевий розвиток	37
5.8.1.5. Клінічна патологія	37
5.8.1.6. Анатомічна патологія	38
5.8.1.7. Токсикокінетика	38
5.8.2. Додаткові кінцеві точки для розгляду виявлених питань	39
5.8.2.1. Інші кінцеві точки росту	39
5.8.2.2. Оцінка кісткової тканини	39
5.8.2.3. Клінічна патологія	39
5.8.2.4. Анатомічна патологія	40
5.8.2.5. Офтальмологічні обстеження	40
5.8.2.6. Оцінка центральної нервової системи	40
5.8.2.7. Оцінка репродуктивної функції	42
5.8.2.8. Імунологічна оцінка	44
5.9. Розподіл тварин на групи дослідження та підгрупи кінцевих точок	44
5.9.1. Розподіл перед відлученням від грудного вигодовування	44
5.9.2. Розподіл після відлучення від грудного вигодовування	46
5.9.3. Кількість тварин та стать	47
6. Міркування щодо розробки лікарського засобу тільки для застосування в педіатрії	47

7. Інтерпретація даних	50
7.1. Міркування щодо інтерпретації кінцевої точки	50
7.2. Загальна інтерпретація	51
8. Інші міркування	51
8.1. Допоміжні речовини	51
8.2. Комбіновані лікарські засоби	52
Додаток А (обов'язковий) Огляд розвитку систем органів за видами залежно від віку	53
Додаток Б (обов'язковий) Тематичні дослідження із застосуванням підходу на підставі вагомості доказів	74
Додаток В (обов'язковий) Підходи до розподілу потомства гризунів перед відлученням від грудного вигодовування	78
Додаток Г (довідковий) Бібліографія	82

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Створення лікарських засобів супроводжується проведенням широкого кола наукових досліджень. Практичне впровадження наукових розробок при створенні нових лікарських засобів має досить тривалий та тернистий шлях. Особливо це стосується розробки лікарських засобів для педіатричної популяції. Проблема фармакотерапії в дитячій практиці наразі є дуже актуальною та складною, зважаючи на відсутність достатнього спектра лікарських засобів, дозволених для педіатричного застосування. Складність розробки педіатричних лікарських засобів зумовлюється тим, що морфологічно та функціонально організм дитини суттєво відрізняється від організму дорослого, і особливо це стосується новонароджених та дітей раннього віку. Тому розробка лікарських засобів для застосування в педіатричній практиці потребує проведення доклінічних досліджень ефективності та безпеки на експериментальних тваринах ювенільного (статевонезрілого) віку. Обсяг та характер таких досліджень залежить від запланованих показань до застосування лікарського засобу та можливої наявності даних щодо його безпеки для дорослих.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва, що визначає основні принципи доклінічних досліджень лікарських засобів для педіатрії:

ЕМА/CHMP/ICH/616110/2018 «ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines – September 2020» (Керівництво ICH S11 щодо доклінічних досліджень безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії – вересень 2020) [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], «Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» [2], «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» [3], Настанові з

належної лабораторної практики [4] та Настанові з належної клінічної практики [5], Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми [9].

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

До 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» [6];

додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Познаки та скорочення», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [6] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [7]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

основні положення викладено у розділі «Доклінічні дослідження безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії»; при цьому кожний структурний елемент у даній настанові відповідає такому у керівництві: ЕМА/CHMP/ICH/616110/2018;

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

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

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

по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи 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 проведення доклінічних досліджень лікарських засобів для застосування в педіатрії.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва у ЄС та інших країнах ІСН, з яким гармонізовано розроблену 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 дослідження лікарських засобів для застосування в педіатрії. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій сфері 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 для застосування в педіатрії. 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) [8]. Вказаний підхід відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Доклінічні дослідження безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Доклинические исследования безопасности в поддержку разработки лекарственных средств для применения в педиатрии

MEDICINAL PRODUCTS

Nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines

Чинна від 14.04.2021

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає загальні принципи доклінічних досліджень лікарських засобів, які плануються для застосування в педіатричній практиці.

Ця настанова застосовується до педіатричних лікарських засобів, що розробляються (створюються), реєструються і виробляються в Україні для медичного застосування в Україні та з метою експорту або імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування, проведення та аудит доклінічних досліджень педіатричних лікарських засобів, їх державної реєстрації, а також експертизи матеріалів реєстраційного досьє.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заявок на державну реєстрацію педіатричних 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 від 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 від 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;

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 ЄС від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми. (Офіційний журнал посилання 311, 28.11.2001);

EMA/CHMP/ICH/616110/2018 «ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines – September 2018» (Керівництво ICH S11 щодо доклінічних досліджень безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії – вересень 2018).

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче подано терміни, вжиті в цій настанові, та визначення позначених ними понять.

Алометричний та ізометричний ріст (*Allometric and isometric growth*)

Ізометричний ріст відбувається, коли зберігаються пропорційні співвідношення при зміні розміру під час росту. Алометричний ріст – це будь-яке відхилення від ізометричного росту. При алометричному рості такі показники, як довжина кісток, маса органа та площа поверхні тіла, можуть змінюватися відповідно до експоненціальної функції маси тіла.

Сукупність кінцевих точок (*Endpoint Subset*)

Набір окремих тварин у дозовій групі, яким визначено одну і ту ж кінцеву точку.

Розширений пренатальний та постнатальний розвиток (*Enhanced Pre- and Postnatal Development Study*)

Цей дизайн дослідження базується на біофармацевтичному досвіді, часто щодо нелюдиноподібних приматів, і являє собою дослідження пренатального та постнатального розвитку, яке включає елементи дослідження ембріофетального розвитку у новонароджених та немовлят, а не у плода.

Вигодовування (*Fostering*)

Вигодовування або материнська опіка потомства, не пов'язаного генетично. Метод повного вигодовування доволіно змішує виводки з наміром не тримати самиць з їхніми генетичними нащадками. Метод мінімального вигодовування зберігає природний виводок якомога неторканим, вигодовуючи лише стільки, скільки необхідно для досягнення бажаної чисельності приплоду та співвідношення статей.

Ювенільна (статевонезріла) тварина (*Juvenile Animal*)

Тварина в будь-якій постнатальній стадії, недозріла з точки зору морфології та функції органу і системи.

Дослідження на ювенільних тваринах – доклінічне дослідження безпеки, яке зазвичай проводиться з метою оцінки профілю токсичності лікарського засобу у молодих тварин.

Розробка для застосування спочатку в педіатрії (*Paediatric-First Development*)

Розробка для застосування спочатку в педіатрії описує розробку для лікування педіатричних пацієнтів перед будь-якою розробкою для показань у дорослих.

Розробка для застосування лише в педіатрії (*Paediatric-Only Development*)

Розробка для застосування лише в педіатрії описує розробку для лікування виключно у дитячому віці (наприклад, дихальний дистрес-синдром новонароджених).

Вагомість доказів (*Weight of Evidence*)

Підхід, який оцінює інформацію з кількох джерел, щоб вирішити, чи є достатньо доказів, що підтверджують розробку лікарських засобів для педіатричного застосування, чи необхідно проведення додаткових доклінічних досліджень для усунення потенційних проблем безпеки.

Вагомість, що надається наявним доказам, залежить від таких факторів, як якість даних, узгодженість результатів, характер та тяжкість наслідків, а також релевантність інформації. Підхід вагомості доказів вимагає використання наукового судження, а отже, слід враховувати надійність та достовірність різних джерел даних.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

FOB	– функціональний набір спостережних тестів
NOAEL	– рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект
TDAR	– залежна від Т-клітин гуморальна відповідь
FIN	– вперше за участю людини
ICH	– Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини
EMA	– Європейське агентство з ліків
GLP	– Належна лабораторна практика
ГАМК	– гамма-аміномасляна кислота
ТК	– токсикокінетика
ФД	– фармакодинаміка
ФК	– фармакокінетика
ЦНС	– центральна нервова система
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації

ДОКЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ НА ПІДТРИМКУ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ

1. ВСТУП

Мета цієї настанови – рекомендувати міжнародні стандарти та сприяти гармонізації доклінічних досліджень безпеки для підтримки розробки лікарських засобів, призначених для застосування в педіатрії. Узгодження інформації щодо проведення доклінічних досліджень безпеки визначить поточні рекомендації та зменшить ймовірність існування суттєвих відмінностей між регіонами. Це повинно сприяти своєчасному проведенню клінічних випробувань в педіатрії та зменшенню використання тварин відповідно до принципів 3R (замінити/зменшити/вдосконалити).

В керівництвах, що раніше були видані різними регулюючими органами, немає повного узгодження щодо доцільності досліджень на ювенільних тваринах, а також термінів та дизайну їх проведення. Ця настанова покликана доповнити та розширити існуючі керівництва ІСН (зокрема ІСН E11 [11], M3 [12], S5 [13], S6 [14] і S9 [15]) та відображати сучасне бачення, засноване на зіставленні прикладів регуляторних органів, галузевих опитувань та публікацій.

2. СФЕРА ДІЇ

У цій настанові наведено основні підходи до проведення доклінічних досліджень безпеки лікарських засобів, призначених для застосування в педіатричній практиці, до яких можуть входити лікарські засоби, що попередньо вже застосовувалися дорослим, а також лікарські засоби, що вперше пропонуються для застосування в педіатрії (див. розділ 6). Для отримання рекомендацій щодо проведення досліджень на ювенільних тваринах для тих фармацевтичних лікарських засобів, які входять до сфери застосування ІСН S9, тобто протипухлинних лікарських засобів, слід

звертатися до керівних принципів ICH S9. Для розробки дизайну досліджень у всіх інших випадках, включаючи онкологічні показання, слід звертатися до керівництва ICH S11. Маломолекулярна терапія та фармацевтичні лікарські засоби, отримані за допомогою біотехнологій, як визначено в ICH S6, входять до сфери дії цього керівництва. Лікарські засоби тканинної інженерії, генна та клітинна терапія та вакцини виключені зі сфери дії цієї настанови, оскільки спеціальні дослідження безпеки на ювенільних тваринах для таких лікарських засобів зазвичай не є виправданими. Однак деякі міркування, викладені в настанові щодо оцінки безпеки з використанням наявної інформації, можуть застосовуватися.

3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Педіатричні пацієнти, які можуть отримувати лікарські засоби в періоди швидкого росту та/або постнатального розвитку кількох систем органів, є особливою популяцією порівняно з дорослими. Незрілість систем органів та їхній подальший розвиток під час терапії лікарськими засобами може впливати на фармакокінетику (ФК), фармакодинаміку (ФД) та/або нецільові ефекти лікарських засобів, що потенційно може призвести до різниці в профілях безпеки та/або ефективності у педіатричній популяції (як описано в ICH E11) та порівняно з дорослими.

Потрібно розуміти загальний план клінічної розробки, щоб розробити відповідний ефективний план доклінічного дослідження. На підставі вагомості доказів (див. розділ 4) необхідно визначити, чи виправдані додаткові доклінічні дослідження на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії. У міру прогресування клінічної розробки на основі всіх наявних на той час даних можна вносити корективи щодо вагомості доказів. Результати оцінки вагомості доказів можуть бути різними для різних видів застосування одного і того ж лікарського засобу залежно від педіатричного віку, показань та тривалості лікування. Слід звернути увагу,

що відповідно до ІСН МЗ дослідження токсичності на ювенільних тваринах, як правило, не вважаються важливими для підтримки короточасних досліджень ФК у педіатричних популяціях.

Рекомендується на ранньому етапі розглянути питання доклінічної підтримки для розробки лікарських засобів для застосування у педіатрії. У цьому контексті зміна дизайну та/або термінів традиційної доклінічної програми є одним зі способів вирішення потенційних проблем безпеки для педіатричного пацієнта. Наприклад, введення лікарського засобу можна розпочати в молодшій віці у дослідженні токсичності при повторному введенні для підтримки відповідних стадій розвитку у педіатричних пацієнтів. Іншим підходом може бути проведення дослідження пре- та постнатального розвитку раніше, ніж нормальна парадигма розробки лікарських засобів (див. ІСН МЗ та S6), з такими модифікаціями, як токсикокінетика (ТК) у потомства та додаткові кінцеві точки. Ці зміни можуть замінити або вдосконалити дизайн дослідження на ювенільних тваринах.

Додаткові доклінічні дослідження слід проводити лише тоді, коли попередні доклінічні дані та дані застосування людині вважаються недостатніми для підтримки педіатричних досліджень. Дослідження на ювенільних тваринах призначене для вирішення проблем безпеки, які не можуть бути адекватно розглянуті в інших доклінічних дослідженнях або педіатричних клінічних випробуваннях, включаючи потенційні довготривалі ефекти безпеки. Ця настанова рекомендує спеціальне дослідження на ювенільних тваринах, яке включає основні кінцеві точки дизайну та потенційні додаткові кінцеві точки, зумовлені певними проблемами.

Деякі регуляторні органи мають процедури для визначення планів розробки для педіатричної популяції (див. ІСН E11). Взаємодія з регуляторними органами на ранніх етапах розробки перед початком дослідження на ювенільних тваринах рекомендується для ефективної розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії.

4. МІРКУВАННЯ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ ДОДАТКОВИХ ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ БЕЗПЕКИ

4.1. Клінічний контекст

План педіатричної клінічної розробки лікарського засобу обговорюється в керівництві ICH E11, і його слід усвідомлювати, перш ніж можна буде розробити відповідний план доклінічного дослідження. Педіатричний клінічний план включає показання/стан, цільову(-і) дитячу(-і) вікову(-і) групу (-и) та схему лікування (зокрема тривалість дозування на стадіях розробки). Клінічна розробка лікарського засобу для застосування у педіатрії, як правило, проводиться після початкових клінічних випробувань на дорослих, але може відбуватися паралельно або проводитися без будь-яких клінічних випробувань на дорослих. Рішення щодо доцільності додаткових доклінічних досліджень, а також їхнього дизайну та часу проведення буде залежати від виявлених проблем безпеки та цільового педіатричного клінічного застосування.

Стосовно серйозно виснажливих або небезпечних для життя захворювань або захворювань із серйозною незабезпеченою медичною потребою у педіатричній популяції спонсор та регуляторні органи повинні враховувати переваги отримання даних додатково до існуючих досліджень порівняно з потенційною затримкою в отриманні пацієнтом доступу до лікарського засобу, спричиненою додатковим доклінічним дослідженням. Рішення про необхідність доклінічного дослідження та часу його проведення має базуватися на ретельній оцінці співвідношення ризик–користь. У цих умовах, якщо у міру отримання нової інформації виявляється загроза безпеці, слід розглянути питання щодо відповідних доклінічних досліджень, які потенційно можуть проводитись паралельно з педіатричними клінічними випробуваннями, що тривають.

4.2. Підхід на підставі вагомості доказів

План доклінічного дослідження лікарського засобу для застосування у педіатрії залежить від комплексної оцінки, що базується на вагомості доказів, включаючи клінічний контекст, а також фармакологічні, фармакокінетичні дані та дані доклінічного дослідження *in vitro* та *in vivo* на тваринах, а також дані клінічної безпеки (у дорослих та/або дітей), тобто підхід вагомості доказів. Підхід вагомості доказів враховує різні фактори, що оцінюються разом, і отже, одиничний фактор не слід розглядати окремо. Важливість кожного фактора слід розглядати таким чином, щоб у остаточному рішенні було зроблено висновок про те, чи наявні дані адекватно вирішують проблеми безпеки у запропонованій педіатричній популяції, чи додаткові доклінічні дослідження дозволять вирішити ці проблеми. Крім того, слід враховувати можливість екстраполяції та біологічної значимості даних дослідження на ювенільних тваринах для людей.

Оцінку вагомості доказів слід проводити при розробці початкового плану педіатричної розробки та проводити повторну оцінку, якщо в доклінічних дослідженнях або клінічних випробуваннях є нові сигнали щодо безпеки, зміни вікових діапазонів, шляху введення, тривалості лікування, складу лікарського засобу та/або показань. Результат оцінки вагомості доказів може бути різним для кожного дослідження залежно від педіатричної популяції та захворювання, яке потрібно лікувати.

На рисунку 1 показано ключові фактори, які слід розглядати в межах оцінки вагомості доказів. Найважливішими факторами (тобто найбільш зваженими) є найменший цільовий вік пацієнта та наявність підозр на побічний вплив на розвиток систем органів пацієнтів. На рисунку 1 інші фактори не зазначаються в порядку важливості. Перелік не є всеохоплюючим для кожної ситуації, оскільки можуть враховуватися додаткові конкретні

фактори (наприклад зменшення ризику). Фактори вагомості доказів додатково описано у наступних розділах.

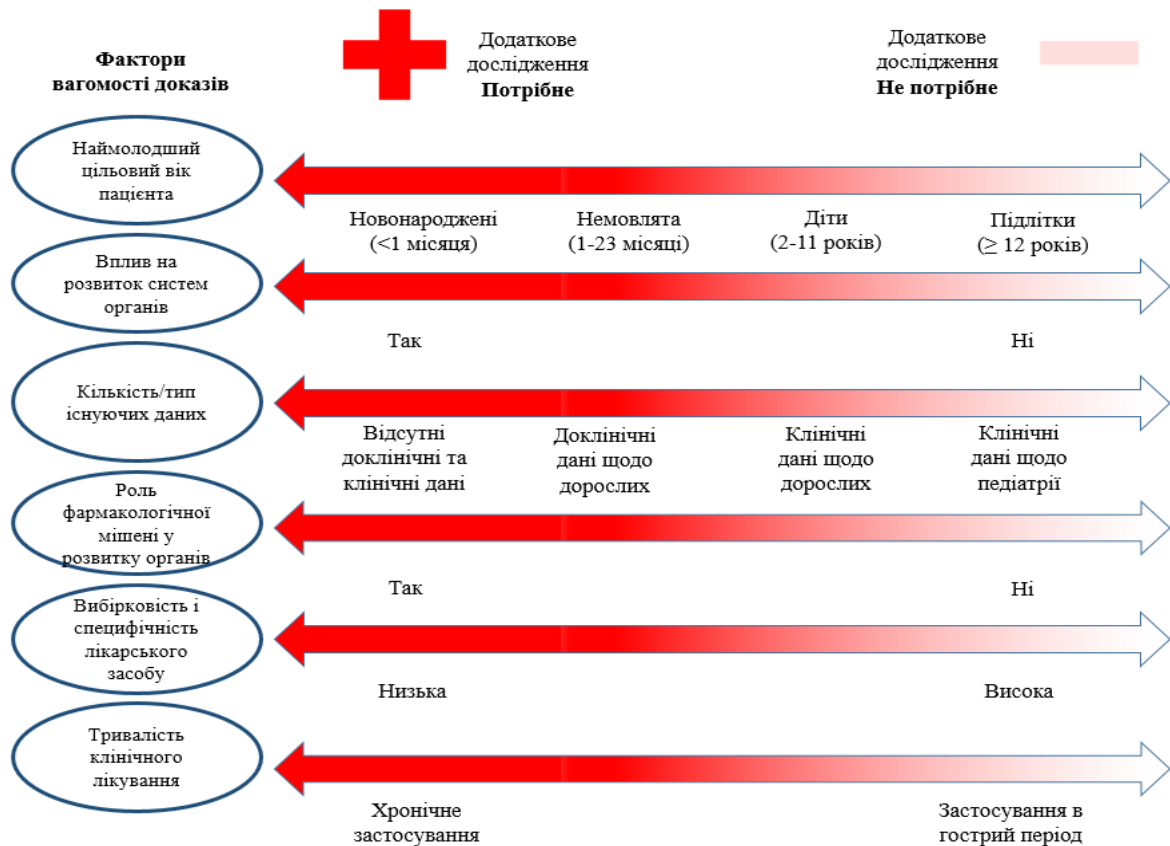


Рисунок 1. Основні фактори вагомості доказів, які слід враховувати при визначенні доцільності проведення доклінічних досліджень. Найважливішими факторами, на які слід звернути особливу увагу (перераховані першими), є наймолодший цільовий вік пацієнта та наявність підозри щодо несприятливого впливу на розвиток систем органів пацієнтів під час проведення педіатричного випробування. Інші фактори не перелічені в порядку їхньої важливості.

4.3. Міркування для інформування про оцінку вагомості доказів

4.3.1. Клінічна інформація (фактори вагомості доказів: наймолодший цільовий вік пацієнта; кількість/тип існуючих даних; тривалість клінічного лікування)

Наймолодший цільовий вік пацієнта – один із найважливіших факторів, який слід враховувати. Як зазначено в ICH E11, будь-яка класифікація дитячої популяції за віковими категоріями є певною мірою довільною, але

класифікація, описана на рисунку 1, дає підставу для роздумів про доклінічне дослідження для забезпечення безпеки таких пацієнтів. Рішення щодо того, як здійснювати стратифікацію за віком, повинні бути зосереджені на біології розвитку. Додаткові доклінічні дослідження, найімовірніше, обґрунтовані для підтримки молодшого дитячого вікового діапазону.

Існуючі клінічні дані, що стосуються цільових педіатричних пацієнтів, надходять від інших педіатричних підгруп (за наявності) та дорослих, які зазнали дії лікарського засобу. Тому цей встановлений профіль клінічної безпеки, як правило, є одним з перших пунктів, який слід враховувати при визначенні доцільності додаткових доклінічних досліджень.

Тривалість клінічного лікування є ще одним фактором, що визначає, чи є виправданим проведення додаткових доклінічних досліджень. Більш тривалі терміни лікування (наприклад 3-місячні, 6-місячні, хронічні переривчасті) ймовірніше вплинуть на дитину, яку досліджують, під час вразливого з точки зору розвитку віку, тому більше виправдовують проведення додаткових доклінічних досліджень, ніж короткотривалі види лікування. Короткотерміновий вплив лікарського засобу з меншою ймовірністю вплине на такі аспекти розвитку, як ріст. Однак навіть короткотерміновий вплив може чинити шкідливу дію, якщо він відбувається у вразливий період розвитку органів.

Додаткові доклінічні дослідження не є виправданими, якщо наявні клінічні дані про безпеку та стратегії зменшення ризику вважаються достатніми для підтримки застосування у педіатрії. Крім того, дослідження на ювенільних тваринах не виправдані для підтвердження токсичності в органах-мішенях, стосовно яких не очікується, що чутливість до токсичної дії відрізнятиметься у дорослих пацієнтів та дітей. Різниця в розвитку тканини-мішені або тканини, що не є мішенню, ставить питання, які слід враховувати.

Якщо клінічні дані про застосування лікарського засобу дорослим є доступними і вплив не відбувається у вразливий період розвитку органа,

дослідження на ювенільних тваринах не вважається важливим на підтримку короткотермінових досліджень ФК у педіатричних пацієнтів (див. ІСН М3).

4.3.2. Фармакологічні властивості (фактори вагомості доказів: вплив на розвиток систем органів; роль фармакологічної мішені у розвитку органів; вибірковість і специфічність лікарського засобу)

Первинні або вторинні фармакологічні властивості лікарського засобу можуть бути причиною небажаних побічних ефектів. Це може викликати занепокоєння при застосуванні у педіатрії, якщо ефекти відбуваються у системах/органах, що розвиваються, або якщо органи, що розвиваються, мають чутливість, що відрізняється від чутливості зрілих органів. Рекомендується огляд медичної літератури про експресію на різних стадіях розвитку та онтогенез фармакологічної(-их) мішені(-ей) (зокрема рецепторів, ферментів, іонних каналів, білків) або про відому чи потенційну роль мішені у період розвитку. Існуючі дані про генетично модифіковані тварини (наприклад, з нокаутованим рецептором) також можуть впливати на розвиток, потенційно важливий для педіатричної популяції, який можна включити до оцінки вагомості доказів.

Якщо відомі фармакологічні властивості лікарського засобу можуть вплинути на розвиток цільової педіатричної популяції або вплив фармакологічних властивостей на розвиток незрозумілий чи не є достатньо передбачуваним, слід розглянути можливість проведення додаткових доклінічних досліджень. Потенційні побічні ефекти лікарських засобів з високою вибірковістю та специфічністю до їхньої мішені (наприклад, моноклональні або біспецифічні антитіла) частіше пов'язані з патологічно посиленням фармакодинамічним ефектом, а отже, можуть бути більш передбачувані, ніж ефекти лікарських засобів з меншою вибірковістю або специфічністю до їхньої фармакологічної мішені. Лікарські засоби з меншою вибірковістю або специфічністю можуть мати вторинні фармакодинамічні

ефекти, тому з більшою ймовірністю вимагатимуть додаткових доклінічних досліджень. *In vitro* або *ex vivo* дослідження з використанням ювенільних (тобто тваринних) або дитячих (тобто людських) тканин або матриць (наприклад, сироватка, сеча) можуть бути корисними для визначення потенційних вікових відмінностей у чутливості.

Додаткові доклінічні дослідження можуть не додати цінності, коли наявна фармакологічна інформація вже визначила конкретну загрозу, якщо тільки не є обґрунтованим отримання більш глибокого розуміння взаємозв'язку доза–відповідь або відмінностей в чутливості між дорослими та статевонезрілими тваринами.

4.3.3. Фармакокінетичні дані (фактори вагомості доказів: кількість/тип існуючих даних)

Дозрівання систем, важливих для абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, таких як травна (ШКТ), видільна (нирки) та гепатобіліарна системи, може призводити до швидкозмінливого системного впливу на людей та тварин, наслідком якого може бути різниця в ефективності та токсичності залежно від віку пацієнта. У людини ці відмінності, як правило, найбільш помітні у новонароджених та немовлят.

Клінічна фармакологія та засоби моделювання і симуляції вважаються корисними для отримання інформації про ФК, а також ФД, ефективність та безпеку лікарського засобу у педіатричних суб'єктів (див. ІСН E11). Як правило, дослідження на ювенільних тваринах не є інформативним при прогнозуванні та узагальненні вікових відмінностей абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення у людини.

4.3.4. Доклінічні дані про безпеку (фактори вагомості доказів: вплив на розвиток систем органів; кількість/тип існуючих даних)

Існуючі доклінічні дані слід оцінювати щодо виявлення фактів, що можуть вказувати на потенційний вплив на органи, які знаходяться у процесі розвитку у педіатричних суб'єктів. Результати, отримані в дослідженнях на тваринах при впливі, подібному такому у педіатричних суб'єктів, викликають значну стурбованість, особливо якщо результати стосуються органів/тканин, які зазнають критичного постнатального розвитку у цільовому дитячому віці (див. Додаток А). Сигнали щодо безпеки у дорослих тварин більш ніж одного виду викликають значну стурбованість. Також може бути доцільним оцінювати потенційний вплив на педіатричних суб'єктів токсичної дії, що спостерігалася у дорослих тварин і яка не призвела до розвитку побічних явищ у дорослих людей, якщо цільовий орган/система перебуває у процесі розвитку у відповідній педіатричній популяції. Залежно від віку тварин на початку введення лікарського засобу та включених кінцевих точок деякі з цих проблем могли бути розглянуті в існуючих дослідженнях токсичності.

Тестування генотоксичності та дослідження фармакології безпеки, як правило, проводяться для підтримки клінічних випробувань за участю дорослих, і вони повинні бути доступними до початку педіатричних клінічних випробувань. Якщо дослідження фармакології безпеки показує вплив на систему органів, що знаходяться у процесі структурного або функціонального розвитку та дозрівання у цільовій популяції педіатричних пацієнтів, слід враховувати можливий ефект цього впливу. Додаткові оцінки генотоксичності та фармакології безпеки на ювенільних тваринах, як правило, не підходять для підтвердження педіатричних показань.

Також можуть бути наявними та інформативними дані дослідження репродуктивної токсичності та токсичності щодо розвитку потомства. Якщо дані дослідження пренатального та постнатального розвитку/ розширеного пренатального та постнатального розвитку наявні та демонструють клінічно значимий системний вплив у потомства в постнатальний період, ці дані можуть сприяти оцінці вагомості доказів (див. розділ 3). Щодо досліджень

розширеного пренатального та постнатального розвитку, що проводяться на нелюдиноподібних приматах, дані стосовно потомства можуть характеризувати токсичність під час раннього постнатального розвитку за умови підтвердження у потомства відповідного впливу та/або ФД ефектів.

За наявності даних про пренатальний та постнатальний розвиток/розширений пренатальний та постнатальний розвиток їх слід оцінювати в поєднанні із даними, отриманими під час досліджень загальної токсичності, при оцінці потенційної доданої вартості проведення додаткових доклінічних досліджень. Слід враховувати дані про переносимість лікарського засобу самицею та плодом, оскільки вони можуть впливати на інтерпретацію результатів, отриманих у потомства. Спостереження побічних явищ у потомства самі по собі не вказують на доцільність дослідження на ювенільних тваринах. Однак, якщо проблема, пов'язана з безпекою, була виявлена в дослідженні пренатального та постнатального розвитку/розширеного пренатального та постнатального розвитку, це слід враховувати при оцінці вагомості доказів. У гризунів ці дані, в першу чергу, стосуються недоношених та доношених новонароджених, якщо продемонстровано вплив. Однак при визначенні важливості для людини слід враховувати розвиток системи органів, специфічний для певного виду тварин.

Якщо доступні дані попередньо проведеного дослідження на ювенільних тваринах, їх слід враховувати у вагомості доказів.

4.3.5. Доцільність

Рішення про проведення додаткового дослідження на тваринах потребує також врахування технічної та практичної доцільності дизайну та кінцевих точок дослідження. Деякі кінцеві точки можуть бути непрактичними для деяких видів (див. розділ 5 для подальшого обговорення цього пункту).

Крім того, якщо дослідження з визначення діапазону доз у ювенільних тварин вказує на те, що остаточне дослідження на ювенільних тваринах не

можна проводити при відповідному системному впливі або відповідному віці в межах таких, що очікуються у педіатричних пацієнтів, таке дослідження може не бути інформативним або виправданим (див. також розділи 5.2 та 5.6).

4.4. Застосування та результати оцінки вагомості доказів

Слід застосовувати підхід вагомості доказів, щоб визначити, чи виправдані додаткові доклінічні дослідження, приділяючи увагу факторам, які вважаються найбільш важливими для інформування про оцінку клінічного ризику. Коли дослідження вважається доцільним, особливості виявлених проблем безпеки повинні визначати мету доклінічного дослідження; це може бути дослідження на ювенільних тваринах або інше дослідження (наприклад *in vitro* або *ex vivo* дослідження). Для дослідження на ювенільних тваринах цілі дослідження повинні узгоджуватися з результатами оцінки вагомості доказів та цільовим застосуванням у педіатрії. Це важливо для належного проектування та налаштування дослідження на ювенільних тваринах з урахуванням періоду лікування та кінцевих точок, які слід включити.

Приклади застосування підходу вагомості доказів наведено в додатку Б.

5. ДИЗАЙН ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ЮВЕНІЛЬНИХ ТВАРИНАХ

5.1. Загальні питання/цілі дослідження

Цей розділ містить рекомендації щодо дизайну дослідження, основних кінцевих точок та додаткових кінцевих точок, що можуть бути включені для вирішення певних проблем. Дизайн дослідження на ювенільних тваринах, включаючи всі потенційні додаткові кінцеві точки, не рекомендується без

обґрунтування кожної додаткової кінцевої точки. Дослідження на ювенільних тваринах слід проводити відповідно до Належної лабораторної практики (GLP).

Стадія дозрівання систем органів людини і тварин може впливати на сприйнятливість до токсичності.

Розуміння відносного рівня зрілості та функцій у різних видів під час розвитку потрібне не тільки для визначення дизайну відповідного дослідження на ювенільних тваринах, але й для сприяння переносу результатів доклінічного дослідження токсичності на вікові категорії людини. Порівняння розвитку між видами може бути складним завданням, і воно не є уніфікованим для різних систем органів. Наприклад, відносна зрілість при народженні, швидкість постнатального дозрівання та/або регуляція дозрівання досить різняться у людини та у тварин. У таблицях А.1–А.5 додатка А міститься огляд порівняльного розвитку систем органів за видами, хоча і не вичерпний.

5.2. Дослідження з визначення діапазону доз

Для оцінки переносимості залежно від впливу та віку рекомендується дослідження з визначення діапазону доз з невеликими групами ювенільних тварин. Це має особливу цінність для визначення дизайну остаточного дослідження на ювенільних тваринах, коли введення лікарського засобу починається до відлучення від грудного вигодовування, щоб уникнути неочікуваної смертності або надмірної токсичності, часто внаслідок нерелевантного впливу. Введення лікарського засобу має передбачати наймолодший запланований початковий вік тварин в остаточному дослідженні на ювенільних тваринах для оцінки найбільш критичного періоду для відмінностей у переносимості та впливі. Дослідження з визначення діапазону доз, як правило, короткотривалі, мають обмежені кінцеві точки, і не передбачається, що вони будуть включати всі основні кінцеві точки (наприклад патологію). Дослідження з визначення діапазону

доз також можуть бути використані для вивчення певних кінцевих точок і, таким чином, для уточнення дизайну остаточного дослідження на ювенільних тваринах. Дослідження з визначення діапазону доз не обов'язково проводити відповідно до GLP.

Дослідження з визначення діапазону доз може виявити важливу інформацію для педіатричної розробки. Відмінності у впливі між віковими діапазонами можна визначити у дослідженні з визначення діапазону доз. Це може вимагати коригування режиму введення лікарського засобу в остаточному дослідженні на ювенільних тваринах (див. розділи 5.4 та 5.7).

Альтернативно відсутність переносимості у дослідженнях з визначення діапазону доз при очікуваному клінічному впливі у педіатричній популяції може свідчити про значну проблему для відповідного клінічного вікового діапазону (тобто ювенільні тварини несподівано чутливі, що має потенційний зв'язок з їхньою незрілістю, що може мати клінічне значення для педіатричної популяції). Коли причину більшої чутливості або значні відмінності у токсичності не можна зрозуміти, додаткові дослідження, що супроводжуються оглядом наявних знань про абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведення, а також безпеку та біологію розвитку, можуть бути корисними для інтерпретації цих відмінностей. Ця ситуація може виправдовувати спеціальне дослідження на ювенільних тваринах для подальшого визначення чутливого вікового вікна та/або розуміння можливого механізму токсичності. Результати можуть мати вплив на безпеку для певного педіатричного віку, який може змінити передбачуваний дитячий клінічний віковий діапазон, і тому вагомість доказів слід переглянути (див. розділ 4.2).

5.3. Вибір системи досліджень на тваринах

Коли дослідження на ювенільних тваринах є виправданими, в більшості випадків один вид тварин для досліджень вважається достатнім.

Загалом ті самі види тварин, що використовувалися у дослідженнях з повторним введенням лікарського засобу для дорослих, насамперед слід розглядати як види для дослідження на ювенільних тваринах, бажано на гризунах. У всіх випадках вибраний вид тварин повинен бути обґрунтованим, оскільки доклінічні дослідження на фармакологічно нерелевантних видах можуть призвести до неправильної інтерпретації і тому не рекомендуються.

При виборі відповідного виду експериментальних тварин слід враховувати такі фактори:

розуміння онтогенезу фармакологічної або токсикологічної мішені (наприклад рецептора) у тварин порівняно з онтогенезом у передбачуваної педіатричної популяції;

надання переваги виду та лінії, стосовно яких доступні дані щодо токсичності при повторному введенні, отримані у дорослих, з метою полегшення порівняння профілів токсичності та системного впливу у ювенільних та дорослих тварин;

Токсикологічні органи-мішені:

відносна стадія розвитку органів/систем у ювенільних тварин порівняно з цільовою педіатричною популяцією (див. також розділ 5.4);

здатність моделі на тваринах виявляти кінцеві точки токсичності, що викликають стурбованість;

подібність до характеристик абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення у людини;

технічна/практична можливість проведення дослідження на вибраних видах.

Переваги та недоліки використання різних видів гризунів (щур, миша) або негризунів (кролик, собака, міні-свиня, нелюдиноподібний примат) викладено у таблиці А.6 додатка А.

Коли нелюдиноподібні примати фармакологічно релевантні у багатьох випадках для біологічних лікарських засобів, проведення дослідження на ювенільних тваринах, зокрема на нелюдиноподібних приматах до відлучення

від грудного вигодовування, може бути недоцільним як через наукові, так і практичні причини (наприклад, розведення/транспортування та догляд за парами самиця/дитинча). Існує обмежена додана вартість проведення дослідження на ювенільних тваринах – нелюдиноподібних приматах – після відлучення від грудного вигодовування. У нелюдиноподібних приматів після відлучення від грудного вигодовування зрілість системи органів, як правило, виходить за межі, що релевантні для багатьох педіатричних вікових груп (див. додаток А). Лише у поодиноких випадках цінність проведення дослідження на ювенільних тваринах – нелюдиноподібних приматах – до їхнього відлучення від грудного вигодовування є виправданим (наприклад, цільове педіатричне застосування новонародженим та недостатній вплив за результатами дослідження розширеного пренатального та постнатального розвитку). Тому рекомендуються альтернативні підходи (див. також розділ 6).

Використання доступного гомологічного білка, як обговорюється в ІСН S6, можна розглянути з метою виявлення небезпеки для ювенільних гризунів або негризунів.

Дослідження на ювенільних тваринах із застосуванням двох видів тварин може бути виправданим у разі першого застосування у педіатрії (див. розділ 6) або при існуванні декількох певних проблем, що стосуються постнатального розвитку, і лише один вид не дає змоги вирішити їх. Відповідно до ІСН S6 біологічні лікарські засоби слід оцінювати лише на фармакологічно релевантних видах. Проведення дослідження на ювенільних тваринах із застосуванням другого виду для підтвердження результатів, отриманих при застосуванні першого виду, як правило, не виправдане.

Якщо існує модель педіатричної хвороби на тваринах (наприклад, для замісної ферментної терапії) і використовується для підтримки фармацевтичної розробки, відповідні кінцеві точки безпеки (наприклад гістопатологія, клінічна патологія) можуть бути включені в ці дослідження. Ця інформація може сприяти оцінці вагомості доказів, зважаючи на

потенційно достатню інформацію без проведення спеціального дослідження на ювенільних тваринах.

5.4. Вік тварин, період застосування лікарського засобу та схема лікування

Вік тварин на початку застосування лікарського засобу повинен за розвитком відповідати наймолодшому запланованому віку пацієнта та залежить від порівняння періодів розвитку систем(-и) органів, на які може здійснюватися токсикологічний вплив, у людини і тварини. Оскільки порівняльні кореляції систем органів не узгоджуються для кожного органа між різними видами, пріоритет слід надавати будь-якому цільовому органу/системі, що потенційно представляє інтерес, або особливо вразливим системам, що розвиваються, у запланованій популяції пацієнтів. Вік тварин на початку застосування лікарського засобу слід обґрунтовувати, використовуючи відповідну інформацію (наведену в додатку А).

На відміну від доклінічних досліджень для дорослих популяцій (див. ІСН М3), рекомендований період застосування лікарського засобу не завжди безпосередньо пов'язаний із тривалістю клінічного лікування педіатричної популяції. Визначаючи тривалість застосування в дослідженнях на ювенільних тваринах, важливо враховувати педіатричний віковий діапазон і коротший період розвитку тварин у порівнянні з людьми, питання безпеки для запланованої педіатричної популяції та відповідний період розвитку органів, а саме органа-мішені, що представляє інтерес. Застосування лікарського засобу в дослідженнях на ювенільних тваринах зазвичай має відбуватися під час критичного та активного періодів росту та розвитку, визначених у таблицях додатка А для системи, що представляє інтерес.

Таким чином, наприклад, на підтримку лікарського засобу, органом-мішенню якого є лише нирки, може проводитись дослідження на ювенільних тваринах обмеженої тривалості на щурах, увага в якому зосереджується на відповідному періоді розвитку нирок, незалежно від тривалості клінічного

лікування. Альтернативно, навіть якщо тривалість клінічного лікування невелика, довший період застосування лікарського засобу у тварин може бути відповідним для розгляду проблем систем органів, що розвиваються в різний час або протягом тривалого часу. Наприклад, на підтримку лікарського засобу, що впливає на ЦНС, із 10-денною тривалістю клінічного лікування, призначеного для пацієнтів віком від 2 років, може проводитись дослідження на ювенільних тваринах на щурах, в якому тваринам застосовують лікарський засіб від моменту відлучення від грудного вигодовування до зрілості (див. додаток А).

Якщо клінічне лікування планується протягом пубертатного періоду, застосування лікарського засобу до зрілості зазвичай проводиться на гризунах. Інтервал між народженням та зрілістю для нелюдиноподібних приматів становить кілька років, що робить застосування лікарського засобу до зрілості недоцільним. Крім того, нелюдиноподібні примати демонструють значну міжіндивідуальну варіабельність віку початку статевого дозрівання та зрілості. Однак може бути можливим застосування лікарського засобу до зрілості іншим видам негризунів, коли ці види стають зрілими протягом періоду від кількох до декількох місяців та з відносною сталістю (наприклад, міні-свиня, див. додаток А).

Схема прийому має бути розроблена для досягнення та підтримки відповідного введення під час періодів розвитку, що представляють інтерес. Тому схема прийому у дослідженнях на ювенільних тваринах може бути не такою, як у клініці. Наприклад, навіть якщо клінічна схема прийому – один раз на тиждень, більш часте застосування ювенільним тваринам може бути більш доцільним. Якщо накопичення лікарського засобу викликає занепокоєння щодо ювенільних тварин, застосування лікарського засобу може бути менш частим, ніж у дослідженнях токсичності на дорослих (наприклад через день, а не щоденно).

Коли дані демонструють, що тварини різного віку мають різну переносимість або вплив лікарського засобу, можна розглянути можливість

коригування дози з часом для отримання інформації про клінічно значущий вплив на відповідних етапах розвитку.

Якщо тривалість застосування лікарського засобу буде вважатися непереносимою у дослідженнях на ювенільних тваринах, можна досягти клінічно значимого впливу шляхом поділу періоду застосування на кілька етапів (наприклад, 6-тижневий період застосування у дослідженнях на ювенільних тваринах можна розділити на два етапи по 3 тижні застосування кожен, починаючи з різного віку). Якщо використовуються підгрупи з різними періодами застосування, можливо, доведеться спостерігати за всіма підгрупами до зрілості, щоб виявити пізні ефекти. Переваги цього підходу слід розглядати разом із недоліками, такими як істотне збільшення кількості тварин та складнощі в інтерпретації даних у різному віці.

5.5. Оцінки періоду після лікування

Включення періоду оцінки після припинення лікування в дослідженнях на ювенільних тваринах, як правило, рекомендується для розгляду двох питань: 1) чи є будь-які ефекти, що спостерігаються під час лікування, оборотними, стійкими або прогресуючими; 2) чи виникають якісь ефекти пізніше при подальшому розвитку в результаті впливу на ранньому етапі (тобто відстрочений початок реакції).

Чи залежить вибір періоду після лікування від результатів оцінки вагомості доказу та кінцевих точок, які слід оцінити в дослідженні? Застосовуються принципи оцінки можливості оборотності в ІСН МЗ. Тривалість періоду після лікування має бути достатньою для забезпечення можливого відновлення ефекту і має враховувати виведення лікарського засобу. Однак демонстрація повної оборотності не вважається обов'язковою. Тенденції до оборотності (наприклад, зниження рівня захворюваності та/або тяжкості) та наукової оцінки того, що вона з часом переходить у повну оборотність, може бути достатньо. Подібним чином, якщо необоротність певного ефекту добре характеризується у дорослих тварин, то, як правило, не

потрібно підтверджувати це в дослідженнях на ювенільних тваринах. У дослідженнях на ювенільних тваринах є кінцеві точки, які не підпадають під класичний підхід оцінки оборотності, наприклад вибір часу початку пубертатного періоду. Крім того, слід враховувати терміни періоду після лікування щодо етапу розвитку тварин. Якщо період після лікування починається до настання зрілості, на здатність до одужання може впливати постійний ріст і розвиток деяких систем органів, тому слід бути уважним при її інтерпретації.

Деякі зміни можна виявити лише після відповідного періоду після лікування з урахуванням розвитку системи органа та вираження зміни. Тому деякі види оцінки для отримання змістовного результату можна проводити лише після досягнення певного рівня зрілості (наприклад, навчання та пам'ять, імунологічна функція). Ці види оцінки можна проводити в періоди після лікування після того, як вплив охопив усі етапи розвитку, що стосуються клінічного застосування досліджуваного лікарського засобу. Це особливо актуально у випадках, коли тривалість застосування лікарського засобу у дослідженнях на ювенільних тваринах припиняється у незрілому віці, а тварини продовжують досягати зрілості протягом періоду після лікування до віку, коли можна провести відповідну оцінку.

При проведенні оцінок у період після лікування також можна розглянути зміни, пов'язані із затримкою початку реакцій, які можуть бути наслідком впливу на ранніх етапах життя, особливо у випадках, коли застосування лікарського засобу в дослідженнях на ювенільних тваринах припиняється у незрілому віці.

У негризунів, залежно від виду, додавання груп після лікування в дослідженнях на ювенільних тваринах, як правило, є менш корисним через більш тривалий період розвитку, високу міжіндивідуальну варіабельність та незначну і менш добре встановлену оцінку для виявлення затримки або зміненого розвитку (наприклад, тести на навчання та пам'ять).

5.6. Шлях введення

За можливості слід застосовувати запланований клінічний шлях введення, але отримання адекватного системного впливу має першочергове значення (див. розділ 5.7).

Слід розглянути альтернативні шляхи введення у разі виникнення практичних труднощів (наприклад, використання перорального шляху у щурів до відлучення від грудного вигодовування у випадку дерматологічного лікарського засобу); також можна розглянути зміну шляху введення в ході дослідження (наприклад, підшкірна ін'єкція, поки не стане можливим внутрішньовенне введення). Валідність використання альтернативного шляху введення слід обґрунтувати (наприклад, підтверджена даними впливу у репрезентативних статевонезрілих тварин).

Якщо лікарський засіб призначений для застосування двома або більше клінічними шляхами введення, дослідження на ювенільних тваринах одного шляху введення буде достатньо, але має забезпечуватися відповідний вплив на ювенільних тварин, запланований для всіх клінічних шляхів введення.

5.7. Вибір дози

Бажано встановити взаємозв'язок доза–відповідь щодо побічних ефектів та визначити рівень, на якому не спостерігається несприятливий ефект (NOAEL) у ювенільних тварин. Необхідно вибирати рівні дози таким чином, щоб досягти певного перекриття в діапазоні впливу на дорослих тварин для забезпечення порівняння ефектів у молодих та дорослих тварин. Однак висока доза не повинна призводити до вираженої токсичності, яка може порушити кінцеві точки росту і розвитку та ускладнити оцінку. Втрата маси тіла або відсутність її набору під час періодів швидкого росту може призвести до неправильного трактування результатів і тому не є бажаним явищем у дослідженні на ювенільних тваринах. Принаймні одна доза повинна призвести до рівнів впливу, подібних до передбачуваного впливу у

запланованій клінічній популяції, якщо це прийнятно. Для невеликих молекул застосовується вибір високої дози відповідно до ICH M3. Щодо лікарських засобів, отриманих шляхом біотехнологій, застосовуються принципи вибору дози, описані в ICH S6.

Коригування дози (збільшення або зменшення) під час дослідження на ювенільних тваринах слід розглядати у випадках значних змін системного впливу внаслідок розвитку систем всмоктування, розподілу, метаболізму та виділення. Коригування доз призначене для того, щоб вплив був певною мірою відповідним та клінічно значимим. Як правило, не слід очікувати більш ніж одного коригування дози під час дослідження на ювенільних тваринах.

5.8. Кінцеві точки

Як правило, кожне дослідження на ювенільних тваринах має включати основні кінцеві точки, визначені в розділі 5.8.1. Кожна додаткова кінцева точка (див. розділ 5.8.2) має враховуватися та обґрунтовуватися для розгляду виявлених питань з безпеки. У деяких випадках, наприклад у подальших експериментальних дослідженнях на ювенільних тваринах, усі основні кінцеві точки можуть не включатися, якщо це обґрунтовано.

При обґрунтуванні включення кінцевої точки слід врахувати, що інвазивні або тривалі процедури мають бути максимально обмежені перед відлученням від грудного вигодовування та під час відлучення, оскільки вони можуть сприяти смертності.

5.8.1. Основні кінцеві точки

5.8.1.1. Смертність та клінічні спостереження

Смертність слід оцінювати протягом всього експериментального періоду. Клінічні спостереження, включаючи медичний огляд, слід

проводити як під час лікування, так і після лікування, оскільки вони можуть виявити явні поведінкові ефекти.

Клінічні спостереження за материнськими тваринами повинні включати оцінку поведінки, яка пов'язана з грудним вигодовуванням та материнським піклуванням за потомством, коли починається лікування статевонезрілих тварин до відлучення від грудного вигодовування. Клінічні спостереження за тваринами, що годуються молоком, та дорослими можуть відрізнятися і мати різне значення для загального стану здоров'я тварини (наприклад, стан гідратації, що відображає стан харчування у тварин, що годуються молоком). Тому клінічні спостереження за потомством повинні також охоплювати спостереження спеціально за тваринами, що годуються молоком. Після відлучення від грудного вигодовування слід зареєструвати клінічні спостереження, як і у випадку дорослих тварин.

5.8.1.2. Розвиток

Розвиток слід оцінювати за масою тіла, а також довжиною довгої кістки. Оскільки маса тіла різко зростає протягом раннього постнатального періоду, слід проводити індивідуальні її вимірювання через інтервали, які необхідні для розрахунку дози лікарського засобу. Як правило, достатньо вимірювання довжини однієї довгої кістки (наприклад стегнової кістки) при аутопсії (див. розділ 5).

5.8.1.3. Споживання їжі

Споживання їжі протягом періоду після відлучення від грудного вигодовування слід оцінювати відповідно до виду тварин та умов їхнього утримання.

5.8.1.4. Статевий розвиток

Фізичні показники настання статевого дозрівання (наприклад, для гризунів – вік розкриття піхви у самок та баланопрепуціальне розділення у самців) рекомендуються, коли дизайн дослідження включає відповідне вікно розвитку.

5.8.1.5. Клінічна патологія

Стандартні клінічні обстеження патології (клінічна біохімія та гематологія) слід оцінювати як останні кінцеві точки при аутопсії, якщо оцінка планується у віці, в якому відомі діапазони клінічної патології, і можна підтвердити інтерпретацію результатів гістопатології.

5.8.1.6. Анатомічна патологія

Наприкінці періодів лікування та/або після лікування слід визначити макропатологію, масу органів, а також проводити загальний збір та збереження тканин тварин, яких розподіляють на аутопсію. Мікроскопічну оцінку слід проводити на основних органах (наприклад, кістковий мозок, мозок, шлунково-кишковий тракт (далі-ШКТ), серце, нирки, печінка, легені, яєчники, яєчки з якісною оцінкою сперматогенного прогресування у статевозрілих самців), органах з макроскопічними ураженнями та раніше визначених органах-мішенях.

Якщо дослідження на ювенільних тваринах використовується на підтримку перших педіатричних досліджень (згідно з розділом 4), то для гістопатології рекомендується стандартний набір тканин, який використовується у дослідженнях токсичності у дорослих.

5.8.1.7. Токсикокінетика

При дослідженні токсикокінетики (ТК) на ювенільних тваринах настійно рекомендується використовувати мікробірку та вибіркове взяття зразків (див. ICH S3A).

Відбір токсикокінетичних зразків слід проводити на початку та в кінці періоду застосування лікарського засобу. Якщо застосування лікарського засобу починається перед відлученням від грудного вигодовування, слід розглянути проміжну оцінку ТК. Якщо під час дослідження рівні дози коригуються, рекомендується додатковий відбір проб для визначення ТК. Дослідження на ювенільних тваринах з визначенням діапазону доз з токсикокінетичною оцінкою (див. розділ 5.2) надасть інформацію про день відбору зразків та часові точки відбору зразків. При оцінці ТК слід розглянути як активний фармацевтичний інгредієнт, так і відповідні основні метаболіти людини.

Для біофармацевтичних лікарських засобів слід відібрати зразки на антитіла до ліків та у разі необхідності провести їхню оцінку (див. ICH S6).

5.8.2. Додаткові кінцеві точки для розгляду виявлених питань

Рішення про включення додаткових кінцевих точок має ґрунтуватися на типі та вагомості проблеми, визначеної при оцінці вагомості доказів.

5.8.2.1. Інші кінцеві точки росту

Залежно від виду, крижово-тім'яну довжину, довжину тіла (наприклад носа/хвоста) та/або висоту холки можна використовувати як індикатор росту. Послідовні неінвазивні вимірювання довжини довгої кістки за допомогою відповідних методів візуалізації (наприклад, рентген) можуть бути корисними у негризунів додатково до прямого вимірювання при аутопсії.

5.8.2.2. Оцінка кісткової тканини

Якщо виявлено питання, що стосуються метаболізму або структури кісток, слід розглянути додаткові кінцеві точки. Приклади включають оцінку маси та геометрії кісток з використанням денситометричних методів,

сироваткових і сечових біомаркерів формування та резорбції кісток та гістоморфометрію кісток.

5.8.2.3. Клінічна патологія

Можна розглянути додатковий загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові та/або біомаркери для подальшої характеристики виявлених питань щодо органів/тканин-мішеней. Інші параметри, такі як аналіз сечі або оцінка згортання крові, можуть додаватися, якщо це необхідно та можливо.

Через обмеження в отриманні відповідних обсягів зразків від статевонезрілих тварин (особливо гризунів) додаткові зразки можуть вимагати залучення додаткових тварин, тому рекомендуються лише в критичних випадках для вирішення питання. Коли існують обмеження обсягу зразків, параметри, які необхідно виміряти, слід вибирати відповідно до пріоритету на основі виявленого питання(-нь).

5.8.2.4. Анатомічна патологія

Для розгляду спеціальних питань можна провести оцінку додаткових тканин/органів. Імуногістохімічні або інші спеціальні методи фарбування зрізів тканин, електронна мікроскопія, гістоморфометрія або інші методи візуалізації можна використати для подальшої характеристики, якщо це необхідно.

5.8.2.5. Офтальмологічні обстеження

Стандартні офтальмологічні обстеження (наприклад пальпебральний рефлекс, офтальмоскопія) зазвичай не включаються в дослідження на ювенільних тваринах, оскільки структурний розвиток ока в основному завершується в пренатальний період у людей. Однак, якщо існує занепокоєння щодо офтальмологічної токсичності, слід розглянути оцінку офтальмологічних кінцевих точок.

5.8.2.6. Оцінка ЦНС

Існують різні категорії оцінки центральної нервової системи (ЦНС), такі як:
детальні клінічні спостереження
поведінкові тести
тести на навчання та пам'ять
розширена нейрогістопатологічна оцінка.

Вибір будь-якої додаткової оцінки ЦНС повинен базуватися на питаннях, виявлених при аналізі вагомості доказів. При визначенні термінів проведення будь-яких таких додаткових оцінок в рамках дослідження на ювенільних тваринах слід врахувати, чи результати будуть використані для дослідження побічних ефектів, зумовлених патологічно посиленням фармакодинамічним ефектом чи віддаленою нейротоксичністю (тобто ефекти, які все ще наявні або виникають після припинення лікування), чи обома причинами.

Якщо сполука має мішень у ЦНС, слід розглянути ступінь розподілу через гематоенцефалічний бар'єр та визначити, яка ділянка мозку потенційно уражена (наприклад, цільовий розподіл та пов'язані функціональні шляхи). Така інформація, якщо вона відома, може допомогти у виборі відповідних додаткових кінцевих точок ЦНС (наприклад, при визначенні, чи є обґрунтованими оцінка навчання та пам'яті чи інші кінцеві точки).

Детальні клінічні спостереження є ключовим компонентом оцінки ЦНС, і тому їх слід оцінювати у разі необхідності протягом дослідження під час періодів лікування та після лікування. Ці спостереження повинні задокументувати ступінь тяжкості, час появи та тривалість клінічних ознак щодо часу застосування лікарського засобу, щоб визначити, чи пов'язані у часі ефекти з експозицією.

Існує багато різних поведінкових тестів, включаючи оцінку рухової активності, оцінку координації та рефлексів та/або акустичну реакцію на переляк (наприклад, звикання або гальмування імпульсів). Вважається, що

набір функціональних спостережних тестів (далі-FOB) або модифікований тест Ірвіна мають порівняно низьку чутливість у ювенільних гризунів і мають обмежене застосування. Вибраний тест повинен відповідати видам тварин, що тестуються, і час цих оцінок повинен враховувати рівень зрілості досліджуваного виду на момент оцінки. Перш ніж вирішити, чи проводити оцінку поведінки тварин протягом періоду лікування, слід врахувати потенціал викривляючих фармакологічних ефектів (наприклад, седативна дія, зниження рухової координації).

Якщо спеціальні аспекти навчання та пам'яті були визначені як проблемні ділянки при оцінці вагомості доказів, то слід вибрати відповідні складні навчальні завдання, здатні оцінити такі аспекти. Оцінку стійких або відстрочених впливів на навчання та пам'ять слід проводити у період після лікування.

Постнатальна оцінка ЦНС найчастіше проводиться та описується у гризуна. Для тих лікарських засобів, щодо яких гризун є невідповідним видом, деякі поведінкові тести також доступні у інших видів тварин (наприклад, собаки, міні-свині). У нелюдиноподібних приматів поведінкові спостереження в дослідженні на ювенільних тваринах або в розширеному дослідженні пренатального та постнатального розвитку можуть дати оцінку потенційних ефектів для ЦНС. Оцінки навчання, подібні до тих, що використовуються у педіатричних суб'єктів, також були розроблені для нелюдиноподібних приматів, але вони нечасто проводяться через складність дизайну дослідження та значну міжіндивідуальну варіабельність.

Зрештою, будь-які ділянки або компоненти ЦНС (наприклад гіпокамп, мієлін), визначені під час оцінки вагомості доказів як потенційно уражені, слід аналізувати за допомогою розширених нейрогістопатологічних оцінок, якщо це необхідно (наприклад, обстеження додаткових відділів, імуногістохімія, спеціальне фарбування). Ці оцінки зазвичай проводяться під час запланованої аутопсії в кінці лікування та у період після лікування. Технології візуалізації також можуть бути корисними за певних обставин.

5.8.2.7. Оцінки репродуктивної функції

Якщо виявлена стурбованість щодо впливу на жіночі та/або чоловічі репродуктивні органи або функції, гістопатологічні дослідження та вимірювання маси органів можуть бути розширені для включення репродуктивних та/або ендокринних тканин додатково до статевих залоз. Не обов'язково підтверджувати в дослідженнях на ювенільних тваринах вплив на репродуктивну систему, ефект від якого був визнаний необоротним у дорослих тварин.

У гризунів у разі виникнення питань щодо оцінки репродуктивної та ендокринної функції самок рекомендується оцінка естральної циклічності. Щодо питань, які стосуються гризунів-самців, аналіз сперми (наприклад, кількість, рухливість, морфологія) та/або імуногістохімія яєчок (наприклад, апоптоз) можуть розглядатися, якщо вони є цінними для подальшої характеристики ефектів.

Терміни лікування та оцінки відносно статевого дозрівання у досліджуваних видів є критичними. Терміни фолікулогенезу та сперматогенезу слід враховувати у дизайні дослідження та при визначенні термінів репродуктивної оцінки. Оцінка репродуктивних органів або функцій (наприклад, естральна циклічність, кількість сперми або якісна гістологічна оцінка сперматогенезу) може проводитися лише у статевозрілих тварин. Якщо клінічний віковий діапазон включає препубертатний період, може виникнути питання, чи може лікарський засіб виявляти будь-який відстрочений вплив на статеве дозрівання або репродуктивну функцію у зрілому віці. Якщо клінічне лікування проводиться лише у препубертатний період, слід спланувати дослідження на ювенільних тваринах для проведення лікування лише статевонезрілих тварин, а потім дозволити тварині стати статевозрілою без подальшого застосування лікування та проводити оцінку після досягнення статевої зрілості.

Оцінка спаровування зазвичай не рекомендується в дослідженнях на ювенільних тваринах. Більшість ефектів щодо репродуктивних органів, пов'язаних з фертильністю самців, виявляються шляхом гістопатології. У самок гризунів оцінка естральної циклічності та гістологія яєчників дає змогу виявити багато ризиків стосовно розвитку репродуктивної системи. У собак та нелюдиноподібних приматів оцінка спаровування ускладнена через відстрочену тривалість розвитку та високий ступінь індивідуальної варіабельності.

Гормональна оцінка, як правило, не рекомендується в дослідженнях на ювенільних тваринах, оскільки існує значна варіабельність в рівні гормонів, особливо в період статевого дозрівання. Тому будь-яка гормональна оцінка має бути обґрунтована, а терміни та оцінка певних гормонів мають бути добре охарактеризовані для віку, у якому проводиться оцінка.

Можливість проведення репродуктивної оцінки є такою, що переважна більшість таких визначень проводиться на гризунах, хоча можна розглядати її визначення і у негризунів, які досягають зрілості під час проведення досліджень на ювенільних тваринах.

5.8.2.8. Імунологічна оцінка

Якщо фармакологічний клас або дані у тварин або людей викликають питання щодо розвитку імунної системи, слід розглянути оцінку імунотоксичності, як зазначено в ICH S8. Такі питання, якщо вони вважаються важливими для розвитку, можуть включати тимчасове, тривале або постійне зменшення або збільшення кількості або функції підтипу лімфоцитів або стійке збільшення або зниження класу імуноглобулінів. Функціональні аналізи слід проводити на відповідних етапах розвитку, наприклад, залежна від Т-клітин гуморальна відповідь (TDAR) у щурів – на 45 день після народження. Підтвердження імунотоксичності, як правило, не вимагається у дослідженнях на ювенільних тваринах, якщо токсичність вже добре охарактеризована.

5.9. Розподіл тварин на групи дослідження та підгрупи кінцевих точок

5.9.1. Розподіл перед відлученням від грудного вигодовування

Визначальне дослідження на ювенільних тваринах може стати великим та складним, тому важливо, щоб дизайн дослідження збалансував науковість та використання тварин. Перед розробкою дослідження дослідники повинні знати всі заплановані кінцеві точки (основні та додаткові). Ефективність дизайну дослідження має вирішальне значення для зменшення використання тварин згідно з принципами 3R і повинна вимірюватися загальною кількістю материнських тварин (і приплоду), необхідних для проведення дослідження, включаючи тварин, що годуються молоком, які не використовуються у стандартизованому приплоді, та тварини, що годуються молоком, які не призначені для певних кінцевих точок.

Існують різні методи розподілу приплоду для багатоплідних негризунів. Для видів, що мають один плід або невелику та різну кількість приплоду (наприклад, нелюдиноподібні мавпи, собаки), дизайн розподілу на групи може бути змодельований відповідно до принципів, що застосовуються у загальних дослідженнях токсичності.

У більшості видів початок дослідження на ювенільних тваринах під час фази до відлучення від грудного вигодовування представляє унікальну ситуацію щодо призначення лікарського засобу потомству у приплоді. Незважаючи на те, що материнські тварини є найважливішим компонентом дослідження, що забезпечують харчування та догляд, лише потомство є тест-системою. Дослідження повинно бути розроблене для зменшення потенційних викривляючих факторів. Для дослідження на ювенільних тваринах догляд матері та кількість приплоду, як правило, вважаються більш важливими факторами, що можуть вплинути на результат, ніж генетика. Зменшення викривлення можна досягти шляхом складання та стандартизації приплоду у поєднанні з тим, як тварин розподіляють за групами лікування, і

як окремі тварини, що годуються молоком, призначаються для кінцевих точок.

Формуючи приплід для дослідження, слід вибирати самок, які демонструють хороший материнський догляд, а тварин, що годуються молоком, – з очевидно гарним здоров'ям. Рекомендується, щоб досліджуваний приплід був стандартизований щодо кількості потомства та співвідношення статей (тобто від 4 до 5 тварин, що годуються молоком/стать/приплід у щурів) того ж постнатального віку. Цього можна досягти або в повному обсязі (довільне змішування усього народженого приплоду), або в мінімальному (збереження народженого приплоду неторканим наскільки можливо та виходжування лише у разі необхідності для дотримання вимог щодо досліджуваної чисельності приплоду та співвідношення статей). Якщо це можливо, слід стандартизувати досліджуваний приплід одразу, що дасть змогу адаптуватися до нового приплоду перед першим застосуванням лікарського засобу. Оскільки зміна чисельності приплоду може змінити швидкість росту тварин, що годуються молоком, на етапі до відлучення від грудного вигодовування рекомендується підтримувати незмінну кількість приплоду в межах груп, які приймають лікарський засіб.

Щодо розподілу досліджуваних тварин на групи, що приймають відповідні дози лікарського засобу, бажано, щоб кожний стандартизований приплід розподілявся до однієї дозової групи, що приймає лікарський засіб, щоб мінімізувати ризик перехресного забруднення та уникнути ситуації, коли потомство, яке отримує лікування, та контрольна група, конкурують за положення та час вигодовування.

Призначаючи окремих тварин для кінцевих точок у визначальних дослідженнях, рекомендується не розподіляти тварин з одного приплоду тієї ж статі для одної кінцевої точки, щоб уникнути упереджень материнського догляду (див. додаток В).

Підхід до виходжування, стандартизація приплоду, групи, що отримують лікування, та методи розподілу кінцевих точок повинні бути чітко описані в плані/протоколі дослідження та звіті. Додаток В представляє дослідження окремого випадку з використанням одного підходу до розподілу щурів у дослідженнях на ювенільних тваринах, який мінімізує потенційні фактори, які впливають на генетику, материнський догляд та кількість приплоду. Існують інші способи успішного розподілу приплоду залежно від цілей дослідження та кінцевих точок, але інші підходи також повинні враховувати ці помилки та уникати їх.

5.9.2. Розподіл після відлучення від грудного вигодовування

У разі багатоплідних видів тварин рекомендується, якщо це можливо, розробляти дослідження з урахуванням можливих факторів, що впливають на результати. Зокрема, якщо лікування починається на ранньому етапі після відлучення від грудного вигодовування і якщо потомство народжується від обмеженої кількості природних матерів, дослідження має бути розроблено з урахуванням потенційних факторів, подібних до тих, що були на етапі розподілу до відлучення від грудного вигодовування.

5.9.3. Кількість тварин та стать

В дослідженнях на ювенільних тваринах слід використовувати чисельність групи, яка вважається, як правило, відповідною у визначальному дослідженні токсичності на основі вибраних кінцевих точок (наприклад, приблизно 10 тварин/стать для кінцевих точок аутопсії після закінчення лікування подібно до дослідження токсичності при повторних введеннях у щурів). Для зменшення кількості тварин може бути ефективним поєднання оцінки кінцевих точок у одній і тій же підгрупі тварин (див. додаток В). Рекомендується проводити дослідження на ювенільних тваринах, як правило, як на самках, так і на самцях.

6. МІРКУВАННЯ ЩОДО РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТІЛЬКИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ

Загальний клінічний підхід до розробки лікарського засобу, призначеного для застосування тільки в педіатрії, полягає в проведенні першого дослідження за участю людини (FІН) на здорових дорослих добровольцях до початку будь-якого педіатричного випробування. Відповідно до ІСН МЗ, цей підхід, як правило, включає дослідження токсичності за повторного введення лікарських засобів на гризунах та негризунах, а також дослідження фармакології безпеки та генетичної токсикології. Також можуть застосовуватися принципи ІСН S6. Дослідження токсичності на підтримку першого дослідження за участю людини на дорослих можуть проводитись як стандартні дослідження токсичності повторних введень на двох видах тварин. Як альтернатива одне або обидва ці дослідження можуть бути розпочаті на ювенільних тваринах, а лікування може бути продовжено до зрілості у деяких видів тварин (див. розділ 5.4). Дослідження на ювенільних тваринах повинні включати додаткові відповідні кінцеві точки (див. розділ 5.8). Підхід, що включає ювенільних тварин, може бути більш ефективним, оскільки він може сприяти початку клінічних випробувань у педіатричних пацієнтів незабаром після першого дослідження за участю людини (на дорослих).

Проте бувають випадки, коли педіатричні пацієнти отримують лікування без будь-яких попередніх даних дорослих пацієнтів чи здорових добровольців (наприклад, лікування хвороби, що загрожує життю, або виснажливої хвороби, яка існує лише у дітей, або коли лікарський засіб не можна безпечно призначати дорослим добровольцям). У таких випадках перше випробування за участю людини буде проводитися на педіатричних пацієнтах, а доклінічна програма, як правило, буде включати одне дослідження на ювенільних тваринах у гризунів та одне дослідження на ювенільних тваринах у негризунів. Фармакологічне дослідження безпеки та

тестування на генотоксичність будуть проводитись відповідно до вимог для дорослих, хоча ці дослідження не обов'язково проводити на ювенільних тваринах (див. розділ 4.3.4).

Якщо лікарський засіб призначений для лікування хронічної дитячої хвороби, дослідження хронічної токсичності слід проводити на одному виді гризунів та одному виді негризунів. Принаймні в одному з цих досліджень введення лікарського засобу слід починати у віці, який відповідає наймолодшому віку передбачуваної популяції пацієнтів. Загалом хронічних досліджень, в яких дозування починають з віку, який корелює з віком наймолодшого педіатричного пацієнта, може бути достатньо для охоплення усіх вікових популяцій та тривалості педіатричного застосування. Вони можуть замінити хронічні дослідження на дорослих тваринах та окремі дослідження на ювенільних тваринах. Подальші доклінічні оцінки репродуктивної токсичності та канцерогенного потенціалу можуть бути виправданими.

Коли необхідні дослідження на ювенільних тваринах для біофармацевтичних лікарських засобів, вони повинні бути обмежені відповідними видами тварин згідно з ICH S6. Кінцеві точки неінвазивної фармакології безпеки можуть бути включені у ювенільні дослідження з повторним введенням або стандартні дослідження на нелюдиноподібних приматах. Слід розглянути генотоксичний та канцерогенний потенціал, як зазначено у ICH S6.

Дослідження на ювенільних нелюдиноподібних приматах після відлучення від грудного вигодовування зазвичай проводять на тваринах з 10–12-місячного віку, що обмежує охоплення наймолодших педіатричних вікових категорій. Дослідження на ювенільних нелюдиноподібних приматах в період перед відлученням від грудного вигодовування слід проводити лише в ситуаціях, коли лікарські засоби мають перше і переважно неонатальне клінічне застосування і коли альтернативні підходи до доклінічної оцінки безпеки неможливі. Дослідження з безпосереднім введенням лікарських

засобів нелюдиноподібним приматам перед відлученням від грудного вигодовування можуть вимагати великої кількості зрілих самок навіть для порівняно невеликого дослідження на ювенільних тваринах. Отже, дизайн та кінцеві точки повинні бути чітко обґрунтованими на основі клінічних проблем. Очікування щодо дизайну також повинні бути гнучкими, оскільки, наприклад, очікується варіабельність у статевому розподілі та початковій масі тіла потомства.

У разі коли дослідження на ювенільних тваринах недоцільне для підтримки наймолодшого педіатричного віку, слід розглянути альтернативні підходи (наприклад, аналізи *in vitro*, генетично модифіковані моделі на тваринах, сурогатні молекули), якщо вони доступні та доречні.

Для визначення дизайну дослідження слід звернутися до розділу 3.

7. ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ДАНИХ

7.1. Міркування щодо інтерпретації кінцевої точки

Багато спостережень у дослідженнях на ювенільних тваринах (наприклад, маса тіла, клінічна патологія) залежать від віку, статі та виду/лінії. Отже, паралельні контрольні дані за віком є критичними для інтерпретації. Якщо доступні відповідні історичні контрольні дані або довідкові матеріали (наприклад, база даних тканин або атлас), вони також можуть бути корисними для інтерпретації результатів, особливо у випадках низького рівня захворюваності або незапланованих ранніх смертей (тобто коли контрольні дані часто відсутні або їх недостатньо).

Інтерпретація клінічних спостережень може відрізнятися у ювенільних та дорослих тварин, і під час проведення оцінки перед відлученням від грудного вигодовування також слід враховувати материнське піклування та загальний стан здоров'я потомства.

Оцінка росту зазвичай вважається ключовою метою дослідження на ювенільних тваринах і бажано проводити її при розтині шляхом оцінки довжини довгих кісток у поєднанні з масою тіла та спожитою їжею, якщо така є. Останні параметри необхідні для розмежування потенційного прямого впливу на розвиток скелета та опосередкованих ефектів (вторинних щодо токсичності, що спричиняє недоїдання та втрату/зменшення маси тіла) на довжину довгих кісток. Зменшення приросту маси тіла не обов'язково впливає на ріст. Часті оцінки довжини довгих кісток щодо «транзитного» впливу на ріст є складними для інтерпретації та мають обмежену цінність через міжособистісну варіабельність темпів росту під час розвитку.

Оцінка даних про масу органів та настання статевого розвитку повинна проводитися в контексті росту. Зміни маси органа не завжди пропорційні змінам маси тіла, оскільки деякі органи ростуть з різною швидкістю протягом усього розвитку (тобто алометричний та ізометричний). Крім того, органи мають різну чутливість до ефектів росту (наприклад, мозок може бути менш уражений, ніж інші органи). Таким чином, інтерпретація абсолютної та відносної маси органів повинна враховувати ці аспекти.

Для статистичного аналізу дані, зібрані від виводка, що є частиною досліджуваного потомства, не повинні розглядатися як незалежна змінна (див. ICH S5).

7.2. Загальна інтерпретація

У всіх відповідних дослідженнях повинна бути проведена комплексна оцінка з порівнянням наявних результатів, отриманих у ювенільних і зрілих тварин, та оцінкою клінічної значимості. Слід обговорити відповідні результати у ювенільних тварин, які не спостерігалися у дорослих, а також будь-які помітні відмінності в чутливості порівняно з дорослими. Загальна інтерпретація відповідних результатів повинна враховувати тип, тяжкість та оборотність (якщо відомі) наслідків, вік тварин, а також вплив та/або дози,

при яких спостерігались будь-які ефекти, та співвідносити їх з передбачуваним використанням у педіатрії.

8. ІНШІ МІРКУВАННЯ

8.1. Допоміжні речовини

Лікарські засоби іноді містять допоміжні речовини, стосовно яких для педіатричної популяції існує лише обмежений досвід. Для оцінки безпеки допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів для клінічної педіатрії, слід оцінити наявну інформацію про допоміжні речовини та дотримуватися підходу вагомості доказів (див. розділ 4). Якщо даних для підтвердження використання допоміжної речовини у передбачуваній педіатричній популяції недостатньо, може бути виправданою подальша оцінка безпеки, наприклад, додаткова група, яка оцінює окремо допоміжну речовину, в дослідженнях на ювенільних тваринах.

8.2. Комбіновані лікарські засоби

Розробка комбінованих лікарських засобів для педіатричного застосування повинна проходити доклінічну оцінку, що відповідає принципам, викладеним в ІСН МЗ для комбінованих лікарських засобів загалом, а також принципам вагомості доказів, викладеним у цій настанові. Отже, дослідження на ювенільних тваринах комбінованого лікарського засобу слід розглядати лише тоді, коли попередні дані щодо людей та тварин визнані недостатніми для підтримки розробки для педіатричного застосування, а оцінка вагомості доказів передбачає, що дослідження на ювенільних тваринах має вирішити виявлені проблеми. Якщо необхідна додаткова доклінічна інформація, то в дизайні дослідження слід врахувати, які кінцеві точки підходять для вирішення будь-яких проблем, пов'язаних з введенням конкретної комбінації. Якщо дослідження на ювенільних тваринах

вважається доцільним, оцінки комбінації при її клінічному використанні може бути достатньо, а тестування окремих активних інгредієнтів може не мати критичного значення. Як варіант, додаткову групу з комбінацією можна додати до дослідження на ювенільних тваринах, яке вже проводиться з одним із окремих інгредієнтів. Це може надати інформацію, яку в іншому випадку можна було б отримати в окремому дослідженні з комбінованим лікарським засобом.

ДОДАТОК А

(обов'язковий)

Огляд розвитку систем органів за видами залежно від віку

Представлені нижче таблиці відображають широкий огляд розвитку систем органів за видами, який ілюструє подібність та відмінності між видами тварин, що часто використовуються у дослідженнях, порівняно з людьми щодо часу та відносної тривалості розвитку. Таблиці призначені для допомоги в оцінці відповідності існуючих доклінічних даних, а також вибору видів тварин, початкового віку та тривалості введення лікарського засобу в дослідженнях на ювенільних тваринах. Вони базуються на огляді сучасних знань, але не є всебічними. Огляди окремих видів та/або систем органів у спеціальній літературі можуть надати додаткову інформацію, і до них слід звертатись в кожній конкретній ситуації. Такі фактори, як порода, розведення та постачальник тварин, можуть впливати на віковий розвиток, і їх також слід враховувати.

Інформація щодо таблиць А.1–А.5 та рисунка А.1:

	Критичний період структурного та функціонального росту та розвитку
	Активний період росту та/або функціонального дозрівання
	Повільне продовження росту та/або поліпшення функції
	Структурно і функціонально повністю зрілі

Вікові категорії людини узгоджуються з описаними в керівництві ІСН Е11 з приблизними етапами (наприклад, народження, споживання твердої їжі, відлучення від грудного вигодовування, статеве дозрівання та зрілість), що відповідають розвитку видів тварин. У таблицях наведено лише приблизний вік, коли відбуваються ці етапи. Наприклад, період активного розвитку декількох систем органів у людей може тривати до 12 чи 18 місяців, що співвідноситься з різними в регіональному та культурному відношенні етапами споживання твердої їжі та відлучення від грудного вигодовування.

Токсичність, пов'язана з розвитком, викликає особливе занепокоєння у критичні та активні періоди функціонального та структурного росту і меншою мірою – у періоди повільного росту чи вдосконалення функції. В деяких системах органів, таких як імунна система, тканини значною мірою здатні реагувати при народженні, але потім зазнають значного розширення цієї здатності безпосередньо в постнатальний період паралельно зі стимуляцією з боку навколишнього середовища. Аналогічно деякі системи органів, такі як ЦНС, є дуже складними, мають різні терміни встановлення рефлексів, больових шляхів, режимів сну, мієлінізації, координації та когнітивних функцій. Ця складність може впливати на періоди сприйнятливості під час розробки, тому перелічені етапи являють собою лише загальне керівництво. Функціональне дозрівання відбувається у людей у дорослому віці через деякі аспекти розвитку ЦНС і не може бути повністю змодельоване за допомогою тест-систем на тваринах. Статеве дозрівання – це період інтенсивної ендокринної діяльності з важливим структурним та функціональним дозріванням репродуктивної системи, але також період впливу на ріст опорно-рухового апарату та розвиток ЦНС у людини. Час статевого дозрівання може бути різним у всіх видів, особливо у приматів, де його початок та розвиток зазвичай характеризуються зовнішніми статевими ознаками, як у стадіях Таннера у людей. Самки різних видів, як правило, досягають повної репродуктивної функціональності раніше від самців. Також в зрілому віці відбувається повільний безперервний ріст із вдосконаленням функцій декількох систем органів, як зазначено в таблицях.

Таблиця А.1. Розвиток систем органів людини залежно від

віку

Етапи:	Народження		1-е введення твердої їжі	Відлучення від грудей	Статеве дозрівання	
	Недоношені через передчасне народження	Новонароджений (вік від народження – до 27 днів)	Немовля/малюк (28 днів – 23 місяці)	Дитина (2–11 років)	Підліток (12–18 років)	Дорослий (> 18 років)
Серцево-судинна	Критичні фізіологічні переходи у новонароджених (легеневий та системний судинний опір, закриття шунтів плода)		Прогресивне збільшення іонних каналів/провідності	Адаптивні зміни міокарда та судин		
Ендокринна	Продукція гормонів плода починається в другому триместрі вагітності та є добре структурно розвинутою на момент народження. Ендокринні функції критичні для росту/розвитку			Адренархе в пізньому дитинстві	Пубертатний сплеск статевих гормонів і дозрівання	
Зорова	Кисневочутливий ангіогенез сітківки	Морфологічно добре розвинена при народженні	Розвиток сітківки (ямки, кристалика, пігментації райдужної оболонки завершується до 1 року)	Тренування зору важливе між 1–4 роками (фокус і відстеження через 1–4 місяці; кольоровий зір починається з 3 місяців)	Зірчаста поверхня кристалика формується безперервно протягом підліткового віку та до дорослого віку	
Травна (шлунково-кишковий тракт)	Змінний передчасний рефлекс смоктання/ковтання. Критична функціональність, що присутня у новонароджених. Підкислення, транзит, заселення мікрофлорою		Підвищення функції травлення та поглинаючої здатності із ростом	Прогресивна адаптація функції травлення з урахуванням змін у дієті / складності		
Гепатобіліарна	Структурно добре розвинена на момент народження. Важливі неонатальні переходи у виробленні та елімінації жовчі		Важливе збільшення метаболічної та елімінаційної здатності	Постійне покращення метаболізму та здатності елімінаційної функції		
Імунна	Неонатальне структурне розширення первинної та вторинної імунної тканини		Прогресування популяції імунних тканин та розвиток пам'яті як функція часу та навколишнього середовища			
Покривна	Корніфікація та верніке	Критична функція новонароджених (бар'єр, вода, терморегуляція, відчуття). Велика площа поверхні відносно маси тіла порівняно з дорослими		Поступова ацидифікація поверхні, місцеве заселення мікрофлорою та імунна функція. Пубертатний ріст волосся, вироблення жиру		
Нервова	Визначені нейронні підгрупи та активна збуджувальна сигналізація початкової мієлінізації	Максимальна кількість нейронів і маса мозку: маса тіла при народженні. Мієлін та глія, що присутні при народженні в строк з подальшим вдосконаленням. Постнатальний апоптоз нейронів, обрізка синапсів, міграція та інтеграція ланцюга. Метаболічні функції, нейромедіатор та провідна система дозрівають зі змінною швидкістю		Удосконалення сенсомоторного контролю та розширення можливості для складних функцій навчання та пам'яті		Розвиток ЦНС триває і в зрілому віці
Дихальна	Критична рідина -> перехід повітря при народженні. Канальцева-> мішководна-> альвеолярна структура. Поверхнево-активна речовина, вироблена передчасно, виділяється в строк		Альвеолізація продовжується	Збільшення площі альвеолярної поверхні з максимальним збільшенням аеробної функції в підлітковому віці		
Видільна (нирки)	Нефрогенез не завершений до закінчення терміну		Збільшення швидкості клубочкової фільтрації нирок передують концентрації	Ріст каналців і вдосконалення функцій, включаючи еритропоєтин та ангіотензин		
Репродуктивна	Мейоз яйцеклітин і опущення яєчок	Яєчка опущені. Післяпологовий сплеск статевих гормонів («міністатеве дозрівання»)		Період спокою		Розширення клітин Сертолі. Розвиток молочних залоз. Сперматогенез/ Менархе
Опорно-рухова	Розвиток пластини росту	Пластинки росту присутні при народженні		Більш повільний	Пубертатний ріст	Закриття пластини

	Критичний період швидкого росту, обумовлений гормоном росту та гормоном щитовидної залози	ріст		росту
--	---	------	--	-------

Таблиця А.2. Розвиток систем органів щура залежно від віку

Система	Загальні міркування	Новонароджений (~післяпологовий день 1–10)	1-ша тверда їжа (~післяпологовий день 15)	Відлучення (~післяпологовий день 21–25)	Статеве дозрівання (самець ~післяпологовий день 42, самка ~післяпологовий день 35)	Зрілість (~післяпологовий день 70)
Серцево-судинна	<ul style="list-style-type: none"> - критичні неонатальні фізіологічні переходи (легеневий та системний судинний опір) - адаптивні зміни міокарда та судин - прогресуюче збільшення кардіоміоцитів та іонних каналів до 21 дня після народження 					
Ендокринна	<ul style="list-style-type: none"> - більшість залоз добре розвинені при народженні та критичні для росту 					
Зорова	<ul style="list-style-type: none"> - морфологічний розвиток сітківки, кристалика, райдужки, рогівки та придатків триває до 14 дня після народження - повіки відкриваються на 14 день після народження - очі морфологічно повністю розвинені при відлученні; постійний ріст та поліпшення зору в період статевого дозрівання 					
Травна (шлунково-кишковий тракт)	<ul style="list-style-type: none"> - незріла при народженні; нестача шлункової кислоти та недостатня продукція ферментів підшлункової залози до 14 днів після народження - високопроникний проксимальний відділ тонкої кишки дає змогу всмоктувати неушкоджені білки - адаптація в післяпологовий період на 3-му тижні для пристосування до змін у харчуванні 					

Продовження таблиці А.2.

Гепатобіліарна	<ul style="list-style-type: none"> - структурно незріла при народженні - прогресуючий розвиток організованих печінкових шнурів та пластинок зі збільшенням метаболічної функціональності протягом перших 4 тижнів 					
Імунна	<ul style="list-style-type: none"> - прогресування популяції вторинних імунних тканин та розвиток пам'яті як функція часу та навколишнього середовища - Т-залежна клітинна імунна відповідь, як правило, оцінюється на 45 день після народження 					
Покривна	<ul style="list-style-type: none"> - критична неонатальна функція (бар'єр, вода та терморегуляція, провідність, чутливість); більш товстий епідерміс перших 2-х тижнів - придатки і волосся розвиваються в постнатальний період; структурно нагадує дорослого на 21 день після народження - статевий диморфізм від 35 до 42 дня після народження 					
Нервова	<ul style="list-style-type: none"> - структурне дозрівання нюхових цибулин, мозочка, гіпокампа та кори головного мозку відбувається протягом перших 3-х тижнів - максимальна кількість нейронів та маса тіла мозку на 7 день після народження, з обширним постнатальним апоптозом, обрізкою та міграцією - постнатальна мієлінізація спинного мозку від каудального до краніального; мозок для рефлексів, сенсомоторний, потім навчання і пам'ять - провідні системи, опіятні рецептори/метаболізм, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), серотоніни та норадреналін дозрівають з різною швидкістю 					

Кінець таблиці А.2.

Дихальна	<ul style="list-style-type: none"> - форма мішечка при народженні - альвеолізація відбувається протягом перших 2–3 тижнів життя 					
Видільна (нирки)	<ul style="list-style-type: none"> - нефрогенез не завершений при народженні - поступове збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та функції нирок в перші 3–5 тижнів 					
Репродуктивна	<ul style="list-style-type: none"> - період зниженої продукції андрогенів клітинами Лейдіга протягом 3-го тижня, необхідних для розмноження статевих клітин та клітин Сертолі - інші репродуктивні зміни та поява статевого диморфізму відбуваються з початком статевго дозрівання (5 – 7 тиждень після народження) 					
Опорно-рухова	<ul style="list-style-type: none"> - швидкий постнатальний ріст до дорослого віку - структура пластини росту довгої кістки не виявляється до 14–21 дня після народження і залишається відкритою у зрілому віці 					

Таблиця А.3. Розвиток систем органів собак породи бігль залежно від віку

Система	Загальні міркування	Новонароджений (< 3 тиж.)	1-ша тверда їжа (~ 3 тиж.)	Відлучення (~ 8 тиж.)	Статеве дозрівання (самець ~ 5–8 міс. самка ~ 6–12 міс.)	Зрілість (> ~ 12 міс.)
Серцево-судинна	<ul style="list-style-type: none"> - критичні неонатальні фізіологічні переходи (легеневий та системний судинний опір) - адаптивні зміни міокарда та судин - значне підвищення артеріального тиску та зниження частоти серцевих скорочень з 1-го до 6-місячного віку 					
Ендокринна	<ul style="list-style-type: none"> - розвиток ендокринної тканини та початкової продукції гормону відбувається внутрішньоутробно - ендокринні функції є критично важливими для росту/розвитку та прогресування в період статевого дозрівання 					
Зорова	<ul style="list-style-type: none"> - морфологічний розвиток майже завершено при народженні; повіки вперше відкриваються у віці 10–14 днів - сітківка зріла до 7 тижня; прозорість рогівки та пігментація райдужної оболонки завершуються до ~ 8 тижня - зір повністю усталений до 12–14 тижня 					
Травна (шлунково-кишковий тракт)	<ul style="list-style-type: none"> - при народженні ШКТ повністю сформований; рефлeksi смоктання/ковтання та кореневий повністю функціональні протягом 1–2 днів після народження - молозиво стимулює дозрівання та ріст кишечника - функціональний розвиток метаболізму в основному між народженням та відлученням 					
Гепатобіліарна	<ul style="list-style-type: none"> - гепатобіліарне структурне дозрівання до 1-тижневого віку 					

Продовження таблиці А.3.

	<ul style="list-style-type: none"> - секреторна функція жовчі не повністю дозріла при народженні (у віці від 4 до 6 тижнів: від 30 до 70 % значення у дорослої людини) 					
Імунна	<ul style="list-style-type: none"> - агаммаглобулінемія при народженні; перенесення IgG в основному відбувається протягом перших 12–24 годин після народження через молозиво - імунологічні тканини в основному структурно та функціонально зрілі на момент народження або незабаром після нього - швидкий постнатальний ріст тимуса до максимального розміру при відлученні з інволюцією в пубертатному віці 					
Покривна	<ul style="list-style-type: none"> - критичні неонатальні функції (бар'єр, гідратація, провідність, чутливість) розвиваються у початковій постнатальній фазі (~ 2 тижні) - початкові волоски та придатки при народженні; планум і подушечки потовщуються при відлученні і переході на дорослу шерсть 					
Нервова	<ul style="list-style-type: none"> - гіпертонічне згинання при народженні, потім розгинання розвивається перший тиждень; неонатальні (примітивні) рефлекси зникають на 28 день після народження - функціональний локомоторний розвиток відбувається постнатально зі швидким прогресуванням через 8 тижнів - спинний мозок досягає структурної зрілості на 6 тижні після пологів, але швидкість нервової провідності зростає протягом 6–12 місяців - швидкий когнітивний розвиток з критичним періодом розвитку для навчання приблизно від 18 до 28 днів після 					

	народження					
--	------------	--	--	--	--	--

Кінець таблиці А.3.

Дихальна	<ul style="list-style-type: none"> - дозрівання легенів триває постнатально і, як правило, зіставне з таким у новонародженої дитини через 1–2 тижні після народження - регулярний добовий показник ритму частоти дихання до 8 тижня; частота дихання зменшується з ростом в період статевого дозрівання - постійний розвиток протягом 8 тижнів і збільшення до максимальної альвеолярної ємності до віку ~ 1 рік 					
Видільна (нирки)	<ul style="list-style-type: none"> - нирка структурно та функціонально незріла при народженні, із завершенням нефрогенезу приблизно в 2-тижневому віці - ріст каналців і дозрівання клубочків триває протягом 3 тижнів після народження, досягаючи зрілості - концентраційна здатність розвивається пренатально, але кислотно-лужний гомеостаз розвивається постнатально 					
Репродуктивна	<ul style="list-style-type: none"> - яєчка опускаються постнатально у віці від 5 до 6 тижнів - самці досягають статевої зрілості у віці ~ 5–8 місяців; самки – у віці ~ 6–12 місяців 					
Опорно-рухова	<ul style="list-style-type: none"> - поява центрів окостеніння довгих кісток у віці від 1 до 10 тижнів - кінцівки не можуть витримувати вагу до 2-тижневого віку - найбільш швидкий ріст довгих кісток завершується до 5-місячного віку з подальшим уповільненням росту до приблизно 18-місячного віку 					

Таблиця А.4. Розвиток систем органів Геттінгенської міні-свині залежно від віку.

Система	Загальні міркування	Новонароджений (< 2 тиж.)	1-ша тверда їжа (~2–3 тиж.)	Відлучення (~ 4–6 тиж.)	Статеве дозрівання (~ 4–6 міс.)	Зрілість (> ~ 6 міс.)
Серцево-судинна	<ul style="list-style-type: none"> - критичні неонатальні фізіологічні переходи (легеневий та системний судинний опір) - адаптаційні зміни та ріст міокарда і судин 					
Ендокринна	<ul style="list-style-type: none"> - розвиток ендокринної тканини та початкова продукція гормону відбувається внутрішньоутробно - ендокринні функції є критично важливими для росту/розвитку та прогресування в період статевого дозрівання 					
Зорова	<ul style="list-style-type: none"> - очі морфологічно добре розвинені при народженні; очі відкриваються протягом перших 3 днів після народження - повна ретракція повіки на 3 тижні, що робить можливим офтальмологічне обстеження 					
Травна (шлунково-кишковий тракт)	<ul style="list-style-type: none"> - дуже порівняння з постнатальним розвитком ШКТ у людини; критична неонатальна абсорбційна здатність - постнатальне закислення, заселення мікрофлорою, моторика; адаптивні травні/транспортні функції, досягнуті відлученням 					
Гепатобіліарна	<ul style="list-style-type: none"> - структурно та функціонально незріла при народженні; за структурою подібна до такої у дорослого на 4 тижні - прогресивне збільшення метаболічної функціональності, особливо протягом перших 3–4 місяців 					
Імунна	<ul style="list-style-type: none"> - мінімальний вроджений та пасивний імунітет при народженні; поросяткам потрібне молозиво протягом ~ 2–4 годин після народження - анатомічно повністю розвинена приблизно у 4-тижневому віці - прогресування популяції вторинних імунних тканин та 					

	розвиток пам'яті як функція часу та середовища					
--	--	--	--	--	--	--

Кінець таблиці А.4.

Покривна	<ul style="list-style-type: none"> - критична неонатальна функція новонароджених (бар'єр, провідність, чутливість) - погана терморегуляція від народження до 2–3 тижнів 					
Нервова	<ul style="list-style-type: none"> - швидкий статево-диморфний постнатальний ріст мозку після відлучення, що продовжується до статевого дозрівання - мієлін, глія та більшість нейронів кори наявні при народженні - нервово-м'язова система при народженні більш зріла функціонально, ніж у людини 					
Дихальна	<ul style="list-style-type: none"> - легені добре розвинені при народженні з завершенням альвеолізації протягом перших 2 тижнів після народження - постійне зростання та вдосконалення функції в період статевого дозрівання 					
Видільна (нирки)	<ul style="list-style-type: none"> - формування нефрону близько 3 тижнів після народження - функціональна зрілість у віці приблизно 3 місяців 					
Репродуктивна	<ul style="list-style-type: none"> - структурно добре розвинені, яєчка опускаються при народженні - статеві зрілість самців у 4–5-місячному віці, а самок – від 5- до 6-місячного віку 					

Опорно-рухова	<ul style="list-style-type: none"> - здатність стояти при народженні з підвищеною рухливістю в перші кілька днів - швидкий постнатальний ріст із закриттям епіфізарних пластин росту у віці 18 місяців 					
---------------	--	--	--	--	--	--

Таблиця А.5. Розвиток систем органів мавп Циномольтус залежно від віку

Система	Загальні міркування	Новонароджений (< 1 міс.)	1-ша тверда їжа (~ 3 міс.)	Відлучення (~ 6 міс.)	Статеве дозрівання (~ 3–4 р.)	Зрілість (~ 4 р.)
Серцево-судинна	<ul style="list-style-type: none"> - критичні фізіологічні переходи новонароджених (легеневий та системний судинний опір) - адаптаційні зміни міокарда та судин - розширення міокардіоцитів через 3 місяці та потім прогресивний ріст 					
Ендокринна	<ul style="list-style-type: none"> - більшість залоз добре розвинені при народженні та критичні для росту - ретикулярна зона кори надниркових залоз розширюється у віці від 3 до 6 місяців (адренархе) - ендокринна функція статевих залоз розширюється в період статевого дозрівання 					
Зорова	<ul style="list-style-type: none"> - структурно добре розвинена, очі відкриваються при народженні - постнатальне дозрівання ямки та кришталика 					
Травна (шлунково-кишковий тракт)	<ul style="list-style-type: none"> - функціональна при народженні та порівнянна із такою у постнатальний розвиток травна система у людини - постнатальне закиснення, заселення мікрофлорою, моторика - адаптивні травні/транспортні функції, досягнуті відлученням для забезпечення зміни раціону харчування та розширення заселення мікрофлорою 					
Гепатобіліарна	<ul style="list-style-type: none"> - структурно добре розвинена при народженні - прогресуюче підвищення метаболічної функції, особливо протягом перших 3–6 місяців 					

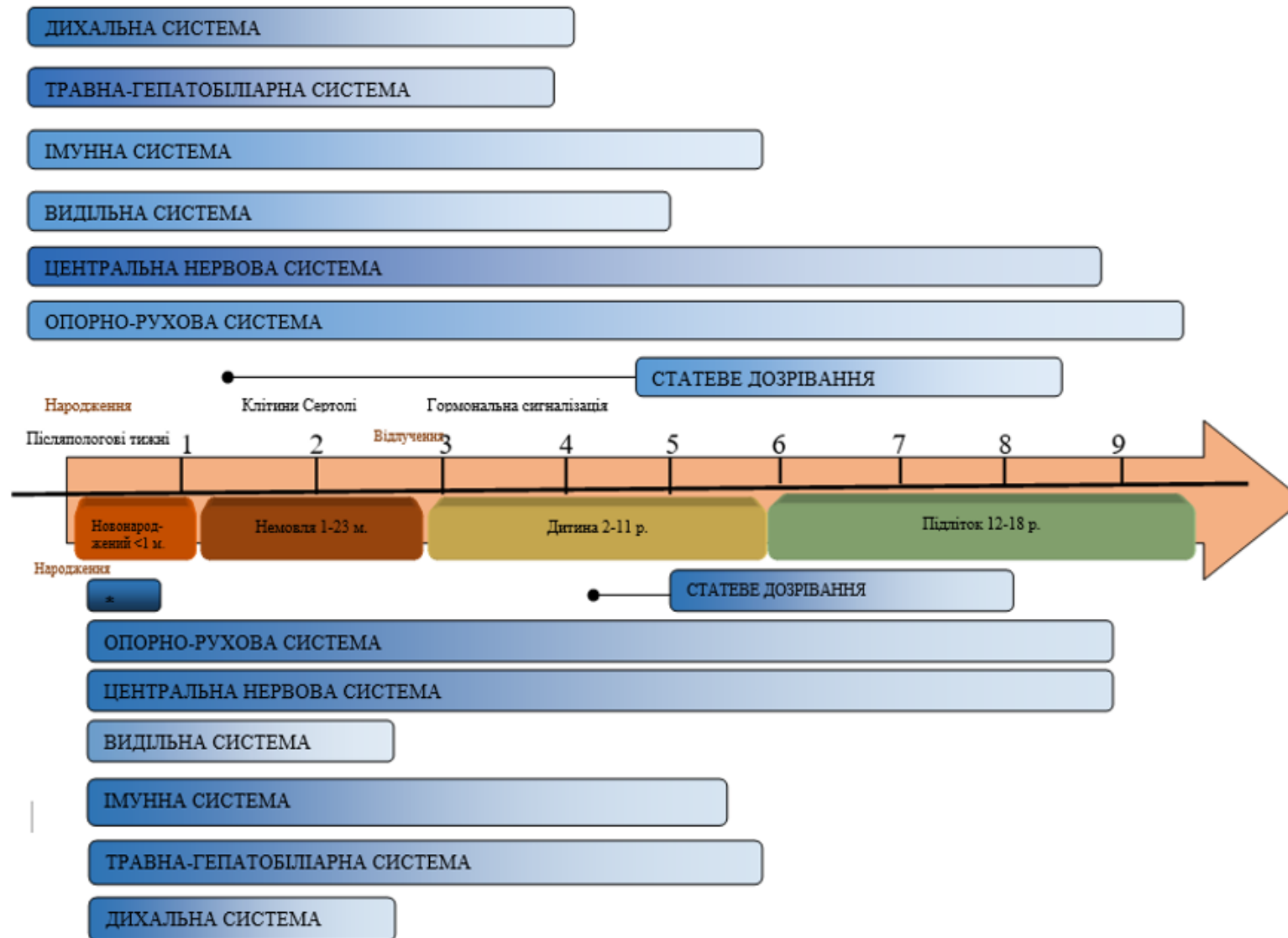
Продовження таблиці А.5.

Імунна	<ul style="list-style-type: none"> - неонатальне структурне розширення імунних тканин - прогресування популяції вторинних імунних тканин та розвиток пам'яті як функції часу та середовища 					
Покривна	<ul style="list-style-type: none"> - функціональний (бар'єр, вода та терморегуляція, провідність, чутливість) з волоссям та придатками, наявними при народженні 					
Нервова	<ul style="list-style-type: none"> - певний послідовний та прогресивний розвиток до повноліття - постнатальний апоптоз, скорочення та міграція найбільш виражені до відлучення - мієлін та глія наявні при народженні з подальшим постнатальним розвитком - нейромедіатор та провідна система дозрівають зі змінною швидкістю (тобто ГАМК, серотонін, дофамін та норадреналін – всі вони відрізняються) 					
Дихальна	<ul style="list-style-type: none"> - структурно зріла при народженні з прогресуючим зростанням 					
Видільна	<ul style="list-style-type: none"> - нефрогенез завершується при народженні - прогресуюче збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та функції нирок протягом перших 6 місяців життя 					
Репродуктивна	<ul style="list-style-type: none"> - яєчка опустилися при народженні, заселені статевими клітинами, клітинами Сертолі та клітинами Лейдіга - фолікулярний розвиток та атрезія починаються з 3 до 6 місяця - подальші репродуктивні зміни (менархе та спермархе) відбуваються на початку статевої зрілості та тривають до повноліття 					

Кінець таблиці А.5.

Опорно-рухова	<ul style="list-style-type: none"> - немовля здатне чіплятися за матір з народження - пластини росту присутні при народженні - найбільш швидкий постнатальний ріст відбувається до відлучення, після чого йде повільний ріст, поки пластини росту не закриються в зрілому віці 					
---------------	---	--	--	--	--	--

Рисунок А.1. Порівняння онтогенезу щура та людини

ЩУР

ЛЮДИНА

* «неонатальне-статеве дозрівання» людини (див. рисунок А1), також слід звернути увагу на початкову точку з лінією у репродуктивному прямокутнику, що позначає ранні пубертатні гормональні сигнали

Таблиця А.6. Основні переваги та недоліки різних видів ссавців для використання у дослідженнях на ювенільних (статевонезрілих) тваринах

Вид	Переваги	Недоліки
Щур	<ul style="list-style-type: none"> Добре вивчений вид у дослідженнях на ювенільних тваринах зі значними історичними контрольними даними Кілька послідовних етапів розвитку (загальний ріст, препуційне відділення / відкриття піхви, статеве дозрівання) Часто використовується для досліджень загальної та репродуктивної токсичності (у дорослих) Розмір тіла дозволяє проводити більшість маніпуляцій/призначень, починати з раннього відлучення Чисельність виводка дозволяє здійснювати збалансований статевий розподіл щурят по різних кінцевих точках та окремих групах Стислий період розвитку (~ 10 тижнів) робить можливим включення широкого спектра кінцевих точок протягом короткого періоду 	<ul style="list-style-type: none"> Невеликий розмір тіла, висока швидкість обміну речовин та швидкий ріст можуть призвести до швидкого погіршення загального стану та смерті Деякі системи органів менш розвинені при народженні у порівнянні з такими у людини (зокрема ЦНС, легені, нирки, ШКТ та імунна система; очі не відкриваються до 12–14 дня постнатального періоду) Характеристики поглинання, розподілу, метаболізму та екскреції пероральних фармацевтичних лікарських засобів, що даються у фазі відлучення, часто погано переносяться на людей через незрілість ШКТ Стислий період розвитку може ускладнити визначення чітких вікон вразливості

Продовження таблиці А.6.

	<ul style="list-style-type: none"> • Стислий період розвитку дає змогу включити додаткові кінцеві точки, що важко виконати у разі використання великих тварин (наприклад, розвиток нейротоксичності, імунотоксичність, фертильність / розмноження) • Мала маса тіла, що вимагає невеликої кількості досліджуваного матеріалу • Порівняно прості в транспортуванні, житлових умовах та догляді • Щурята і материнські тварини піддаються вихованню • Легко отримати багато щурят однієї і тієї ж постнатальної стадії • Пасивний імунітет, присутній при народженні 	<ul style="list-style-type: none"> • Перед відлученням необхідно зробити кінцевий забір зразків крові • Легко можуть стати значним дослідженням, оскільки більшість кінцевих точок або скупчень потребують виділення спеціальних груп щурят • Менш чутливі, ніж люди, до порушень фертильності • Може мати більш обмежене застосування для чужорідних білків • Часто не має фармакологічного значення для високоцільових методів лікування • Потенційний вплив імуногенності
Миша	<ul style="list-style-type: none"> • Переваги в цілому подібні до щурів, але постнатальний розвиток відбувається дещо швидше • Основні ферменти цитохрому Р450; метаболізм може бути більш актуальним, ніж у щура, для деяких лікарських засобів • У мишей є жовчний міхур (на відміну від щурів) • Доступна детальна наукова література, особливо щодо розвитку і характеристики ЦНС та імунної системи • Доступно багато моделей генетичної модифікації, включаючи деякі моделі, що підвищують фармакологічне значення для цілеспрямованої терапії 	<p>Подібно до щура, крім того:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Невеликий розмір миші дає змогу проводити менше маніпуляцій/введень, ніж зі щуром на ранній стадії • Потребує спеціальних когорт мишенят для кожної кінцевої точки або збору даних, а також може вимагати об'єднання зразків • Менше історичної довідкової інформації, ніж у щура

Продовження таблиці А.6.

Собака	<ul style="list-style-type: none"> • Часто використовується в загальній (для дорослих) токсикології • Відносно великі при народженні • Порівняно прості в догляді • Чисельність виводка дозволяє розподіляти щенят до різних кінцевих точок • Щенята можуть бути відокремлені від матері на кілька годин • Розведення можна запланувати заздалегідь • Постнатальний розвиток декількох систем органів достатньо порівнянний з таким у немовлят (серцево-судинна, дихальна, імунна система) • Дозрівання ЦНС відносно добре охарактеризовано з певним критичним вікном для навчання / когнітивного розвитку 	<ul style="list-style-type: none"> • Тривалий розвиток (~ 5–12 місяців до статевої зрілості, 12–18 місяців до зрілості скелета) з міжособистісною мінливістю в рості та етапах розвитку • Народжуються сліпими (тобто очі не відкриваються до ~ 2 тижнів після народження) • Потрібне молозиво для пасивного перенесення материнського Ig у перинатальний період • Мінлива чисельність виводка та розподіл за статтю можуть ускладнити проведення дослідження з мінімальною систематичною помилкою (генетика/виводок, розподіл за статтю) між групами • Обмежені історичні дані, особливо для нестандартних кінцевих точок • Сезонний розплідник (поставки та дослідження починаються протягом тижнів чи місяців) • Не піддається вихованню • Великий розмір тіла вимагає порівняно великої кількості досліджуваного лікарського засобу порівняно з гризунами
Міні-свиня	<ul style="list-style-type: none"> • Багато етапів розвитку, подібних до таких у людини • Відносно велика при народженні • Порівняно проста в догляді 	<ul style="list-style-type: none"> • Менш відомі історичні дані контролю, ніж у собаки чи примата, що використовуються у токсикологічних дослідженнях • Потрібне молозиво для пасивного перенесення материнського Ig в перинатальний період

Продовження таблиці А.6.

	<ul style="list-style-type: none"> • Розведення можна запланувати заздалегідь • Чисельність виводка дозволяє розподіляти поросят до різних кінцевих точок • Піддається вихованню • Відносна чисельність виводка зазвичай робить можливим збалансований розподіл за статтю • ШКТ новонароджених подібний до людського для пероральних лікарських засобів • Усі шляхи введення можливі (крім інгаляційних); найкраща модель для дермальних досліджень (низька щільність придатків і волосяних фолікулів, однакова товщина епідермісу) • Короткий період розвитку (~ 6–9 місяців), відносно легке транспортування та проживання порівняно з іншими великими тваринами 	<ul style="list-style-type: none"> • Деякі системи органів відносно зрілі при народженні порівняно з такими у немовлят людини (наприклад легені, опорно-руховий апарат) • Великий розмір тіла вимагає порівняно великої кількості досліджуваного лікарського засобу порівняно з гризунами • Внутрішньовенне введення та введення через шлунковий зонд може бути проблематичним для дуже молодих поросят
Нелюдино-подібний примат	<ul style="list-style-type: none"> • Зазвичай циномольгус, але резус та мармозетки також можливі • Багато етапів розвитку, подібних до таких у людини • Новонароджені/немовлята схожі на людину за розвитком ШКТ, імунної та серцево-судинної систем, нирок і особливо сенсорної системи (око, вухо) • Немовлята макаки відносно великі при народженні • Доступні широкі довідкові та історичні дані від народження 	<ul style="list-style-type: none"> • Тривалий розвиток (~ 3–6 років для статевої зрілості, ~ 5–8 років для зрілості скелета у макак) робить недоцільним широке дослідження на ювенільних тваринах, яке охоплює всі етапи розвитку • Поодинокі потомство у макак з високою індивідуальною мінливістю у рості та розвитку • Мармозетки зазвичай мають двійнят і потребують як материнського, так і батьківського піклування у фазі попереднього відлучення; потомства порівняно мало

Продовження таблиці А.6.

	<ul style="list-style-type: none"> Часто використовується для досліджень у дорослих загальної та репродуктивної токсичності (наприклад, розширене дослідження післяродового розвитку), особливо для біофармацевтики Материнська передача імуноглобуліну аналогічна людській, тому немовлята народжуються з пасивним імунітетом (сироватковий IgG) Часто найбільш фармакологічно релевантна модель на тваринах для цілеспрямованої терапії 	<ul style="list-style-type: none"> Потомство сильно залежить від материнської опіки протягом першого місяця (рекомендується мінімальне процедурне втручання; маніпуляції перед відлученням та введення лікарського засобу можливі з ризиком відмови матері), вони живуть разом з матір'ю протягом перших 3–6 місяців; враховуючи вимоги щодо доставки та карантину рідко можна здійснити дослідження на ювенільних мавпах <9-місячного віку Новонароджені примати розвиваються швидше відносно людських немовлят з точки зору опорно-рухового апарату, ЦНС, ендокринної та дихальної систем Неможливо синхронізувати розведення (постачання та дослідження починаються протягом тижнів або місяців для сезонних розплідників, наприклад резус) Етичні застереження (потрібна вагома причина для обґрунтування, щоб використовувати ювенільних приматів для дослідження токсичності)
Кролик	<ul style="list-style-type: none"> Стислий період розвитку (~ 5–6 місяців) і невеликий розмір тіла, що вимагає порівняно малої кількості досліджуваного матеріалу Відносно простий в догляді Часто використовується для репродуктивної токсикології; також можна використовувати для очного введення, оцінки росту кісток 	<ul style="list-style-type: none"> Основні етапи розвитку встановлені менш чітко, ніж у інших видів негризунів Зазвичай не використовується / добре приймається в загальній токсикології (дорослих) Менш відомі достовірні історичні дані контролю, ніж у собак або приматів Поводження з молодим потомством може спровокувати канібалізм або неприйняття з боку матері

Кінець таблиці А.6.

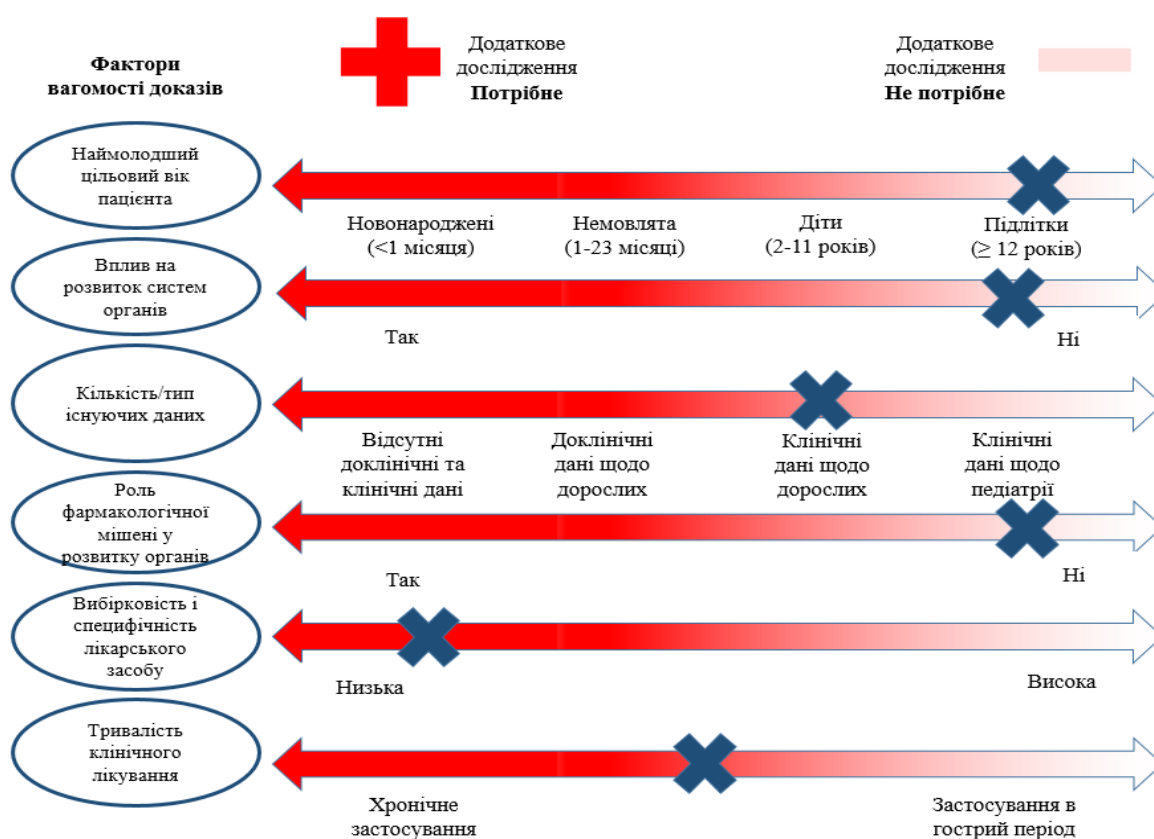
	<ul style="list-style-type: none"> • Чисельність виводка робить можливим збалансований розподіл за статтю та на групи для різних кінцевих точок • Відносно прості в транспортуванні та утриманні • Пасивний імунітет, присутній при народженні 	<ul style="list-style-type: none"> • Обмеження, подібні до щуричних, щодо чужорідних білків та імуногенності можуть призвести до гострих реакцій гіперчутливості • Чутливі до шлунково-кишкових розладів • Загальний фізичний стан важко контролювати за клінічними ознаками
Інші види	<ul style="list-style-type: none"> • Інші види тварин можуть розглядатися як альтернативні, якщо вони є фармакологічно та токсикологічно значимі. Прикладами альтернативних тест-систем для ссавців є: хом'як, морська свинка, землерийка, тхір, кішка, овечка та коза • Переваги, як правило, залежать від конкретного виду та програми, але часто відображають використання цього виду в генетичних моделях або моделях хвороб або коли є дані, що підтримують інтерпретацію і екстраполяцію кінцевих точок 	
	<p>До недоліків можна віднести:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Основні етапи розвитку менш чітко встановлені, ніж у щура, миші, собаки, міні-свині/свині і примата • Зазвичай не використовується / добре приймається в загальній токсикології (для дорослих) • Обмежені історичні дані токсикологічного контролю • Обмежене використання (модель при особливих показаннях, наприклад при серцевій недостатності) • Багатьом потрібно молозиво для пасивної передачі материнського Ig в перинатальний період • Обмежена наявність спеціально виведених тварин та відповідного лабораторного приміщення 	

ДОДАТОК Б

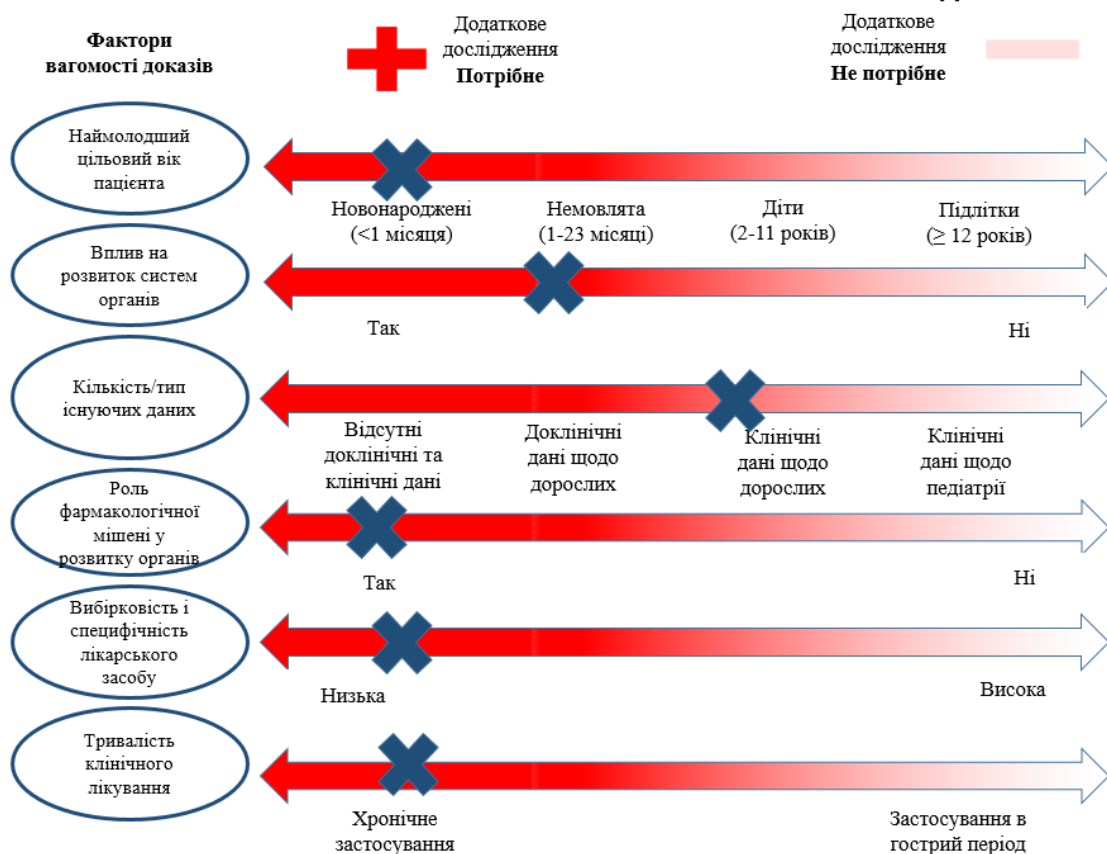
(обов'язковий)

Тематичні дослідження із застосуванням підходу на підставі важливості доказів

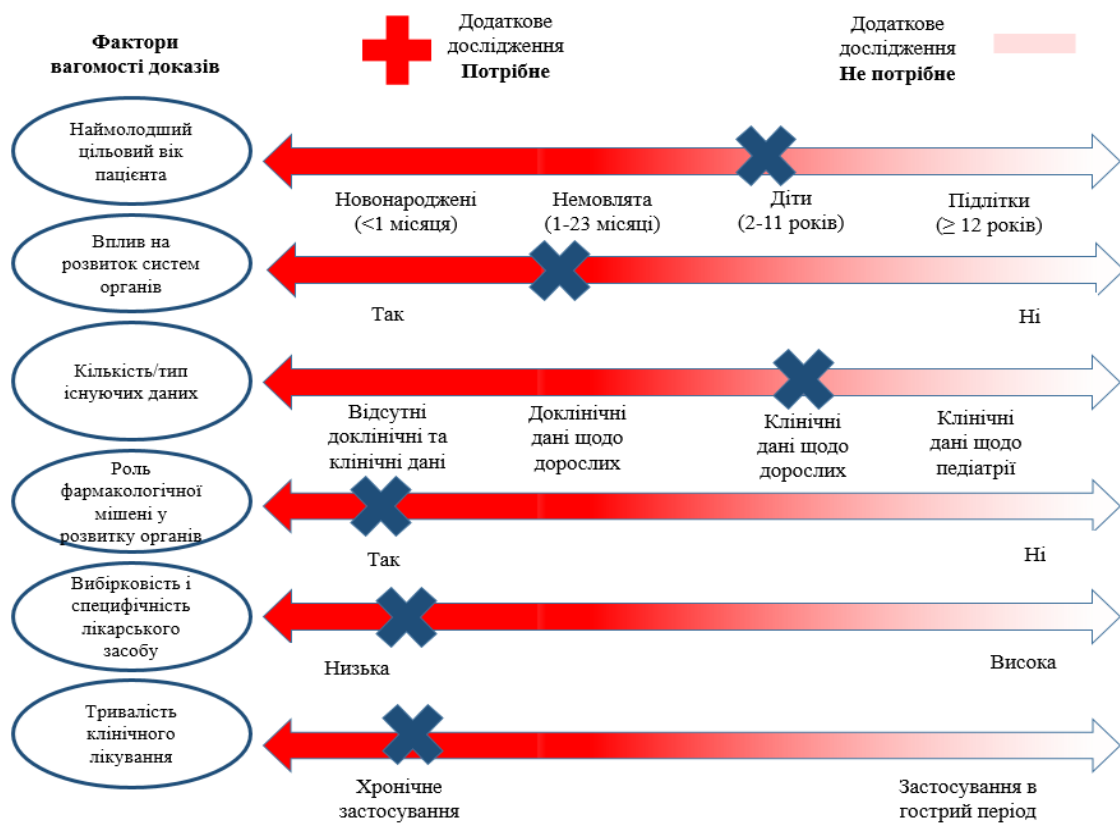
1. Невелика молекула з відомою фармакологією має доступні клінічні та доклінічні дані щодо дорослих, включаючи дані про токсичність при повторних дозах. Жодне з цих даних не викликає занепокоєння щодо безпеки органа, що розвивається, для передбачуваної педіатричної популяції підлітків (віком від 12 років) впродовж місячного терміну клінічного лікування. Аналіз ваги доказів показує, що додаткові доклінічні дослідження не сприятимуть отриманню корисної інформації.



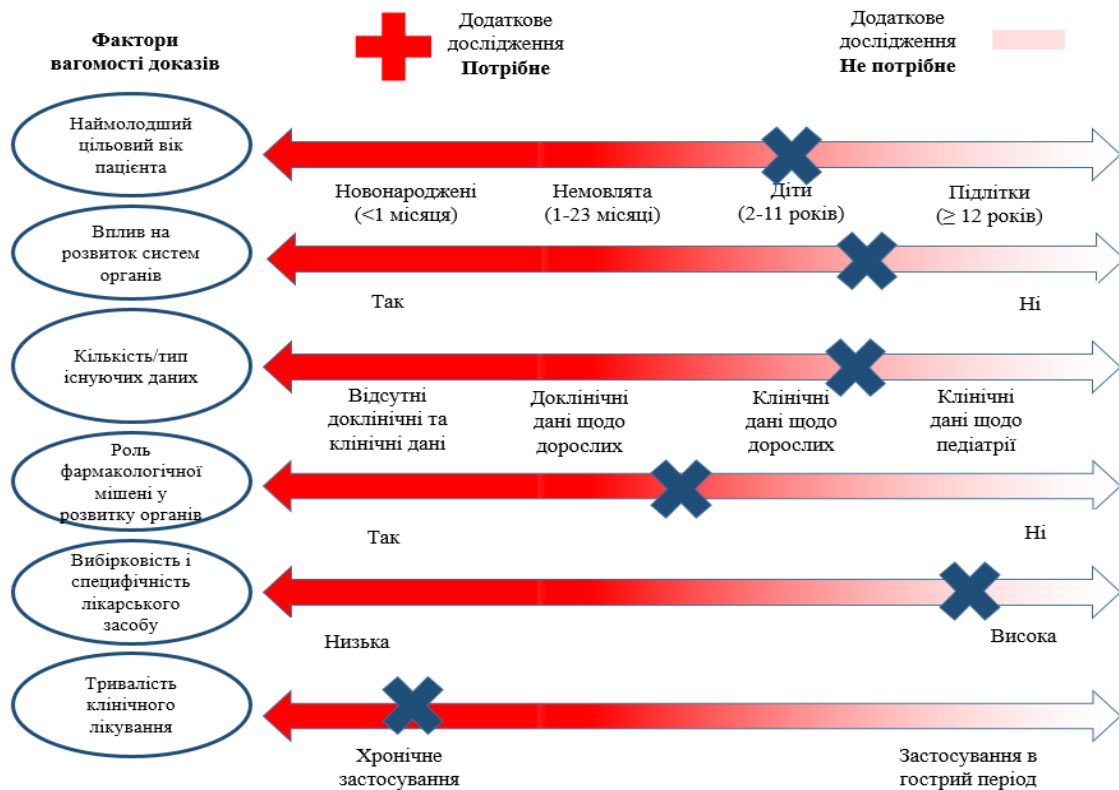
2. Невелика молекула з новим механізмом дії, призначена для хронічного застосування, починаючи з новонароджених або немовлят, має обмежені доклінічні та клінічні дані з безпеки фази 1, при цьому не виявлено ніяких істотних проблем з безпекою. Існує вірогідність впливу на розвиток систем органів, що розвиваються, на основі фармакології. Аналіз вагомості доказів вказує на те, що були б корисними подальші доклінічні дослідження, такі як дослідження на ювенільних тваринах з додатковими кінцевими точками, заснованими на цільових системах органів, що розвиваються.



3. Невелика молекула з фармакологічною мішенню, яка відіграє важливу роль у розвитку ЦНС, призначена для хронічного застосування дітям (віком від 6 років). Є доступні доклінічні та клінічні дані щодо дорослих. Проблема потенційного впливу на розвиток ЦНС не може бути вирішена клінічно шляхом моніторингу та лікування. Існуючі дані адекватно відображають інші системи, що розвиваються. Аналіз вагомості доказів потребує дизайну дослідження на ювенільних тваринах після відлучення від грудного вигодовування, який включає основні кінцеві точки та додаткові кінцеві точки ЦНС для вирішення конкретної проблеми.



4. Моноклональне антитіло націлене на розчинний цитокін і призначене для хронічного педіатричного застосування при ревматологічних та алергічних захворюваннях (діти віком > 2 років). Єдиними результатами є оборотне зниження рівня сироваткового Ig та випадкові реакції у місці ін'єкції (як у тварин, так і у дорослих пацієнтів). В розширеному дослідженні до- та постнатального розвитку на мавпах вплив на потомство був порівнянним з впливом на самок мавп на 28 післяпологовий день і згодом зменшився. Результати залежної від Т-клітин реакції антитіл (TDAR) були аналогічні контрольним (3–6 місяці після народження). Аналіз вагомості доказів не потребує дослідження на ювенільних тваринах.



ДОДАТОК В

(обов'язковий)

Підходи до розподілу потомства гризунів перед відлученням від грудного вигодовування

Початок розподілу щурят під час фази попереднього відлучення від грудного вигодовування для проведення дослідження на ювенільних тваринах представляє унікальну ситуацію, в якій дослідження повинно бути розроблене таким чином, щоб зменшити потенційні ризики, пов'язані з материнською турботою, кількістю приплоду та іншими факторами, такими як генетика. Цього можна досягти шляхом побудови та стандартизації досліджуваних виводків у поєднанні з розподілом досліджуваного потомства по дозових групах та окремих щурят до кінцевих підгруп. Див. також розділ 5.9.1.

Одним із підходів до досягнення рівномірного розподілу потенційних ризиків є:

- стандартизувати виводок, використовуючи спосіб мінімального вигодовування, при якому більшість щурят залишаються зі своєю природною матір'ю (тобто здорові щурята), і у разі необхідності додати невелику кількість щурят до виводка для досягнення бажаної чисельності потомства та статевого співвідношення
- віднести кожен цілий стандартизований виводок до однієї дозової групи
- віднести окремих щурят у досліджуваному виводку до підгруп кінцевих точок

У наступному прикладі остаточний дизайн дослідження на ювенільних щурах має інтервал дозування з 14 по 63 день після народження і включає оцінки як основних кінцевих точок (з оцінками ТК на 14, 22 і 63 день після народження), так і додаткових кінцевих точок, специфічних для конкретного дослідження (розтин після лікування та оцінки ЦНС). Кожна дозова група містить 10 виводків щурів мінімального вигодовування (ідентифікуються як 1, 2, 3 для кожної самки з виводком і т. д.). Виводки стандартизовано до 10 щурят у кожному (5 щурят самців та 5 щурят самиць, коли це можливо), при цьому кожна кольорова лінія на рисунку позначає окреме щурення. Генетичне потомство призначається довільно (Ж1, Ж2 тощо для першої та другої самки відповідно). Вирощеним щурят повторно

призначаються «останні» позиції в схемі ідентифікації щурят (наприклад Ж5 для п'ятої самки). Ідентифікатори матері, як для генетичної (за наявності), так і для прийомної, записують в дані дослідження. Потім весь виводок відносять до однієї і тієї ж дозової групи, тому всі 10 щурят у виводку будуть отримувати однакову дозу. Зазвичай кількість виводків буде залежати від загальної кількості щурят для обраних кінцевих точок. Мікровибірки можуть мінімізувати кількість тварин для оцінки ТК, і тому їм завжди віддають перевагу.

У цьому прикладі щурятam призначають основні та специфічні для дослідження додаткові кінцеві точки в 10 виводках у міжвиводковий спосіб (тобто один або два самці та/або самки від кожного виводка до конкретної підгрупи кінцевих точок). Розтин в кінці лікування та інші ключові кінцеві точки призначаються щурятam з низькими ідентифікаційними номерами (наприклад Ч1 або Ч2), так що вирощені щурята, найімовірніше, належать до кінцевих точок, на які менше впливають потенційні ризики. Залежно від конкретних кінцевих точок дослідження існують різні способи розподілу підгруп для досягнення одних і тих самих цілей.

Рисунок представляє одну дозову групу з 10 виводків з 5 щурятами/стать

№	Чол.					Жін.				
	Ч1	Ч2	Ч3	Ч4	Ч5	Ж1	Ж2	Ж3	Ж4	Ж5
1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
10	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

■	Розтин в кінці лікування (10/стать)
■	Розтин після лікування та поведінка ЦНС (10/стать)
■	Оцінка поведінки ЦНС (+ 10/стать) = 20/стать для ЦНС
■	ТК 63 день після народження (3/стать/часова точка; 5 часових точок, некінцева)

I	ТК 22 день після народження (2/стать/часова точка; 5 часових точок, кінцева)
---	--

У цьому прикладі одне щурення/стать/виводок виділяється для розтину після закінчення лікування (сині лінії Ч1/Ж1; загалом для 10 щурят/статі/дозова група). Група 10 щурят/стать/дозова група другого набору (половина жовтих та зелених ліній Ч2/Ж2) призначається для двох оцінок: оцінки поведінки ЦНС та розтину після лікування.

Ці 10 щурят/стать/дозова група разом із 10 щурятами/статтю/дозової групи третього набору (зелені лінії Ч3/Ж3) об'єднуються для загальної підгрупи 20 щурят/стать/дозова група для оцінки поведінки ЦНС. Ця оцінка ЦНС включає детальні клінічні спостереження, тести поведінки та тести на навчання та пам'ять, які можуть проводитися протягом періоду після лікування, а також клінічні спостереження, що проводяться під час лікування. Обидві підгрупи розтину (в кінці лікування та після лікування) включають розширену оцінку нейропатології. Четвертий набір (червоні лінії Ч4 / Ж4) призначається підгрупі оцінки ТК на 63 день після народження (серійний відбір проб; некінцевий серійний відбір проб можливий у щурят цього віку після відлучення від грудного вигодовування, тому лише частина цієї підгрупи потрібна для ТК і може бути використана для інших оцінок).

Оскільки фактори, що впливають на стан матері та потомства, не мають відношення до оцінки ТК однієї дози, зразки крові ТК після першої дози на 14 день після народження забирають із запасних виводків (не показано), які не будуть продовжувати участі у дослідженні після забору крові (приблизно 3–4 щурят/часова точка/дозова група). І 1 щурення/стать/виводок (чорні лінії Ч5/Ж5) призначається підгрупі оцінки ТК на 22 день після народження (вік, який, як правило, вимагає термінального забору крові, якщо недоступний мікровідбір).

Щурята в підгрупах після закінчення лікування (Ч1/Ж1) та підгрупах після розтину (Ч2/Ж2) також мають основні оцінки споживання їжі після відлучення, статевого розвитку, клінічної патології та довжини довгих кісток. Основні кінцеві точки – смертність, клінічні спостереження та маса тіла – оцінюються для всіх щурят.

На додаток до наведеного вище прикладу, є й інші варіанти, які можуть зменшити кількість щурят, призначених для дослідження. Наприклад, один набір з 10 щурят/стать/дозова група може бути розділений на серійний відбір проб ТК (4 щурят/стать/дозова група) та розтин після лікування (6 щурят/стать/дозова група). Як варіант, у наведеному вище прикладі четвертий набір із 10 щурят/стать/дозова група (Ч4/Ж4) можна розділити на 4 щурята/стать/дозова група для оцінки ТК на 63 день після народження (вік, коли некінцеві серійні забори крові загальнодоступні) та 6 щурят/стать/дозова група для оцінки ЦНС. Третій набір з 10

щурят/стать/дозова група (зелені лінії ЧЗ/ЖЗ) також можна віднести до підгрупи оцінки ЦНС, щоб досягти загальної кількості 16 щурят/стать/дозова група. Обидва ці варіанти усувають потребу у додаткових тваринах для оцінки ЦНС. Продуманий дизайн дослідження, який включає відповідні кінцеві точки та розподіл тварин, може мінімізувати кількість виводків та загальну кількість використаних тварин.

ДОДАТОК Г
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. 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 19.01.2010 за № 53/17348.
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 (зі змінами) «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 29.10.2009 за № 1010/17026.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. EMEA/P24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).

9. 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 посилення 311, 28.11.2001)).
10. EMA/CHMP/ICH/616110/2018 «ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines – September 2020» (Керівництво ICH S11 щодо доклінічних досліджень безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії – вересень 2020).
11. EMA/CPMP/ICH/2711/1999 «Committee for Human Medicinal Products ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population Step 5 - 1 September 2017» (Керівництво ICH E11 (R1), крок 5, Клінічне вивчення лікарських засобів в дитячій популяції).
12. 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 - December 2009» (Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів - грудень 2009).
13. EMA/CHMP/ICH/544278/1998 «Committee for Medicinal Products for Human Use ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals Step 5» (Керівництво ICH S5 (R3) по репродуктивній токсикології: Визначення токсичності для репродуктивної системи фармацевтичних лікарських засобів для людини – крок 5).
14. EMA/CHMP/ICH/731268/1998 «Committee for medicinal products for human use (CHMP) ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals» (Керівництво ICH S6 (R1) Доклінічна оцінка безпеки фармацевтичних лікарських засобів біотехнологічного походження).
15. May 2010 EMA/CHMP/ICH/646107/2008 ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (Керівництво ICH S9 Доклінічна оцінка протипухлинних лікарських засобів).

Ключові слова: діти, доклінічні дослідження, клінічні випробування, постнатальний розвиток, ювенільні (статевонезрілі) тварини, вагомість доказів, основні кінцеві точки, додаткові кінцеві точки, діапазон доз.