



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18 грудня 2023 року № 2134

НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ВИЯВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2023

ПЕРЕДМОВА

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від _____ року № _____

- 3 Ця настанова відповідає документу:

«ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals», EMEA/CHMP/ICH/544278/1998, February 2020 («Керівництво ICH S5 (R3) з репродуктивної токсикології: виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування», EMEA/CHMP/ICH /544278/1998, лютий 2020)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

©Міністерство охорони здоров'я України, 2023

©Державний експертний центр МОЗ України, 2023

ЗМІСТ

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	VI
Сфера застосування	10
Нормативні посилання	11
Позначки та скорочення	12
Терміни та визначення понять	14
Виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування	16
1. Вступ та загальні принципи	16
1.1 Мета досліджень	17
2. Сфера дії	18
3. Загальні міркування щодо оцінки репродуктивної токсичності	18
3.1 Цільова популяція пацієнтів / терапевтичні показання	20
3.2 Міркування щодо фармакології	20
3.3 Міркування щодо токсичності	21
3.4 Міркування щодо визначення строків	21
3.5 Токсикокінетика (ТК)	21
4. Дизайн та оцінка <i>in vivo</i> досліджень на ссавцях	22
4.1 Стратегія розгляду питань фертильності та раннього ембріонального розвитку (FEED)	22
4.1.1 Міркування щодо біологічних лікарських засобів	24
4.2 Стратегії розгляду питань ембріо-фетального розвитку (EFD)	25
4.2.1 Міркування щодо біологічних лікарських засобів	26
4.2.2 Альтернативні підходи до оцінки EFD-ризиків	26
4.2.2.1 Використання альтернативних аналізів	26
4.2.3 Потенційні підходи до відстрочення визначального (definitive) <i>in vivo</i> дослідження в рамках стратегії інтегрованого дослідження	27
4.3 Стратегія оцінки впливу на пре- і постнатальний розвиток (PPND)	28
4.3.1 Міркування щодо біологічних лікарських засобів	29

5. Вибір тест-системи	29
5.1 Рутинні досліджувані види тварин	29
5.1.1 Вибір видів тварин для DART-досліджень	29
5.1.2 Вибір видів тварин для профілактичних та терапевтичних вакцин	30
5.2 Нерутинні досліджувані види тварин	31
5.3 Використання моделей захворювання, генетично модифікованих моделей та сурогатних молекул	31
6. Вибір рівня дози, способу введення та режиму дозування	32
6.1 Вибір дози	32
6.1.1 Кінцева точка на основі токсичності	33
6.1.2 Кінцева точка «насичення системного впливу (експозиції)»	33
6.1.3 Кінцева точка на основі межі (margin) впливу (експозиції)	34
6.1.3.1 Підхід на основі впливу (експозиції) для біологічних лікарських засобів	35
6.1.4 Кінцева точка максимальної можливої дози (MFD)	35
6.1.5 Кінцева точка граничної (limit) дози	35
6.1.6 Вибір нижчих рівнів доз	36
6.2 Спосіб введення	36
6.3 Режим дозування	36
6.4 Вибір дози та дизайни досліджень для вакцин	37
7. Можливі комбіновані дизайни досліджень на гризунах	38
8. Звітність та статистика	39
8.1 Звітність	39
8.2 Статистика	40
9. Принципи оцінки ризику	40
10. Кінцеві примітки	43
Додаток А (обов'язковий). Дизайни <i>in vivo</i> досліджень	46
1.1 Міркування щодо дизайну <i>in vivo</i> дослідження	50
1.1.1 Дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку (FEED)	50
1.1.2 Дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток	53

(онтогенез) (EFD)	
1.1.2.1 Дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (онтогенез) (EFD) для пошуку діапазону доз	53
1.1.2.2 Попереднє дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (онтогенез) (pEFD)	54
1.1.2.3 Визначальне (definitive) дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (онтогенез) (EFD)	54
1.1.3 Дослідження впливу токсичності на пре- і постнатальний розвиток (онтогенез) (PPND)	58
1.1.3.1 Розширене дослідження впливу токсичності на пре- і постнатальний розвиток (онтогенез) (ePPND) на нелюдиноподібних приматах (NHP)	60
1.1.4 Комбіновані дослідження	61
1.1.4.1 FEED- і EFD-дослідження	61
1.1.4.2 Дослідження фертильності самців і токсичності повторних доз	62
Додаток Б (обов'язковий). Альтернативні аналізи	63
1.1 Кваліфікація альтернативних аналізів для прогнозування MEFL	64
1.2 Приклади стратегій EFD-досліджень з використанням альтернативних аналізів	66
1.2.1 Потенційний підхід до відстрочення <i>in vivo</i> досліджень як частини інтегрованої стратегії дослідження	66
1.2.2 Лікарські засоби, які, ймовірно, є ембріо-фетальними токсикантами	66
1.2.3 Лікарські засоби, призначені для лікування тяжких виснажливих або загрозливих для життя захворювань	69
1.2.4 Лікарські засоби, призначені для лікування захворювань, що починаються у похилому віці	70
1.3 Список референтних сполук	72
1.3.1 Референтні сполуки для позитивного контролю	74
1.3.2 Референтні сполуки для негативного контролю	149
Додаток В (довідковий). Бібліографія	158

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Одним з ключових етапів розробки нових лікарських засобів є доклінічні вивчення, що проводяться з використанням методів досліджень *in vitro*, *in vivo* та *in silico*. Метою доклінічних досліджень є одержання науковими методами оцінок та доказів безпеки та ефективності застосування лікарських засобів. Отримані дані фармакологічних та токсикологічних досліджень допомагають сформуванню правильного уявлення про характер, обсяг та тривалість запланованих клінічних випробувань, визначити межі безпечного застосування лікарського засобу у подальших клінічних випробуваннях. Невід’ємною частиною доклінічної оцінки безпеки застосування лікарських засобів є дослідження токсичного впливу на розвиток (онтогенетична токсичність) та репродуктивну функцію на тваринах з дотриманням вимог Належної лабораторної практики (GLP). Ці дослідження проводяться на лабораторних тваринах з метою прогнозування негативного впливу лікарських засобів на репродуктивне здоров’я та розвиток людини і для запобігання йому. Для оцінки впливу на репродуктивну функцію та розвиток людини має бути доступна інформація, яка дає змогу оцінити потенційний вплив лікарського засобу та, якщо потрібно, його метаболітів на всіх стадіях репродукції та розвитку.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва щодо виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування:

«ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals», EMEA/CHMP/ICH/544278/1998, February 2020 («Керівництво ICH S5 (R3) з репродуктивної токсикології: виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування», EMEA/CHMP/ICH /544278/1998, лютий 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], Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [2], Порядку проведення

доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [3], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типовому положенню про комісії з питань етики [4], Настанові з належної лабораторної практики [5], Настанові з належної клінічної практики [6], Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про кодекс Співтовариства відносно лікарських засобів, призначених для споживання людьми [7].

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

До цієї настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [8]; додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Позначки та скорочення», «Терміни та визначення понять», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [8] та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [9]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

основні положення викладено у розділі «Виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування»; при цьому кожний структурний елемент у цій настанові відповідає такому у керівництві: «ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals», EMEA/CHMP/ICH /544278/1998, February 2020 («Керівництво ICH S5 (R3) з репродуктивної токсикології: виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування», EMEA/CHMP/ICH /544278/1998, лютий 2020);

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

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

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

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

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

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації для виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідного керівництва ЕМА, 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 виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування. Положення цієї настанови відображають гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, що базується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

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

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

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування

MEDICINAL PRODUCTS

Detection of reproductive toxicity drugs for medical use

Чинна від _____

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає стратегії виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування.

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

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

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України «Про лікарські засоби».

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

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

Настанова СТ-НМОЗУ42-6.0:2008. – 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.

«ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals», EMEA/CHMP/ICH /544278/1998, February 2020 («Керівництво ICH S5 (R3) з репродуктивної токсикології: виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування», EMEA/CHMP/ICH /544278/1998, лютий 2020).

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

AUC	– Area Under the Curve (<i>площа під кривою</i>)
C _{max}	– Maximum plasma concentration (<i>максимальна концентрація в плазмі</i>)
C _{min}	– Minimum plasma concentration (<i>мінімальна концентрація в плазмі</i>)
DART	– Developmental and Reproductive Toxicity (<i>токсичність для розвитку (онтогенетична токсичність) та репродуктивна токсичність</i>)
DRF	– Dose Range Finding (<i>визначення діапазону доз</i>)
EFD	– Embryo-Fetal Development (<i>ембріо-фетальний розвиток</i>)
ePPND	– Enhanced Pre- and Postnatal Developmental (<i>розширене дослідження пре- і постнатального розвитку</i>)
FEED	– Fertility and Early Embryonic Developmental (<i>фертильність та ранній ембріональний розвиток</i>)
GD	– Gestation Day (<i>день гестації (вагітності)</i>)
GI	– Gastrointestinal (<i>шлунково-кишковий тракт</i>)
GLP	– Good Laboratory Practices (<i>Належна лабораторна практика</i>)
ICH	– International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (<i>Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для людини</i>)
IV	– Intravenous (<i>внутрішньовенно</i>)
LOAEL	– Lowest Observed Adverse Effect Level (<i>найнижчий рівень несприятливого ефекту, що спостерігається</i>)
MOA	– Mechanism of Action (<i>механізм дії</i>)
MEFL	– Malformation or Embryo-Fetal Lethality (<i>аномалія розвитку або ембріо-фетальна летальність</i>)

- MFD – Maximum Feasible Dose (*максимальна можлива доза*)
- MRHD – Maximum Recommended Human Dose (*максимальна рекомендована доза для людини*)
- NHP – Non-Human Primate (*нелюдиноподібні примати*)
- NOAEL – No Observed Adverse Effect Level (*рівень, за якого не спостерігається несприятливий ефект*)
- PD – Pharmacodynamic (*фармакодинаміка*)
- pEFD – Preliminary Embryo-Fetal Development (*ранній ембріо-фетальний розвиток*)
- PK – Pharmacokinetic (*фармакокінетика (ФК)*)
- PND – Postnatal Day (*постнатальний день*)
- PPND – Pre- and Postnatal Developmental (*пре- і постнатальний розвиток*)
- SDLT – Severely Debilitating or Life-Threatening (*тяжкий виснажливий або загрозливий для життя*)
- TK – Toxicokinetic (*токсикокінетика*)
- WOCBP – Women of Child Bearing Potentia (*жінки з дітородним потенціалом*)

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Застереження: визначення у цьому словнику є специфічними для їх використання в рамках цієї настанови.

Альтернативний(і) аналіз(и) (*Alternative assay(s)*)

In vitro, *ex vivo* або *in vivo* аналіз(и) не на ссавцях, призначений(і) для прогнозування аномалій розвитку (онтогенезу) або ембріо-фетальної летальності; див. MEFL.

Сфера застосування (*Applicability domain*)

Застосовується для визначення фізико-хімічних властивостей речовин, які можуть бути надійно перевірені в аналізі, та біологічних механізмів дії, охоплених аналізом.

Кваліфікація аналізу (для регуляторного використання) (*Assay qualification (for regulatory use)*)

Підтвердження прогнозованості альтернативного(их) аналізу(ів) для визначення MEFL, що спостерігається *in vivo*.

Складові інгредієнти (*Constitutive ingredients*)

Хімічні або біологічні речовини, що використовуються як допоміжні речовини, розріджувачі або ад'юванти у вакцині, включаючи будь-який розріджувач, що використовується як допоміжний засіб для введення лікарського засобу та постачається окремо.

Токсичність для розвитку (онтогенетична токсичність) (*Developmental toxicity*)

Будь-який небажаний вплив, спричинений до досягнення зрілості. Включає впливи, що виникають або проявляються від зачаття до постнатального життя.

GD 0

День, коли виявлено позитивні докази спарювання (наприклад, сперма виявляється у вагінальному мазку / вагінальній пробці у гризунів або спостерігається спарювання у кролів).

Аномалія розвитку (*Malformation*)

Постійне структурне відхилення, яке, як правило, неприйнятне або дуже шкідливе для нормального розвитку або виживання.

Дослідження попередньої EFD (pEFD)-токсичності (*Preliminary EFD (pEFD) toxicity study*)

Дослідження токсичності для ембріо-фетального розвитку (онтогенезу), яке включає вплив (експозицію) протягом періоду органогенезу, передбачає адекватні рівні доз, використання мінімум 6 вагітних тварин на групу та включає оцінку виживання плода, маси тіла плода, а також зовнішні зміни та зміни м'яких тканин (див. ІСН МЗ)

Сурогатна молекула (*Surrogate molecule*)

Молекула, що проявляє подібну фармакологічну активність у досліджуваному виді тварин, подібну до тієї, яку проявляє лікарський засіб у людей.

Вакцина (*Vaccine*)

В рамках цієї настанови цей термін позначає профілактичні або терапевтичні вакцини проти інфекційних захворювань. Вакцина (включаючи поняття вакцинний продукт) визначається як повна формуляція та включає антиген(и) (або імуноген(и)) та будь-які добавки, такі як ад'юванти, допоміжні речовини або консерванти. Вакцина призначена для стимуляції імунної системи та формування імунної відповіді на вакцинний(і) антиген(и). Первинним фармакологічним ефектом вакцини є профілактика та/або лікування інфекції чи інфекційного захворювання.

Варіація (*Variation*)

Структурні зміни, які не впливають на життєздатність, розвиток або функцію (наприклад затримка окостеніння) та можуть бути оборотними і зустрічаються в нормальній популяції, яка досліджується.

ВИЯВЛЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1. ВСТУП ТА ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

Мета цієї настанови – рекомендувати міжнародні стандарти та сприяти гармонізації оцінки доклінічних досліджень токсичності для розвитку (онтогенетичної токсичності) та репродуктивної токсичності (DART), які необхідні для підтримки клінічних випробувань лікарських засобів за участю людини та їх подальшої реєстрації. В настанові описано можливі стратегії та дизайни досліджень, які доповнюють наявні дані щодо виявлення та оцінки ризиків та повідомлення про них. Також надаються загальні концепції та рекомендації, які слід врахувати під час інтерпретації даних дослідження.

В цій настанові надається перегляд керівництва ІСН «S5 Виявлення токсичності лікарських засобів щодо репродуктивної функції», яке вперше було опубліковано у 1993 році. Цей перегляд приводить керівництво у відповідність з іншими керівництвами ІСН, деталізує межі експозиції при виборі рівня доз, включає розділ про оцінку ризику та розширює сферу його застосування, включаючи вакцини та біологічні лікарські засоби. У ньому також надається оцінка альтернативних аналізів, потенційні сценарії застосування та пропонуються варіанти щодо відстрочення досліджень токсичного впливу на розвиток (онтогенез).

Для оцінки впливу лікарських засобів на репродуктивну функцію та розвиток людини (онтогенез), як правило, має бути доступна інформація, яка дає змогу оцінити потенційний вплив (експозицію) лікарського засобу, а у разі потреби – і його метаболітів (ІСН М3 [12], ІСН S6 [13]) на всі стадії репродукції та розвитку. Жодне керівництво не може надати достатньо інформації, щоб охопити всі можливі випадки, і тому вимагається гнучкість в стратегії досліджень.

1.1 Мета досліджень

Метою DART-досліджень є виявлення будь-якого впливу лікарського засобу на репродуктивну функцію ссавців, релевантного (відповідного) для оцінки ризику для людини. У належних випадках комплекс проведених досліджень повинен охоплювати спостереження протягом одного повного життєвого циклу (тобто від запліднення в одному поколінні до запліднення в наступному поколінні), що дасть змогу виявити негайні та приховані небажані ефекти.

Зазвичай оцінюють такі стадії розмноження (репродукції):

- A. Від спарювання до запліднення (репродуктивні функції дорослих самців та самиць, розвиток і дозрівання гамет, поведінка при спарюванні, запліднення).
- B. Від запліднення до імплантації (репродуктивні функції дорослих самиць, передімплантаційний розвиток, імплантація).
- C. Від імплантації до закриття твердого піднебіння (репродуктивні функції дорослих самиць, ембріональний розвиток, формування основних органів).
- D. Від закриття твердого піднебіння до завершення вагітності (репродуктивні функції дорослих самок, розвиток і ріст плода, розвиток і ріст органів).
- E. Від народження до відлучення від грудного вигодовування (пологи та лактація, адаптація новонародженого до позаутробного життя, розвиток і ріст до відлучення від грудного вигодовування).
- F. Від відлучення від грудного вигодовування до статевої зрілості (розвиток і ріст після відлучення від грудного вигодовування, адаптація до самостійного життя, початок статевого дозрівання та досягнення повної статевої функції, а також вплив на друге покоління).

Слід оцінити ризики на всіх стадіях, за винятком випадків, коли стадія не є релевантною для цільової популяції. Стадії, що розглядаються в окремих дослідженнях, залишаються на розсуд спонсора, хоча терміни проведення дослідження в рамках процесу фармацевтичної розробки залежать від досліджуваних популяцій та фази фармацевтичної розробки (див. ICH M3, ICH S6 та ICH S9 [14]).

2. СФЕРА ДІЇ

Ця настанова поширюється на всі лікарські засоби, включаючи біологічні лікарські засоби, вакцини (та їхні нові складові інгредієнти) проти інфекційних захворювань, а також на нові допоміжні речовини, що входять до кінцевого складу лікарського засобу. В рамках цієї настанови термін «лікарський» використовується для охоплення всіх вказаних варіантів лікування. Ця настанова не стосується клітинної терапії, генної терапії та продуктів тканинної інженерії. Методологічні принципи (наприклад дизайн дослідження, вибір дози та вибір видів тварин тощо), які викладені в цій настанові, застосовуються до всіх сполук, відносно яких є доцільним проведення досліджень репродуктивної токсичності та/або токсичного впливу на розвиток (онтогенез). Цю настанову слід розглядати разом з ICH M3, ICH S6 і ICH S9 щодо того, чи вимагаються і коли вимагаються доклінічні DART-дослідження.

3. ЗАГАЛЬНІ МІРКУВАННЯ ЩОДО ОЦІНКИ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ

Більшість лікарських засобів, що розробляються, повинні проходити оцінку на всіх вищезазначених стадіях репродуктивного циклу, хоча можуть бути деякі винятки, які слід обґрунтувати, як зазначено нижче. Для обґрунтування клінічної розробки ці стадії зазвичай вивчалися з використанням трьох видів *in vivo* досліджень: 1) дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку (FEED, стадії A і B), 2) дослідження ембріо-фетального розвитку на двох видах тварин (EFD, стадії C і D) і 3) дослідження пре- і постнатального розвитку (PPND, стадії C–F). Для кожної сполуки слід вказати стадії, які мають вивчатися, та визначити найбільш відповідні дослідження, що будуть проводитися. Основні фактори, які слід враховувати при розробці загальної інтегрованої стратегії досліджень для оцінки впливу на репродуктивну функцію і розвиток (онтогенез), включають:

- цільову популяцію пацієнтів та умови застосування (особливо щодо репродуктивного потенціалу і тяжкості захворювання);
- склад лікарського засобу та спосіб(и) введення, призначений(і) для людини;
- релевантні дані щодо токсичності (які також можуть включати дані *in vitro*, *ex vivo* досліджень та досліджень не на ссавцях, а також залежності «структура-активність»), фармакодинаміки, фармакокінетики та фармакологічної подібності з іншими лікарськими засобами;
- аспекти загальної біології фармацевтичної мішені або відомі ролі мішені у репродуктивній функції або розвитку.

Ці концепції більш детально розглядаються в настанові.

У разі якщо це не применшує загальну оцінку ризику, експериментальна стратегія повинна мінімізувати використання тварин. Підходи до досягнення цієї мети можуть включати проведення досліджень, які поєднують типові дизайни досліджень (див. розділ 7), а також відповідним чином кваліфіковані альтернативні аналізи для оцінки ризику (див. додаток Б). Оскільки багато програм клінічної розробки припиняються до фази 3, використання тварин також може бути зменшено за рахунок вибору відповідного часу проведення досліджень для обґрунтування поточної клінічної розробки (наприклад, дані впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток для обґрунтування залучення жінок репродуктивного віку) відповідно до ICH M3.

DART-дослідження, як правило, слід проводити відповідно до вимог Належної лабораторної практики (GLP), оскільки вони сприятимуть оцінці ризику. Однак якщо релевантний DART-ризик виявлено в дослідженні, проведення якого не відповідало вимогам GLP, повторення дослідження для підтвердження результату(ів) (*finding(s)*) за умов GLP не є обов'язковим. Релевантний ризик – це ризик, що виникає під час запланованого клінічного впливу (експозиції) або наближений до нього у часі і має характер, який цілком ймовірно можна перенести на людину (див. розділ 9). Визнано, що відповідність вимогам GLP не вимагається для деяких типів досліджень або аспектів деяких досліджень із залученням

спеціальних тест-систем або методів. Водночас слід застосовувати наукові стандарти високої якості з доступними записами збору даних. У звіті про дослідження слід визначити сфери невідповідності, а їхній вплив на результати дослідження/ інтерпретацію даних слід розглядати відносно загальної оцінки безпеки.

3.1 Цільова популяція пацієнтів / терапевтичні показання

На обсяг DART-досліджень можуть впливати цільова популяція пацієнтів або терапевтичне показання. Дослідження, в яких оцінюються усі стадії розвитку та репродуктивна функція, не вимагаються, якщо захворювання свідчить, що DART матиме мінімальний вплив на ризик, пов'язаний із застосуванням лікарського засобу, в цільовій популяції. Наприклад, дослідження, які охоплюють усі стадії, необов'язково є слухними винятково для популяції жінок у постменопаузі, для педіатричної популяції або статево незрілої препубертатної популяції, або для популяції пацієнтів в умовах госпіталізації, де вагітність може бути виключена.

3.2 Міркування щодо фармакології

Перед розробкою стратегії дослідження необхідно визначити, чи відомо, що передбачувані фармакологічні ефекти лікарського засобу є несумісними з фертильністю, нормальним EFD або оцінкою певних кінцевих точок (наприклад, загальний анестетик та оцінка шлюбної поведінки). Таке визначення може ґрунтуватися на даних щодо інших лікарських засобів з подібною фармакологією, відомих ефектах цільового впливу або на знаннях про вплив на людей із супутніми генетичними захворюваннями. Наприклад, буде виправданим модифікувати дизайн PPND-дослідження для лікарського засобу, розробленого для запобігання передчасним пологам. Якщо передбачувані фармакологічні ефекти несумісні з кінцевими точками дослідження, дослідження певної репродуктивної кінцевої точки не вимагається за наявності обґрунтування.

3.3 Міркування щодо токсичності

Дослідження токсичності повторних доз на статевозрілих тваринах можуть надати важливу інформацію щодо токсичності для репродуктивних органів, що може вплинути на дизайн DART-дослідження. Завжди слід враховувати існуючі токсикологічні дані щодо сполуки, беручи до уваги рівні доз, токсикокінетичний профіль та тривалість дозування. Наприклад, стандартний дизайн дослідження фертильності можна коригувати, щоб змінити тривалість дозування або початок спільного утримання тварин, для сполуки, яка впливає на тканину яєчка.

3.4 Міркування щодо визначення строків

Загальні вказівки щодо визначення строків проведення досліджень, в яких оцінюються кінцеві точки репродуктивної функції та розвитку (онтогенезу), надаються в ICH M3, ICH S6 та ICH S9. Строки проведення конкретних DART-оцінок повинні враховувати потребу в цих даних для обґрунтування безпечного застосування лікарського засобу у клінічних випробуваннях або цільовій популяції пацієнтів. Отже, може бути доцільним передбачити зміну строків оцінки певних репродуктивних стадій. Додаткові варіанти описано в розділах 4.2.2 та 4.2.3.

3.5 Токсикокінетика (ТК)

Дані щодо впливу (експозиції) можна отримати в дослідженнях репродуктивної токсичності (визначення діапазону доз (DRF)) або основних дослідженнях) або дослідженнях токсичності повторних доз. Однак, враховуючи можливість суттєвих змін ТК параметрів, викликаних вагітністю, рекомендується визначити, чи впливає вагітність на експозицію. Якщо вибір дози ґрунтується на співвідношенні експозицій (див. розділ 6.1.3), вимагаються ТК дані, отримані на вагітних самицях, згідно з вимогами GLP. День (дні) відбору проб має бути обґрунтований.

У разі необхідності визначення концентрації лікарського засобу у ембріона або плода може полегшити інтерпретацію суперечливих або неоднозначних доказів онтогенетичної загрози. Для визначення фактичного впливу (експозиції) ця інформація може бути зібрана в окремому дослідженні. Проте пряме порівняння потенційних рівнів з такими в ембріонах людини не є доцільним.

Докази лактаційної екскреції, якщо вимагається, можна отримати шляхом відбору проб молока або шляхом демонстрації впливу (експозиції) у потомства в період перед відлученням від грудного вигодовування.

Загальні концепції щодо збору ТК даних розглядаються в ICH S3A [15].

4. ДИЗАЙН ТА ОЦІНКА *IN VIVO* ДОСЛІДЖЕНЬ НА ССАВЦЯХ

Стратегія оцінки потенційного репродуктивного та онтогенетичного ризику, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу, зазвичай включає одне або кілька *in vivo* досліджень. Ключовим фактором є те, що у сукупності вони не залишають прогалин між стадіями і дають змогу оцінити всі стадії репродуктивного процесу, хоча на деяких видах тварин (наприклад, нелюдиноподібний примат (NHP)) неможливо оцінити всі стадії. Для більшості лікарських засобів зазвичай буде виправданим дизайн з 3-ма дослідженнями, хоча різні комбінації цих дизайнів досліджень можуть використовуватися для розгляду певних особливостей лікарського засобу і зменшення використання тварин. Детальні дані FEED-, EFD- та PPND-досліджень та їх комбінацій можна знайти в додатку А. Стадії, що розглядаються в окремих дослідженнях, залишаються на розсуд спонсора. При визначенні, який(і) дизайн(и) дослідження слід використовувати, необхідно розглянути всі наявні фармакологічні, токсикокінетичні та токсикологічні дані щодо лікарського засобу.

4.1 Стратегія розгляду питань фертильності та раннього ембріонального розвитку (FEED)

Мета FEED-дослідження полягає в тому, щоб визначити наявність небажаних

ефектів лікування самців та/або самиць, яке розпочато до спарювання і триває під час спарювання та імплантації. Це включає оцінку стадій А і В репродуктивного процесу. Для планування дослідження фертильності часто можна використовувати результати досліджень токсичності повторних доз тривалістю щонайменше два тижні без подальшого проведення досліджень пошуку діапазону доз, хоча дослідження такої короткої тривалості можуть бути недостатніми для виявлення всіх небажаних ефектів.

Фаза спарювання очікується у більшості випадків, коли FEED-дослідження необхідне для обґрунтування впливу (експозиції) у цільовій популяції. Такі дослідження зазвичай проводяться на гризунах. Якщо не очікується небажаних впливів на фертильність, то обидві статі можна лікувати та утримувати разом в одному дослідженні. Якщо у дослідженні виявлено вплив на фертильність, тоді слід визначити уражену стать. На відміну від цього, якщо небажані ефекти очікуються на основі механізму дії або результатів досліджень введення повторних доз, кожна стать, що проходить лікування, може утримуватися разом з нелікованими тваринами протилежної статі. Цього можна досягти з використанням окремих груп лікування в рамках одного дослідження або шляхом проведення двох окремих FEED-досліджень. Оборотність негативного впливу на фертильність та ранній ембріональний розвиток може мати значний вплив на оцінку ризику.

Дизайн FEED-дослідження на самицях гризунів (див. додаток А) дає змогу виявити вплив на естральний цикл, тубальний транспорт (tubal transport), імплантацію та розвиток ембріона на доімплантаційних стадіях. Коли оцінюються естральний/менструальний цикли, важливо отримати вихідні дані про цикл (мінімум за 2 або 3 цикли), щоб розрізнити ефекти, пов'язані з лікуванням, та варіабельність між/у тварин. Моніторинг астральної циклічності слід продовжувати до часу підтвердження спарювання.

Дизайн FEED-дослідження на самцях гризунів, що включає 2–4 тижні лікування до спільного утримання, дає змогу виявити вплив на сперматогенез та епідидимальний транспорт (epididymal transport). Якщо дані досліджень використання повторних доз свідчать про токсичність для яєчок, може бути

доцільним продовжити тривалість лікування перед спільним утриманням до 10 тижнів; це дасть змогу оцінити вплив на повний сперматогенний цикл, а також епідидимальний транспорт (epididymal transport). FEED-дослідження додатково дає змогу виявити функціональні ефекти (наприклад, вплив на лібідо, епідидимальне дозрівання сперми, еякуляцію), які не можна виявити у гістологічному дослідженні репродуктивних органів самців.

Якщо є підстави для занепокоєння, що ґрунтуються на механізмі дії або даних попередніх досліджень, для подальшої характеристики потенційного впливу на фертильність у дослідженнях токсичності повторних доз та/або фертильності можуть бути включені додаткові оцінки (наприклад, збір сперми для підрахунку та оцінки морфології/рухливості, вимірювання рівня гормонів або моніторинг естрального/менструального циклу).

4.1.1 Міркування щодо біологічних лікарських засобів

Якщо біологічний лікарський засіб є фармакологічно активним у гризунів або кролів, рекомендується FEED-дослідження на одному з цих видів тварин. Оцінка спарювання, як правило, неможлива на таких негризунах, як собаки та нелюдиноподібні примати (NHP). Наприклад, якщо NHP є єдиним фармакологічно релевантним видом (як для багатьох моноклональних антитіл, див. ICH S6), заміною оцінкам фертильності можуть слугувати гістопатологічні дослідження репродуктивних тканин з досліджень токсичності повторних доз тривалістю щонайменше три місяці. Такий підхід повинен включати вичерпне гістопатологічне дослідження репродуктивних органів як самців, так і самиць (примітка 1). Якщо біологічний лікарський засіб не спрямований на лікування поширеного раку, у разі якого FEED-дослідження не вимагаються, всі тварини на початку дослідження повинні бути статевозрілими для проведення адекватної оцінки репродуктивних тканин. Ці дані дадуть змогу отримати інформацію про структуру репродуктивних тканин, оскільки неможливо провести функціональну оцінку фертильності, а передбачити вплив на фертильність та ранній

ембріональний розвиток не завжди можна лише на основі виключно результатів гістопатологічних оцінок.

4.2 Стратегії розгляду питань ембріо-фетального розвитку (EFD)

Метою EFD-досліджень є виявлення небажаного впливу на вагітних самиць та розвиток ембріона і плода після лікування (стадія С) вагітної самиці під час органогенезу. EFD-дослідження включають оцінку внутрішньоутробного розвитку та виживання плода (стадії С–D).

Для більшості низькомолекулярних сполук вплив на EFD зазвичай оцінюють на двох видах тварин (тобто гризунах та негризунах (як правило, на кролях)). Принаймні один з досліджуваних видів тварин повинен демонструвати необхідну фармакодинамічну відповідь. Якщо лікарський засіб не є фармакодинамічно активним у будь-якого рутинного виду тварин (розділ 5.1), тоді можна розглянути нерутинні види тварин (розділ 5.2), генетично модифікованих тварин або використання видоспецифічної сурогатної молекули (розділ 5.3) (наприклад, у випадку олігонуклеотидів) за умови наявності достатньої характеристики моделі, щоб гарантувати фармакологічну релевантність. Генетично модифіковані тварини та сурогатні молекули є, як правило, найбільш корисними для виявлення небезпеки, однак мають обмеження при використанні для оцінки ризику. Навіть якщо немає релевантних моделей (наприклад, фармакологічна мішень існує лише у людей, як у нормі, так і при захворюванні), EFD-дослідження слід проводити на двох видах тварин для виявлення небажаних позацільових ефектів або вторинної фармакології.

Для оцінки ризику можуть бути достатніми однозначно позитивні результати щодо індукування аномалій розвитку або ембріо-фетальної летальності (MEFL) у одного виду тварин під час впливу (експозиції), подібного до прогнозованого клінічного впливу (експозиції) при застосуванні максимальної рекомендованої дози для людини (MRHD).

За деяких обставин замість визначальних (definitive) EFD-досліджень можна використовувати інші підходи (див. додаток Б). Альтернативою може бути

достатня інформація для повідомлення про ризик без проведення EFD-досліджень. Для повідомлення про ризик може бути достатньою ознака, що передбачає небажаний вплив передбачуваного фармакологічного механізму на EFD (наприклад, механізм дії (MOA), фенотипічні дані генетично модифікованих тварин).

4.2.1 Міркування щодо біологічних лікарських засобів

Вплив біологічних лікарських засобів на EFD зазвичай слід оцінювати на двох видах тварин (гризуни і негризуни), якщо обидва є фармакологічно релевантними. Однак гризуни часто є фармакологічно нерелевантними, і в цьому випадку можна провести EFD-оцінку на одному фармакологічно релевантному виді тварин – негризунах. У разі коли НР є єдиним релевантним видом, замість EFD-дослідження можна провести розширене дослідження пре- і постнатального розвитку (ePPND). Біологічні лікарські засоби, які призначені для лікування поширеного раку, зазвичай потребують оцінки лише на одному фармакологічно релевантному виді тварин (ICH S9).

Якщо не можна визначити жодного релевантного виду тварин, оскільки біологічний лікарський засіб не взаємодіє з ортологічною мішенню будь-якого виду тварин, що має відношення до дослідження на репродуктивну токсичність, можна розглянути використання сурогатних молекул або трансгенних моделей, як описано в ICH S6. Розрахунок меж (margins) безпеки щодо впливу (експозиції) у людей з використанням сурогатних молекул недоцільний. Якщо немає релевантних видів тварин, генетично модифікованих тварин або сурогатів, *in vivo* дослідження на репродуктивну токсичність не мають сенсу. У такому разі слід обґрунтувати підхід, що використовується для оцінки ризику, або обґрунтувати причину відмови від проведення досліджень.

4.2.2 Альтернативні підходи до оцінки EFD-ризиків

4.2.2.1 Використання альтернативних аналізів

Розроблено низку альтернативних аналізів *in vitro*, *ex vivo* та *in vivo* на нессавцях (альтернативні аналізи) для виявлення потенційних небезпек для ембріо-фетального розвитку. Вони використовувалися як скринінг під час розробки лікарських засобів для виявлення небажаного впливу на EFD і сприяли розумінню механізму токсичності, що може бути корисним для переведення доклінічних даних у ризик для людини (особливо щодо мішеней, специфічних для людини). Заохочується подальше використання альтернативних аналізів з цією метою.

Якщо альтернативні аналізи належним чином кваліфіковані, вони можуть відстрочувати чи замінювати (за певних обставин) традиційні дослідження *in vivo*. Це надає додаткову перевагу в потенційному зменшенні використання тварин. У додатку Б наводяться концепції, які слід враховувати при кваліфікації цих аналізів, і приклади, коли використання таких аналізів може бути доцільним. Підходи, які включають альтернативні аналізи, повинні забезпечувати рівень довіри для гарантування безпеки людини, щонайменше еквівалентний тому, що забезпечується поточними прикладами досліджень, описаними вище. З огляду на напрям наукової розробки на момент написання цього документа очікується, що з регуляторною метою будуть використовуватися декілька альтернативних аналізів в рамках багаторівневого або комплексного підходу. Ці стратегії дослідження будуть кваліфіковані в межах певного контексту використання, який визначається хімічною сферою застосування аналізу, а також характеристикою біологічних механізмів, які включає аналіз.

4.2.3. Потенційні підходи до відстрочення визначального (definitive) *in vivo* дослідження в рамках стратегії інтегрованого дослідження

Розробка відповідної стратегії дослідження ґрунтується на підході накопиченої вагомості доказів. ІСН МЗ дозволяє використовувати попередні дані впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (pEFD) на двох видах тварин для обґрунтування обмеженого включення жінок з дітородним потенціалом (WOCBP) (до 150 WOCBP до 3 місяців) перед проведенням визначальних (definitives) EFD-

досліджень. На основі цих міркувань ця настанова розширює ICH M3 за рахунок двох додаткових варіантів для обґрунтування включення WOCBP до фази 3 клінічних випробувань:

- 1) Кваліфіковані альтернативні аналізи, які передбачають результат на одному виді тварин (див. додаток Б), можна поєднати з рEFD другого виду тварин, щоб забезпечити обмежене включення WOCBP (до 150 WOCBP до 3 місяців). Альтернативний аналіз та другий вид тварин, як правило, має охоплювати як гризунів, так і негризунів.
- 2) Додаткові кінцеві точки, включені принаймні в одне GLP рEFD-дослідження (з цілеспрямованим збільшенням розміру групи оцінюваного приплоду із включенням оцінки скелета), що проводиться на фармакологічно релевантному виді тварин, якщо такі наявні, поєднане з рEFD на другому виді тварин, дозволяють всім регіонам включити необмежену кількість WOCBP у клінічні випробування протягом фази 2.

4.3. Стратегія оцінки впливу на пре- і постнатальний розвиток (PPND)

Метою PPND-дослідження є виявлення небажаного ефекту після впливу (експозиції) на вагітну самицю від імплантації до відлучення потомства від грудного вигодовування, щоб оцінити вплив на вагітну або годуючу самицю та розвиток (онтогенез) потомства. Оскільки прояви ефектів, індукованих у цей період, можуть бути відстрочені, розвиток (онтогенез) потомства контролюється аж до статевої зрілості (тобто стадії C–F). Для оцінки PPND зазвичай використовуються гризуни; однак можуть використовуватися інші види тварин, якщо буде потреба (див. додаток А).

У більшості випадків попереднє (для пошуку діапазону доз) PPND-дослідження не вимагається, оскільки відповідна інформація, як правило, доступна з досліджень, проведених раніше. Проте для вибору рівнів доз або інформування про дизайн дослідження та/або для отримання даних про вплив (експозицію) у дитинчат можна використовувати попереднє PPND-дослідження з евтаназією

дитинчат до або під час відлучення від грудного вигодовування.

Якщо розглядається модифікований дизайн PPND/ePPND-дослідження для обґрунтування педіатричної розробки, див. ICH S11 [16].

4.3.1 Міркування щодо біологічних лікарських засобів

Для лікарських засобів, які можуть досліджуватися лише на NHP, ePPND-дослідження може дати обмежену оцінку постнатальних ефектів, але загалом неможливо проводити спостереження за потомством до настання зрілості (див. додаток А і ICH S6).

5. ВИБІР ТЕСТ-СИСТЕМИ

5.1 Рутинні досліджувані види тварин

Для виявлення DART слід використовувати ссавців. Використання того ж самого виду і породи, що і у вже завершених дослідженнях токсичності, може усунути необхідність використання додаткових тварин або проведення додаткових досліджень для характеристики фармакокінетики та метаболізму та/або визначення діапазону доз. Вид тварин, який використовується, має бути добре охарактеризованим та релевантним для виявлення впливу на кінцеві точки в певному дослідженні (наприклад, щодо здоров'я, фертильності, плодючості, вихідних рівнів аномалій розвитку та ембріо-фетальної летальності тощо).

5.1.1 Вибір видів тварин для DART-досліджень

Щури, як правило, підходять для DART-досліджень і є найбільш часто використовуваним видом гризунів з причин практичності, загальних знань з фармакології щодо цього виду, вичерпних токсикологічних даних, які зазвичай доступні для інтерпретації доклінічних спостережень, і великої кількості історичних довідкових даних. Миші також часто використовуються як вид гризунів з тих же багатьох причин.

Лише для оцінки EFD зазвичай використовують інший вид ссавців/негризунів, хоча є винятки (наприклад, вакцини та біологічні лікарські засоби, див. розділи 5.1.2 та 5.2 відповідно). Кролі є корисними для виявлення тератогенів людини, які не були виявлені на гризунах, і зазвичай використовуються як вид негризунів на основі вичерпних історичних довідкових даних, достатньої наявності тварин і практичності.

5.1.2 Вибір видів тварин для профілактичних та терапевтичних вакцин

Види тварин, відібрані для дослідження вакцин (з ад'ювантами або без них), мають продемонструвати імунну відповідь на вакцину. Тип проведеного дослідження впливу токсичності на розвиток (онтогенез) та вибір тваринної моделі повинні бути обґрунтовані на основі імунної відповіді, що спостерігається, та можливості введення відповідної дози. У дослідженнях впливу токсичності вакцин на розвиток (онтогенез), як правило, використовуються кролі, щури або миші. Незважаючи на те, що між видами можуть існувати кількісні та якісні відмінності у відповідях (наприклад, у відношенні гуморальних та клітинних кінцевих точок), проведення досліджень впливу токсичності на розвиток (онтогенез) зазвичай достатньо на одному виді тварин. Хоча ступінь і час перенесення материнських антитіл через плаценту відрізняються у різних видів тварин, дослідження впливу токсичності на розвиток (онтогенез) на кролях, щурах або мишах все ще може надати важливу інформацію щодо потенційної ембріо-фетальної токсичності компонентів/складу вакцини та безпеки застосування лікарського засобу під час вагітності. ННР мають використовуватися тільки тоді, коли жоден інший відповідний вид тварин не демонструє імунну відповідь.

Якщо немає відповідної тваринної моделі (включаючи ННР), дослідження EFD-токсичності на кролях, щурах або мишах все ще можуть надати важливу інформацію щодо потенційної ембріо-фетальної токсичності компонентів/складу вакцини та безпеки застосування лікарського засобу під час вагітності.

5.2. Нерутинні досліджувані види тварин

Для оцінки впливу лікарських засобів на різних репродуктивних стадіях можна використовувати інші види тварин, крім щурів, мишей або кролів. Розглядаючи можливість використання інших видів тварин, слід враховувати їхні переваги та недоліки (узагальнено в таблиці А.1 додатка А) щодо лікарського засобу, який досліджується, дизайну дослідження та вибраних кінцевих точок, а також можливості екстраполяції результатів на людину.

NHP слід розглядати як нерутинний досліджуваний вид. Найчастіше вони використовуються для оцінки впливу на ембріо-фетальний розвиток та ранній постнатальний розвиток біологічних лікарських засобів, які є фармакологічно активними тільки у приматів, як описано в ICH S6. Однак є додаткові фактори, що обмежують корисність досліджень на NHP для визначення деяких кінцевих точок для оцінки DART-ризиків (див. додаток А та ICH S6).

5.3. Використання моделей захворювання, генетично модифікованих моделей та сурогатних молекул

Тваринні моделі захворювання, генетично модифіковані моделі та сурогатні молекули можуть бути цінними для дослідження запланованого фармакологічного впливу на розвиток (онтогенез) та репродуктивну функцію. Дослідження на моделях захворювання можуть бути корисними в тих випадках, якщо дані, отримані від здорових тварин, можуть вводити в оману або з іншої причини не відповідати захворюванню у клінічних умовах. Модель має бути фармакологічно релевантною та відповідною для оцінюваних кінцевих точок розвитку (онтогенезу) та репродуктивної функції. Слід охарактеризувати патофізіологію перебігу захворювання на моделі. Деякі відмінності від патофізіології людини не виключають можливості її використання, якщо малоімовірно, що це буде сприяти неправильній інтерпретації даних. Варіабельність між тваринами має бути охарактеризованою та відповідати контексту дослідження. Якщо історична контрольна інформація обмежена, мають бути доступними або мають бути

отримані під час дослідження референтні дані щодо кінцевих точок дослідження, що допоможе в інтерпретації даних.

Генетично модифіковані моделі можуть бути використані для отримання інформації про цільовий вплив лікарського засобу на DART-параметри шляхом постійних або умовних змін активності мішені. Такі моделі можуть інформувати про те, чи тісно пов'язана біологія мішені з небажаним впливом на репродуктивну функцію та розвиток (онтогенез) у рутинних досліджуваних видів тварин.

Якщо лікарський засіб не проявляє належної активності щодо мішені у рутинного виду тварин, для оцінки потенційного небажаного впливу на репродуктивну функцію та розвиток (онтогенез) можуть використовуватися сурогатні молекули.

6. ВИБІР РІВНЯ ДОЗИ, СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ТА РЕЖИМУ ДОЗУВАННЯ

Вибір рівнів доз, режиму дозування та способів введення є важливим аспектом дизайну дослідження та повинен ґрунтуватися на всій доступній інформації (наприклад на фармакології, токсичності повторних доз, фармакокінетиці та дослідженнях пошуку діапазону доз). Вказівки щодо принципів вибору доз для низькомолекулярних сполук та біологічних лікарських засобів наведено в ICH M3 і ICH S6 відповідно. Якщо немає достатньо інформації щодо переносимості для тест-системи, необхідно провести дослідження визначення діапазону доз.

6.1. Вибір дози

Існує ряд кінцевих точок для вибору доз, які можна використовувати в DART-дослідженнях. Усі кінцеві точки, розглянуті в цьому розділі, вважаються однаково відповідними з точки зору дизайну дослідження. Висока доза у визначальних дослідженнях повинна бути такою, яка, як передбачається, відповідатиме одній або кільком концепціям, викладеним у розділах 6.1.1–6.1.5

нижче. Під час вибору доз слід враховувати спостереження, зроблені в попередніх дослідженнях (наприклад у дослідженнях повторних доз, ТК, DRF тощо). Можливі випадки, коли буде достатньо менше трьох рівнів доз, щоб отримати необхідну інформацію для оцінки ризику.

У кожному конкретному випадку можна проводити обґрунтування вибору високої дози з використанням кінцевих точок, відмінних від тих, які розглядаються нижче.

6.1.1. Кінцева точка на основі токсичності

Ця кінцева точка базується на індукуванні мінімального рівня токсичності у батьківських тварин при високій дозі. Фактори, які обмежують високу дозу, що були визначені у попередньо проведених дослідженнях, можуть включати, зокрема:

- зміни (альтерації) маси тіла (прибавка або абсолютна величина; зменшення або збільшення). Для вибору доз не підходять незначні транзиторні зміни в прибавці маси тіла або в масі тіла. Для оцінки впливу зміни маси необхідно розглянути всю тривалість дозування в дослідженні;
- підсилені фармакологічні ефекти (наприклад надмірна седація або гіпоглікемія);
- токсикологічні реакції (наприклад судоми, надмірна ембріо-фетальна летальність, ускладнення клінічної патології). Токсичність для певного органа-мішені, яка може вплинути на кінцеві точки дослідження в межах запланованого DART-дослідження.

6.1.2. Кінцева точка «насичення системного впливу (експозиції)»

Вибір високої дози може бути доцільним на основі насичення системного впливу (експозиції), який вимірюється системною доступністю речовин, пов'язаних з лікарським засобом. Збільшення введеної дози має невелике

значення, якщо це не призводить до підвищення концентрації вихідної речовини або метаболітів у плазмі крові.

6.1.3. Кінцева точка на основі межі (margin) впливу (експозиції)

Може бути доцільним вибирати дози на основі передбачуваних меж впливу (експозиції) відносно впливу (експозиції) при MRHD. У разі низькомолекулярних сполук виправданою кінцевою точкою для вибору високої дози може бути системний вплив (експозиція), який представлений великим діапазоном значень AUC або C_{\max} людини при MRHD. Як правило, максимальними дозами для DART-досліджень вважаються дози, які забезпечують вплив (експозицію) у вагітних тварин, що перевищує більше ніж у 25 разів вплив (експозицію) при MRHD (Примітка 2). Межа (margin) 25-кратного впливу (експозиції) має бути встановлена у відповідному GLP дослідженні пошуку діапазону доз/pEFD або визначальному дослідженні. Зазвичай така кратність повинна визначатися на основі рівнів (концентрацій) вихідного лікарського засобу; однак має бути передбачене забезпечення достатньої межі (margin) впливу (експозиції) основними метаболітами у людини (див. ICH M3 і ICH M3 Q&A). У випадку проліків може бути більш виправданим встановлення кратного впливу (експозиції) на підставі активного метаболіту, особливо якщо у досліджуваного виду тварин низьке відношення активного метаболіту до проліків порівняно з таким у людини. Слід обґрунтувати вибір сполуки, яка використовується для порівняння (вихідний лікарський засіб або метаболіт).

Для лікарських засобів, які продемонстрували фармакодинамічну активність на досліджуваному виді тварин тільки при експозиціях, які більш ніж у 25 разів перевищують таку, що прогнозується при MRHD, можуть бути потрібні більш високі дози для оцінки небажаних ефектів підсиленої фармакологічної дії. Водночас з великою імовірністю будуть спостерігатися нерелевантні позамішеневі ефекти.

Якщо як підґрунтя для вибору рівнів доз для EFD-досліджень

використовуються кінцеві точки на підставі впливу (експозиції), очікуються ТК-дані від вагітних тварин із дослідження, проведеного відповідно до вимог GLP. Вибір для використання загального впливу (експозиції) або впливу незв'язаної фракції лікарського засобу має бути обґрунтованим та узгоджуватися з усією програмою доклінічної розробки, як описано в ICH S3A.

6.1.3.1. Підхід на основі впливу (експозиції) для біологічних лікарських засобів

Відповідно до ICH S6 для вибору доз біологічних лікарських засобів можуть бути виправданими межі (margins) на основі впливу (експозиції). Як правило, доза повинна забезпечувати максимальний бажаний фармакологічний ефект на експериментальному виді тварин або забезпечувати вплив (експозицію), що приблизно у 10-разів перевищує максимальний вплив (експозицію), який досягається під час клінічного застосування, залежно від того, що більше. Щодо коригування дози з огляду на відмінності у афінності зв'язування мішені та інших релевантних факторів необхідно звертатися до ICH S6.

6.1.4. Кінцева точка максимальної можливої дози (MFD)

MFD може використовуватися для вибору високої дози, якщо фізико-хімічні властивості лікарського засобу (або формуляції), пов'язані зі способом/частотою введення, та анатомічні/фізіологічні характеристики досліджуваного виду тварин обмежують кількість лікарського засобу, який може бути введений. Відповідно до ICH M3 Q&A [12] використання MFD має максимізувати вплив (експозицію) на досліджуваний вид тварин, а не введену дозу. Необхідно зазначити, що зміни частоти введення дози можна розглядати як підвищення загального можливого добового впливу (експозиції) (див. розділ 6.3).

6.1.5. Кінцева точка граничної (limit) дози

Якщо не було досягнуто інших факторів вибору дози з використанням

нижчих дозових рівнів, як правило, можна використовувати граничну (limit) дозу 1 г/кг/добу (див. також ІСН МЗ щодо інших питань).

6.1.6. Вибір нижчих рівнів доз

Як правило, бажано встановити рівень, за якого не спостерігається несприятливого ефекту (NOAEL) для DART. При виборі нижчих рівнів доз слід враховувати експозицію, фармакологію та токсичність таким чином, щоб у разі потреби для результатів (findings) можна було встановити залежність доза–ефект. Зазвичай низька доза повинна забезпечувати низьку кратність (наприклад 1–5 разів) впливу (експозиції) у людини при MRHD. Рівні доз, які призводять до впливів (експозицій), що є субтерапевтичними для людини, мають бути обґрунтовані.

6.2. Спосіб введення

Загалом спосіб введення в доклінічному дослідженні повинен відповідати клінічному способу введення лікарського засобу. Однак, якщо неможливо досягти достатнього впливу (експозиції) під час використання клінічного способу введення або клінічний спосіб є неможливим, слід розглянути використання іншого способу введення. Якщо у людей оцінюються різні способи введення, один спосіб у досліджуваного виду тварин може бути достатнім, за умови досягнення достатнього системного впливу (експозиції) порівняно з такими при всіх клінічних способах введення та при достатньому охопленні метаболітів.

6.3. Режим дозування

Режими дозування, що використовуються в дослідженнях токсичності, визначають профіль впливу (експозиції), який може бути важливим для оцінки ризику. Хоча моделювання клінічної схеми дозування, як правило, достатнє, може бути виправданим більш або менш часте дозування. Наприклад, дозування двічі на день може бути потрібне для сполук, які швидко метаболізуються у

досліджуваного виду тварин, хоча слід враховувати прагматичні фактори (наприклад логістику дослідження, стрес для тварин), коли передбачається більш частий режим прийому лікарського засобу. Також може бути важливим змінювати режим дозування для того, щоб забезпечити відповідний вплив (експозицію) на всіх критичних стадіях репродукції та/або розвитку (онтогенезу), які оцінюються в цьому дослідженні.

6.4. Вибір дози та дизайни досліджень для вакцин

Ця настанова охоплює вакцини (з ад'ювантами чи без них), які використовуються як для профілактики, так і для лікування інфекційних захворювань. Хоча це не входить до сфери дії цієї настанови, викладені принципи можуть застосовуватися і до доклінічних досліджень вакцин за іншими показаннями (наприклад, рак).

Типи досліджень онтогенетичної та/або репродуктивної токсичності, які використовуються для профілактичних та терапевтичних вакцин, залежать від цільової популяції вакцин та релевантного репродуктивного ризику. Як правило, для вакцин, які розробляються для новонароджених, препубертатних дітей або геріатричних популяцій, DART-дослідження не вимагаються.

У разі досліджень репродуктивної токсичності вакцин зазвичай достатньо оцінити один рівень доз, здатний викликати імунну відповідь на тваринній моделі (розділ 5.1.2), з використанням клінічного способу введення. Такий єдиний дозовий рівень повинен бути максимальною дозою для людини без коригування за масою тіла (тобто 1 доза для людини = 1 доза для тварини). Якщо неможливо ввести експериментальній тварині максимальну дозу, заплановану для людини, через обмеження загального об'єму, який можна ввести, або через дозолімітуючу токсичність (локальну чи системну), можна використовувати дозу, яка перевищує дозу для людини в перерахунку на мг/кг. Для використання зменшеної дози слід надати обґрунтування, чому не можна використовувати повну дозу для людини на тваринній моделі.

Схема вакцинації повинна максимізувати титри материнських антитіл та/або імунну відповідь протягом ембріонального, фетального та раннього постнатального періодів. Строки та кількість доз будуть залежати від початку і тривалості імунної відповіді на певну вакцину. При розробці вакцин, які застосовуються під час вагітності, слід надати обґрунтування конкретного дизайну дослідження на основі її запланованого застосування (наприклад, захист матері під час вагітності або захист дитини в ранньому постнатальному періоді).

Щоденні режими дозування можуть призвести до надмірного впливу (експозиції) компонентів вакцини. Вагітним тваринам рекомендовано епізодичне дозування, а не щоденне введення дози. Крім того, епізодичне дозування краще відповідає запропонованому графіку клінічної імунізації для більшості профілактичних і терапевтичних вакцин. З огляду на короткий гестаційний період у рутинних видів тварин, як правило, рекомендується вводити першу(і) дозу(и) тваринам за кілька днів або тижнів до спарювання, щоб викликати пікову імунну відповідь під час критичних фаз вагітності (тобто в період органогенезу). Режим дозування може змінюватися відповідно до запланованої схеми вакцинації людини.

Принаймні одну дозу слід вводити під час раннього органогенезу, щоб оцінити потенційні прямі ембріо-токсичні ефекти компонентів вакцини та підтримувати високий рівень антитіл протягом решти гестаційного періоду. Якщо спостерігається ембріо-фетальна токсичність, вона може бути надалі оцінена з використанням підгруп тварин, які отримують дозу в певних часових точках.

У разі коли вакцина містить новий активний інгредієнт (включаючи нові ад'юванти), може бути доцільним розглянути додаткові стратегії досліджень, аналогічні стратегіям для невакцинних лікарських засобів.

7. МОЖЛИВІ КОМБІНОВАНІ ДИЗАЙНИ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ГРИЗУНАХ

Незважаючи на те, що для розробки більшості лікарських засобів використовувалися три окремі дизайни досліджень, а саме FEED (стадії А та В), EFD (стадії С–D) та PPND (стадії С–F), для зменшення використання тварин

можна проводити різні комбінації цих дизайнів досліджень. Основна перевага комбінованих дизайнів полягає у тому, що всі релевантні стадії репродуктивного процесу можна оцінити на меншій кількості тварини. Комбіновані дослідження також можуть краще імітувати тривалість впливу (експозиції) під час клінічного застосування, особливо щодо лікарських засобів з тривалим періодом напіввиведення. Поширеним комбінованим дизайном дослідження є комбіноване дослідження фертильності та EFD (стадії A–D) з окремим PPND-дослідженням (стадії C–F).

Дизайни та деталі для FEED-, EFD- і PPND-досліджень, а також їхніх комбінацій можна знайти в додатку А.

Якщо не очікується будь-якого впливу на чоловічу або жіночу фертильність або якщо є доцільним продовження періоду дозування через спостереження токсичності для репродуктивних органів у дослідженні токсичності повторних доз, можна розглянути комбінований дизайн досліджень повторних доз та фертильності. Після певного періоду дозування в рамках дослідження токсичності повторних доз самці можуть спарюватися зі статевозрілими самицями (які не отримували дозування або отримували дозу лікарського засобу щонайменше за два тижні до спарювання). Це комбіноване дослідження може зменшити кількість використовуваних тварин, але кількість спаровуваних пар на групу має становити щонайменше 16. Крім того, у разі лікування дозування для самиць можна продовжити до кінця органогенезу, що дасть змогу оцінити EFD-кінцеві точки (додаток А).

8. ЗВІТНІСТЬ ТА СТАТИСТИКА

8.1. Звітність

Індивідуальні значення слід представити в таблиці у чіткій стислій формі для обліку всіх тварин у дослідженні. Таблиці даних повинні надавати можливість відстежувати окремих тварин та їхні концептуси (продукти запліднення) (conceptuses) від початку дослідження до його завершення.

Морфологічні аномалії плода слід описувати з використанням узгодженої галузевої термінології. Всі результати для кожного приплоду слід чітко перерахувати за концептусом. Зведені переліки слід підготувати за типом аномалії. Слід чітко зазначити включення або виключення даних про невагітних тварин у зведених таблицях.

Інтерпретація даних дослідження ґрунтується насамперед на порівнянні з паралельною контрольною групою. Для сприяння інтерпретації даних можуть використовуватися історичні контрольні/референтні дані. Перевага надається нещодавнім історичним контрольним даним з лабораторії, що проводить дослідження. Бажано мати актуальні дані, як правило, за п'ятирічний період, що дасть змогу ідентифікувати генетичний дрейф.

8.2. Статистика

У визначальних (definitive) дослідженнях очікується статистична перевірка для оцінки значущості (significance) відмінностей між групами, що підлягали лікуванню, та контрольними групами. Багато наборів даних із DART-досліджень не відповідають нормальному розподілу, що зумовлює необхідність використання непараметричних статистичних методів. Узагальнююча статистика щодо даних кесаревого розтину, фетальних та постнатальних даних повинна розраховуватися з використанням приплоду як одиниці аналізу. Статистична значущість може не свідчити про позитивний сигнал, як і відсутність статистичної значущості не свідчить про відсутність ефекту. Визначення біологічної ймовірності на основі всіх доступних фармакологічних та токсикологічних даних часто є корисним.

9. ПРИНЦИПИ ОЦІНКИ РИЗИКУ

Як описано в попередніх розділах цієї настанови, для висвітлення потенційних репродуктивних ризиків для людини як при застосуванні під час клінічних випробувань, так і після реєстрації необхідно використовувати всі доступні дані, зібрані щодо лікарського засобу, споріднених сполук, генетики

людини та знання ролі біології мішені в репродукції людини. Слід розглянути будь-які обмеження (наприклад, релевантність тест-системи, досягнутий вплив (експозиція)), невизначеності та прогалини в комплекті доступних доклінічних DART-даних та оцінити їхній вплив. Як правило, результати визначальних (definitive) досліджень *in vivo* на відповідному виді тварин з достатньою експозицією мають більшу вагу, ніж результати альтернативних аналізів або попередніх досліджень. Оцінка ризику є безперервним процесом протягом розробки лікарського засобу в міру отримання все більшої кількості інформації.

Не всі результати (findings) DART-досліджень є несприятливими. Якщо результат вважається несприятливим, слід врахувати кілька факторів під час визначення вагомості доказів для оцінки ризику. Фактори можуть включати межі впливу (експозиції), біологічну ймовірність, докази взаємозв'язку доза–відповідь, потенціал оборотності, потенціал ускладнюючої (confounding) батьківської (parental) токсичності та докази міжвидової конкордантності. У випадку рідкісних аномалій розвитку відсутність збільшення частоти при збільшенні дози не завжди знімає занепокоєння.

Важливою складовою оцінки ризику є порівняння впливу (експозиції) лікарських засобів при NOAEL у досліджуваних видів тварин з впливом (експозицією) при MRHD. Таке порівняння має базуватися на найбільш релевантному показнику (наприклад, AUC, C_{max} , C_{min} , доза скоригована щодо площі поверхні тіла). Загалом підвищене занепокоєння виникає тоді, коли NOAEL спостерігається під час впливів (експозицій), що у 10 разів менші, ніж експозиції у людини при MRHD; вище цього порога занепокоєння зменшується. Ефекти, поява яких обмежена при більше ніж 25-кратній експозиції у людини при MRHD, зазвичай викликають незначне занепокоєння під час клінічного застосування лікарського засобу. Найбільш релевантною межею (margin), як правило, є показник впливу (експозиції) у найбільш чутливого виду тварин, якщо інше не обґрунтовано належним чином. Біологічна ймовірність оцінюється шляхом порівняння фармакологічного механізму дії з відомою роллю мішені у репродукції або розвитку (онтогенезі).

Результат (finding), який можна інтерпретувати як наслідок фармакологічної дії, може свідчити про занепокоєння для людини. Така залежність ще більше підкріплюється доказами того, що результат (finding) є дозозалежним та таким, що характеризується підвищенням частоти виникнення або тяжкості. Відсутність біологічної ймовірності не виключає нецільової токсичності, особливо якщо вона характеризується залежністю доза–відповідь.

Розуміння потенційної можливості оборотності буде змінювати оцінку ризику. Вплив на фертильність самця та самиці, що є оборотним після припинення лікування, викликає менше занепокоєння. І навпаки, критичні необоротні кінцеві точки розвитку (онтогенезу), такі як смерть або аномалії розвитку, викликають підвищене занепокоєння. Інші форми онтогенетичної токсичності (наприклад, затримка росту, функціональний дефіцит) можуть або не можуть бути оборотними. Як правило, транзиторні ознаки (наприклад, скелетні варіації, такі як хвилясті ребра у гризунів) викликають менше занепокоєння, якщо вони виникають ізольовано. Аналогічно, менше занепокоєння викликають зміни, які вказують на затримку росту при наявності зниженої маси плода. Проте загальне збільшення частоти варіацій (якісно подібних чи ні) може свідчити про підвищене занепокоєння щодо дисморфогенезу за наявності неоднозначного збільшення аномалій розвитку.

При визначенні релевантності результатів слід враховувати роль батьківської токсичності. Ембріо-фетальна токсичність, що спостерігається в присутності материнської (maternal) токсичності, повинна бути уважно розглянута для визначення того, що результат (finding) є релевантним для людей. Такій оцінці може допомогти оцінка конкордантності між результатами (findings) для окремих приплодів і тяжкістю материнської токсичності у самиці. Не слід вважати, що онтогенетична токсичність вторинна стосовно материнської токсичності, якщо тільки така залежність не продемонстрована *de novo* або можна привести релевантні опубліковані дані.

Крім того, узгодженість репортованих результатів (findings) між дослідженнями або між видами тварин може посилити занепокоєння щодо

небажаного ефекту. Прикладом перехресної конкордантності досліджень є підвищена фетальна летальність, яка відзначається в EFD-дослідженні на гризунах, що узгоджується зі зменшенням чисельності живого приплоду у PPND-дослідженні. Спостережуване збільшення постімплантаційних втрат у щурів та кролів є прикладом перехресно-видової конкордантності. Більш глибоке знання механізму репродуктивних або онтогенетичних ефектів, виявлених у дослідженнях на тваринах, може допомогти пояснити відмінності у відповідях між видами та отримати інформацію про релевантність ефекту для людей (наприклад, кортикостероїд-індукована ущелина піднебіння у мишей).

Спеціальна оцінка ризику, що проводиться щодо грудного вигодовування, буде ґрунтуватися на ризиках, виявлених у приплоду в *in vivo* дослідженні (PPND або ePPND). Ці ризики можуть включати небажаний вплив на ріст та розвиток потомства (приплоду), які зумовлені екскрецією лікарського засобу в молоко. Дані системного впливу (експозиції) у дитинчат, отримані в дослідженні приплоду тварин, якщо є, також можна порівняти з передбачуваним лактаційним впливом (експозицією) у немовлят людини. Тоді як міжвидові відмінності у складі молока виключають чітку кількісну кореляцію рівня лікарського засобу у молоці тварин з рівнем лікарського засобу у жіночому молоці, наявність лікарського засобу в молоці тварин загалом свідчить про наявність лікарського засобу в жіночому молоці.

Зрештою, на загальну оцінку репродуктивного ризику для людини можуть впливати наявні дані щодо людини.

10. КІНЦЕВІ ПРИМІТКИ

Примітка 1: Зокрема, зразки яєчок та придатків яєчок повинні бути відібрані та оброблені за допомогою методів, які зберігають тканинну структуру сім'яного епітелію. Детальна якісна мікроскопічна оцінка з розумінням циклу сперматогенезу є чутливим засобом виявлення впливу на сперматогенез. Хоча зазвичай не вимагаються, в дизайн дослідження можуть бути включені додаткові

експериментальні кінцеві точки (наприклад, імуногістохімія, підрахунок сперматидів, резистентних до гомогенізації, проточна цитометрія, кількісний аналіз стадії) для подальшої характеристики будь-яких виявлених ефектів. У самиць слід проводити детальне якісне мікроскопічне дослідження яєчника (включаючи фолікули, жовте тіло, строму, інтерстицій і судинну мережу), матки та піхви з урахуванням репродуктивного циклу та наявності примордіальних та первинних фолікулів.

Примітка 2: Аналіз 22 відомих людських або імовірних людських тератогенів показав, якщо спостерігалася MEFL, то вплив (експозиція) на найнижчому рівні несприятливих ефектів, що спостерігаються (LOAEL) принаймні у одного виду тварин, був менший 6-кратного впливу (експозиції) при MRHD (Ендрюс та ін. [17]). Це свідчить про те, що використання більше ніж 25-кратного співвідношення впливів (експозицій) для вибору високої дози у дослідженнях EFD-токсичності було б достатнім для виявлення тератогенного ризику для всіх цих лікарських засобів. Аналіз також показав, що у випадку тератогенів людини, які були виявлені на тваринах, вплив (експозиція) при NOAEL принаймні у одного виду тварин був меншим 4-кратного впливу (експозиції) при MRHD.

Крім того, групою IQ DruSafe Leadership Group було проведено опитування щодо досліджень EFD-токсичності (Ендрюс та ін. [18]). Це опитування виявило 153 та 128 визначальних (definitive) EFD-досліджень на щурах та кролях відповідно, у яких було досягнуто ≥ 15 -кратне співвідношення впливів (експозицій) вихідного лікарського засобу між тваринами і людиною (з використанням експозиції у людини при запланованій терапевтичній дозі) за відсутності ускладнюючої (confounding) (тобто дозолімітуючої) материнської токсичності. Ці дані показують, що дозування лікарського засобу тваринам для досягнення ≥ 25 -кратного впливу (експозиції) у людини за відсутності материнської токсичності (яка б обмежувала високу дозу) лише зрідка дозволяє виявити MEFL.

У всіх цих випадках MEFL-результати (findings) не спостерігалися до 50-

кратного перевищення впливу (експозиції) і результати (findings) при таких високих експозиціях не вважаються релевантними для оцінки ризику для людини. За відсутності ускладнюючої (confounding) материнської токсичності вибір високої дози для EFD- і PPND-досліджень, що являє собою > 25-кратне співвідношення експозиції до експозиції загальної кількості вихідної сполуки у плазмі людини при запланованій максимальній терапевтичній дозі, вважається прагматичним і достатньо обґрунтованим для виявлення результатів (findings), релевантних для оцінки ризику для людини.

ДОДАТОК А (обов'язковий)

ДИЗАЙНИ *IN VIVO* ДОСЛІДЖЕНЬ

Таблиця А.1: Основні переваги та недоліки різних видів тварин у дослідженнях впливу токсичності на розвиток та репродуктивну функцію

Рутинні види		
Вид	Переваги	Недоліки
Щур	<ul style="list-style-type: none"> • Добре зрозуміла біологія • Широко використовується для дослідження фармакодинаміки і пошуку лікарських засобів • Надійна репродуктивна здатність з короткою гестацією • Великі розміри груп та приплодів • Доступні дані досліджень токсичності повторних доз • Підходить для всіх стадій дослідження • Широкий лабораторний досвід та доступність • Значні історичні дані 	<ul style="list-style-type: none"> • Відмінна від людини плацентажія (наприклад, строки, інвертований жовчний мішок) • Залежність від пролактину як основного гормону для встановлення та підтримки ранньої вагітності, що робить їх чутливими до деяких лікарських засобів (наприклад, агоністи дофаміну) • Висока чутливість до лікарських засобів, які порушують пологи (наприклад, нестероїдні протизапальні засоби на пізніх термінах вагітності) • Менш чутливі, ніж люди, до порушень фертильності • Обмежене застосування щодо чужорідних білків <ul style="list-style-type: none"> – Обмежена або відсутня фармакологічна активність – Потенційний вплив імуногенності
Кріль	<ul style="list-style-type: none"> • Подібні зі щурами переваги • Модель негризунів • Підходить для серійного забору зразків сперми та дослідження спарювання 	<ul style="list-style-type: none"> • Подібні зі щурами обмеження щодо чужорідних білків • Обмежені історичні дані щодо фертильності та до-/постнатальних досліджень

Продовження таблиці А.1

	<ul style="list-style-type: none"> • Плацентарне перенесення антитіл більш наближене до приматів, ніж гризунів, перевага для дослідження DART вакцин 	<ul style="list-style-type: none"> • Чутливі до порушень шлунково-кишкового тракту (наприклад, деякі антибіотики) • Схильність до спонтанного переривання вагітності • Важко проводити моніторинг загального фізичного стану за клінічними ознаками • Необхідно генерувати дані щодо PD, токсичності і ТК, які зазвичай не використовуються для токсикологічних програм (окрім вакцин)
Миша	<ul style="list-style-type: none"> • Подібні зі щурами переваги • Доступні або можуть бути створені генетично модифіковані моделі • Часто доступні сурогатні молекули • Використовується невелика кількість тестового матеріалу 	<ul style="list-style-type: none"> • Подібні зі щурами обмеження • Невеликий розмір плода та об'єми тканин • Стресочутливі • Можливе виникнення кластерів аномалій розвитку
Нерутинні види		
Вид	Переваги	Недоліки
Яванська макака (NHP)	<ul style="list-style-type: none"> • Загалом більш філогенетично і фізіологічно подібні до людини, ніж інші види тварин • Ймовірніше, ніж гризуни, демонструють фармакологію, подібну до такої у людини • Плацентажія подібна до людської • Доступні дані дослідження токсичності повторних доз • Перенесення антитіл через плаценту подібне до такого у людини 	<ul style="list-style-type: none"> • Невеликий розмір групи, тому низька статистична потужність і широка варіабельність між групами • Низька плодючість – Одиночне потомство • Високі показники втрати вагітності • Обмежена можливість розведення тварини • Тривалий менструальний цикл (30 днів) і гестація (165 днів)

Продовження таблиці А.1

		<ul style="list-style-type: none"> • Непрактичні для дослідження фертильності (спарювання) • Репродуктивна функція F1 непрактична для оцінювання через пізню статеву зрілість (3–6-річного віку) • Статеву зрілість не можна визначити за віком і масою тіла • Етичні міркування • Менше історичних контрольних даних і лабораторного досвіду/можливостей • Високоваріабельні історичні дані щодо віку, маси та вагітності на початку
Міні-свиня (Mini-pig)	<ul style="list-style-type: none"> • Альтернатива негризунам для досліджень загальної токсичності • Короткий період органогенезу (GD11-35) • Тварини з визначеними генетичними даними і без специфічних патогенів • Статева зрілість до 7 місяців • Більша чисельність приплоду порівняно з ННР • Підходить для серійного забору сперми та досліджень спарювання • Достатньо історичних довідкових даних щодо репродуктивних кінцевих точок 	<ul style="list-style-type: none"> • Обмежена кількість лабораторій, що мають досвід • Тривала вагітність (114 днів) • Використовується велика кількість тестового матеріалу • Мінімальне або відсутнє пренатальне перенесення антитіл

Кінець таблиці А.1

Види обмеженого використання (в основному використовуються з метою дослідження)		
Вид	Переваги	Недоліки
Хом'як	<ul style="list-style-type: none"> • Альтернативна модель гризунів, яка може бути фармакологічно релевантною 	<ul style="list-style-type: none"> • Високі постнатальні втрати через канібалізм • Обмежені історичні контрольні дані та лабораторний досвід • Обмежена наявність постнатальних поведінкових та функціональних тестів • Складний в/в спосіб введення • Агресивний • Чутливість до шлунково-кишкових розладів • Необхідно генерувати дані щодо PD, токсичності і ТК, які зазвичай не використовуються для токсикологічних програм • Ускладнений забір крові
Собака	<ul style="list-style-type: none"> • Зазвичай є дані токсичності повторних доз • Легко піддається забору сперми 	<ul style="list-style-type: none"> • Тривала гестація (63 дні) • Обмежені історичні контрольні дані та лабораторний досвід • Обмежена доступність постнатальних поведінкових та функціональних тестів • Використовується велика кількість тестового матеріалу

Інші види ссавців, не зазначені тут, також можна використовувати для оцінки впливу лікарських засобів на кінцеві DART-точки.

1.1. Міркування щодо дизайну *in vivo* дослідження

Як правило, в межах та між репродуктивними дослідженнями тварини повинні бути зіставні за віком, масою та здатністю до народження потомства. Найпростіший спосіб дотримання цих критеріїв – використовувати молодих статевозрілих тварин на момент початку дозування. Кількість тварин на групу, вказана в окремих дослідженнях, – це баланс на основі науково обґрунтованого багаторічного досвіду використання таких дизайнів дослідження та етичних міркувань щодо належного використання тварин. Може бути достатньо груп менших розмірів, щоб продемонструвати очікувані небажані впливи на репродуктивну функцію або онтогенез при клінічно релевантних експозиціях лікарського засобу.

Оцінка 16–20 приплодів гризунів та кролів забезпечує певну узгодженість між дослідженнями. Якщо приплодів менше 16, то результати досліджень стають суперечливими, а при кількості приплодів на групу більше 20–24 узгодженість і точність значно не покращуються. Ці цифри стосуються приплодів, доступних для оцінки. Якщо групи поділяються для проведення різних оцінок, кількість тварин на початку дослідження слід відповідно відкоригувати.

Запропоновані нижче дизайни досліджень можуть бути модифіковані, особливо щодо параметрів, строків та оцінок, і вони все ще відповідатимуть цілям дослідження. Для адаптації цих рамкових дизайнів для окремих лабораторій і цілей слід використовувати експертну оцінку.

1.1.1 Дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку (FEED)

Дослідження FEED призначене для оцінки дозрівання гамет, шлюбної поведінки, фертильності, передімплантаційного розвитку ембріона та імплантації. Для самиць це включає вплив на естральний цикл та трубний транспорт. Для самців воно включає виявлення функціональних ефектів (наприклад, дозрівання

сперматозоїдів в придатку яєчка), які неможливо виявити за допомогою гістологічного дослідження репродуктивних органів самців.

Зазвичай використовується комбіноване FEED-дослідження на самцях і самицях, у якому представникам обох статей вводять досліджувану речовину (див. таблицю А.2). Однак можливе проведення окремих досліджень тільки на самцях чи тільки на самицях за рахунок заміни в дизайнах досліджень відповідної кількості самиць або самців, які не отримували лікування.

Таблиця А.2: Дизайн дослідження FEED: гризуни, комбіноване дослідження самців (М) і самиць (F)

Параметр	
Розмір групи	Не менше 16 представників кожної статі
Кількість дозових груп	4 (включаючи 1 контрольну)
Період введення ^a	М: ≥ 2 тижнів до спільного утримання до принаймні підтвердження спарювання F: ≥ 2 тижнів до спільного утримання до імплантації (GD6)
Співвідношення спарювання	1 самець : 1 самиця
Період спарювання ^b	≥ 2 тижнів
Оцінка естрального циклу	Щодня, починаючи за 2 тижні до спільного утримання та до підтвердження спарювання
Клінічні спостереження/ смертність	Принаймні один раз на добу
Маса тіла	Перевіряють принаймні двічі на тиждень
Споживання їжі	Принаймні один раз на тиждень (за винятком періоду спарювання)
Розтин самців ^c	Збережіть яєчка та придатки яєчка для можливого гістологічного дослідження і проведіть оцінку у кожному окремому випадку Проведіть макроскопічне дослідження та збережіть органи з результатами (findings) для можливої гістологічної оцінки; зберігайте відповідні органи достатніх контролів для порівняння
Аналіз сперми ^d	Не обов'язково
Розтин самиць ^e	В індивідуальному порядку зберігають яєчники та матку для можливого гістологічного дослідження та оцінки

Кінець таблиці А.2

Проведіть макроскопічне дослідження та збережіть органи з результатами для можливої гістологічної оцінки; зберігайте відповідні органи достатніх контролів для порівняння

Плановий кесарів розтин

Кесарів розтин зазвичай проводиться в середині вагітності

Дані імплантації матки

Кількість жовтих тіл, кількість місць імплантації, живі та мертві ембріони

^a Для обґрунтування тривалості дозування, особливо для виявлення впливу на сперматогенез, слід використовувати наявні дані досліджень токсичності повторних доз і досліджень генотоксичності. Можна використовувати інтервал лікування до спарювання, що дорівнює 2 тижні для самиць і 2 тижні для самців, за умови відсутності ефектів, виявлених в дослідженнях токсичності повторних доз тривалістю щонайменше 2 тижні, які виключають це. Лікування самців слід продовжувати протягом усього періоду до підтвердження спарювання, хоча цінність може представляти припинення лікування після підтвердження фертильності самиць. Лікування самиць слід продовжувати принаймні до імплантації. Це дасть змогу оцінити функціональні впливи на фертильність, які неможливо виявити за допомогою гістопатологічного вивчення в дослідженнях токсичності повторних доз, і вплив на поведінку спарювання.

^b Більшість щурів або мишей спаровуються протягом перших 5 днів спільного утримання (тобто при першій наявній тічці (еструс)), але в деяких випадках самиці можуть бути псевдовагітними. Утримання самиці з самцем більше двох тижнів дасть змогу цим самицям відновити естральний цикл і завагітніти.

^c Може бути корисним відкласти евтаназію самців, поки не стане відомим результат спарювання. У разі впливу на фертильність самців можна спаровувати з самицями, що не проходили лікування, щоб встановити будь-який потенційний опосередкований ефект, пов'язаний із самцями. Більш повної оцінки токсичного впливу на репродуктивну систему самців можна

досягти, якщо дозування продовжувати після спарювання та відкласти евтаназію таким чином, щоб самці піддавалися впливу (експозиції) протягом усієї тривалості сперматогенного циклу (наприклад, 10 тижнів).

^d Іноді може бути корисним аналіз сперми (наприклад, кількість сперматозоїдів, рухливість та/або морфологія), якщо виникають питання щодо оцінки ризику.

^e Для оцінки впливу на фертильність та репродуктивну функцію достатнім, як правило, є переривання вагітності у самиць приблизно на 13–15 день вагітності (наприклад, щоб розрізнити живі імплантації від ділянок резорбції). Існує варіант переривання вагітності у самиць ближче до кінця вагітності.

1.1.2 Дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (онтогенез) (EFD)

Дослідження EFD-токсичності призначено для оцінки материнської токсичності порівняно з такою у невагітних самиць та оцінки потенційного впливу на виживання ембріона і плода, внутрішньоутробний ріст та морфологічний розвиток.

Нижче наведено запропоновані дизайни досліджень для гризунів, кролів та яванських макак.

1.1.2.1 Дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (онтогенез) (EFD) для пошуку діапазону доз

Для вибору відповідних рівнів доз або схем дозування для визначальних EFD-досліджень на гризунах чи кролях найчастіше використовуються дослідження пошуку діапазону доз на спарованих самицях. Для цієї мети може бути достатньо даних щодо переносимості і ТК з наявних досліджень токсичності повторних доз.

1.1.2.2 Попереднє дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (онтогенез) (pEFD)

Дослідження pEFD-токсичності (таблиця А.3) подібне за дизайном до визначального (definitive) дослідження EFD-токсичності. Типовий дизайн дослідження pEFD-токсичності включає дозування протягом періоду органогенезу, передбачає адекватні рівні доз, оцінює мінімум 6 вагітних самиць на групу та включає оцінку виживання плода, масу тіла плода, зовнішні аномалії плода та аномалії м'яких тканин (див. ІСН М3).

1.1.2.3 Визначальне (definitive) дослідження впливу токсичності на ембріо-фетальний розвиток (онтогенез) (EFD)

Самиці піддаються кесаревому розтину незадовго до закінчення терміну вагітності. Проводиться оцінка виживання плода, маси плода, зовнішніх аномалій плода, аномалій м'яких тканин та дослідження скелета (таблиця А.3). Строки, вказані у таблиці А.3, наведено для гризунів, кролів та яванських макак; для інших видів тварин слід використовувати відповідні строки.

Таблиця А.3: Дизайни досліджень EFD-токсичності на гризунах, кролях та ННР

	pEFD		EFD	
Параметр	Гризун/Кролик	Щур (Миша)	Кролик	ННР^a
Статус GLP	Не обов'язково ^c	Так	Так	Так
Мінімальна кількість вагітних самоць	6	16	16	16 ^b
Кількість дозових груп	4 (включаючи 1 контрольну)	4 (включаючи 1 контрольну)	4 (включаючи 1 контрольну)	Принаймні 2 (у тому числі 1 контрольна)
Період введення	Відповідно до виду	GD 6/7–17 (6/7–15)	GD 6/7–19	Приблизно GD 20 – до принаймні GD 50
Передсмертні кінцеві точки				
Клінічні спостереження/ смертність	Принаймні один раз на добу	Принаймні один раз на добу	Принаймні один раз на добу	Принаймні один раз на добу
Маса тіла	Принаймні двічі на тиждень	Принаймні двічі на тиждень ^c	Принаймні двічі на тиждень ^c	Принаймні один раз на тиждень
Споживання їжі	Принаймні один раз на тиждень	Принаймні один раз на тиждень	Принаймні один раз на тиждень	Довільно
Токсикокінетика	Не обов'язково ^c	Так	Так	Так
Посмертні кінцеві точки				
Кесарів розтин ^f	Відповідно до виду	GD 20/21 (17/18)	GD 28/29	GD 100
Макроскопічне дослідження	Так	Так	Так	Не обов'язково
Маса вагітної матки	Не обов'язково	Не обов'язково	Не обов'язково	Немає даних
Жовте тіло	Так	Так	Так	Немає даних
Місця імплантації	Так	Так	Так	Немає даних

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

Кінець таблиці А.3

Живі та мертві ембріони	Так	Так	Так	Так
Ранні та пізні резорбції	Так	Так	Так	Немає даних
Загальна оцінка плаценти	Так	Так	Так	Так
Маса плаценти	Не обов'язково	Не обов'язково	Не обов'язково	Не обов'язково
Маса тіла плода	Так	Так	Так	Так
Стать плода	Так	Так	Так	Так
Зовнішня оцінка плода ^g	Так	Так	Так	Так
Оцінка м'яких тканин плода ^g	Так	Так ^g	Так	Так
Оцінка скелета плода ^h	Не обов'язково ^c	Так ^g	Так	Так

- ^a Якщо використовується NHP, відмінний від яванської макаки, дизайн дослідження слід адаптувати.
- ^b Розміри груп у EFD-дослідженнях повинні забезпечувати достатню кількість плодів, щоб оцінити потенційні небажані впливи на морфологічний розвиток.
- ^c Якщо рEFD використовується для відстрочення визначального EFD-дослідження, тоді рEFD потрібно проводити відповідно до вимог GLP, слід збирати ТК-дані у вагітних тварин та провести оцінку скелета.
- ^d У разі гризунів та кролів самицям вводять досліджувану речовину з моменту імплантації до закриття твердого піднебіння (тобто стадія С репродуктивного процесу, див. розділ 1.1). Щодо NHP, то самицям вводять дозу досліджуваної речовини від підтвердження вагітності (приблизно GD 20) до принаймні дня 50 (кінець основного органогенезу).
- ^e Щоденне зважування вагітних самиць під час лікування може надати корисну інформацію.
- ^f У гризунів та кролів кесарів розтин слід проводити приблизно за добу до очікуваних пологів. Зберігайте органи з макроскопічними результатами (findings) для можливої гістологічної оцінки; зберігайте відповідні органи достатніх контролів для порівняння. Щодо NHP, то кесарів розтин слід проводити приблизно на GD 100.
- ^g Усі плоди слід обстежити щодо життєздатності та аномалій. Для проведення подальшої оцінки зв'язку між спостереженнями, зробленими за різними методиками, плоди слід ідентифікувати окремо.
- ^h Хоча бажано досліджувати всі плоди гризунів на наявність змін як м'яких тканин, так і скелета (якщо дозволяють методи), допустимо піддавати окремим перевіркам 50 % плодів з кожного приплоду.

1.1.3 Дослідження впливу токсичності на пре- і постнатальний розвиток (онтогенез) (PPND)

Дослідження PPND-токсичності призначено для оцінки підвищеної токсичності порівняно з такою у невагітних самиць, пре- і постнатальної життєздатності потомства, порушень росту та розвитку, а також функціональних дефіцитів у потомства, включаючи статеве дозрівання, репродуктивну здатність після настання зрілості, сенсорні функції, рухову активність, а також здатність до навчання та пам'ять.

Самицям дозволяється народжувати та вигодовувати свій приплід до відлучення, при цьому принаймні одного самця та одну самицю з приплоду відбирають для вигодовування до дорослого віку та спарювання для оцінки репродуктивної здатності (див. таблицю А.4).

Таблиця А.4: Дизайн дослідження PPND-токсичності: щури

Параметр

Розмір групи	не менше 16 приплідів
Кількість дозових груп	4 (включаючи 1 контрольну)
Період введення	Від імплантації (GD 6/7) до відлучення від грудного вигодовування (постнатальний день (PND) 20)

F0 Самиці

Клінічні спостереження/ смертність	Принаймні один раз на добу
Маса тіла	Принаймні двічі на тиждень
Споживання їжі	Принаймні один раз на тиждень до періоду лактації
Спостереження за пологами	GD 21 до завершення
Розтин	PND21 При розтині зберігайте тканини з макроскопічними результатами (findings) та відповідні контрольні тканини для можливої гістологічної оцінки, підрахуйте місця імплантацій в матці

F1 До відлучення

Клінічні спостереження/ смертність	Щодня від PND 0
---------------------------------------	-----------------

Кінець таблиці А.4

Виживання до і після відлучення	Щодня від PND 0
Маса тіла та стать	PND 0/1, а потім принаймні двічі на тиждень
Факультативно: стандартизація чисельності приплоду	≥ PND 4, до 4 або 5 дитинчат однієї статі
Фізичний розвиток ^a	Зміни в розвитку та онтогенезі рефлексів до відлучення (наприклад, відкриття очей, розгортання вушної раковини, вирівнювання поверхні, реакція на звук, вирівнювання в повітрі та реакція на світло)
F1 Після відлучення	
Відбір для аналізу після відлучення та розмір групи ^b	PND 21, принаймні 1 самець і 1 самиця/приплід, де можна досягти 16 тварин на групу/стать
Клінічні спостереження/ смертність	Щодня
Маса тіла	Щотижня
Факультативно: споживання їжі	Щотижня
Статеве дозрівання ^c	Самиці: вагінальний отвір Самці: відокремлення крайньої плоти
Інші функціональні тести ^d	Оцініть сенсорні функції, рухову активність та здатність до навчання і пам'ять
Репродуктивна здатність	Вік принаймні 10 тижнів, пари для спарювання (1M:1F) в межах однієї групи (не сібси (notsiblings))

^a Найкращим показником фізичного розвитку є маса тіла, однак лише одне вимірювання маси тіла не є прийнятною заміною оцінки інших параметрів розвитку.

^b Слід зберегти принаймні по одній тварині кожної статі на приплід для проведення поведінкових та інших функціональних тестів, а також для оцінки репродуктивної функції. Можуть виникнути обставини, коли можна буде залишити більше тварин на приплід для незалежної функціональної оцінки.

^c Слід реєструвати масу тіла в момент отримання тварин, щоб визначити, чи є будь-які відмінності від контрольної групи специфічними або пов'язаними із загальним ростом.

^d Здатність до навчання та пам'ять слід оцінювати у складних навчальних завданнях. Оцінку опорно-рухової активності і рефлекс страху (startlereflex) з передімпульсним пригніченням (якщо проводять) слід визначати протягом

достатнього періоду часу для демонстрації звикання.

1.1.3.1 Розширене дослідження впливу токсичності на пре- і постнатальний розвиток (онтогенез) (ePPND) на нелюдиноподібних приматах (NHP)

Дослідження ePPND-токсичності (таблиця А.5) – це дослідження на NHP, яке поєднує кінцеві точки досліджень EFD та PPND. У цьому дослідженні дозування проводиться протягом усього періоду вагітності (гестації) до пологів (наприклад, GD20 до пологів). Інформацію про час та додаткові параметри, які потрібно оцінити, див. у ICH S6.

Таблиця А.5: Дизайн дослідження впливу ePPND-токсичності: яванські макаки^а

Параметр

Розмір групи ^b	Приблизно 16 вагітних самиць
Кількість дозових груп	Принаймні 2 (включаючи 1 контрольну)
Період введення	З моменту підтвердження вагітності (приблизно GD 20) до пологів

F0 Самиці

Клінічні спостереження/ смертність	Принаймні один раз на добу
Маса тіла	Принаймні один раз на тиждень
Спостереження за пологами	Задokumentуйте день завершення
Плацента	Зберіть та збережіть, якщо можливо
Розтин та оцінка тканин	Тільки якщо вимагається
Оцінка впливу (експозиції)	ТК-профілі та/або системні рівні лікарського засобу слід виміряти, якщо це необхідно

F1

Клінічні спостереження/ смертність	Щодня від PND 0
Маса тіла	Щотижня
Морфометрія / Фізична та/або функціональна оцінка	Через регулярні проміжки часу, якщо це необхідно
Набір нейроповедінкових тестів	Принаймні 1 інтервал протягом перших 2 тижнів після пологів
Міцність зчеплення (grip strength)	PND 28

Кінець таблиці А.5

Взаємодія матері і дитини	Мінімально у ранньому постнатальному періоді до підтвердження годування; надалі у разі потреби
Оцінка впливу(експозиції)	Повинні вимірюватися системні рівні лікарського засобу у разі потреби
Зовнішня оцінка	Через регулярні проміжки часу
Оцінка скелета	Приблизно PND 28 або пізніше
Вісцеральна оцінка	При розтині
Розтин	Принаймні 1 місяць, залежить від мети оцінки Зберігайте тканини для можливої гістологічної оцінки

^a Якщо використовується NHP, відмінний від яванської макаки, дизайн дослідження слід адаптувати.

^b Розміри груп у ePPND-дослідженнях повинні включати достатню кількість дитинчат, щоб оцінити потенційні небажані впливи на перебіг вагітності, а також дисморфологію та постнатальний розвиток, надаючи можливість для фахової оцінки, якщо це вимагається (наприклад, імунної системи). В більшості ePPND-досліджень вагітних тварин набирають протягом кількох місяців.

1.1.4 Комбіновані дослідження

Для досягнення цілей програми розробки також існує можливість комбінувати різні типи досліджень. Це досягається шляхом включення в одне дослідження відповідних кінцевих точок, які вимірюються в окремих дослідженнях, коротко описаних вище. Нижче наведено концепції різних комбінованих досліджень.

1.1.4.1 FEED і EFD-дослідження

Мета комбінованого FEED/EFD-дослідження полягає у вивченні токсичних ефектів, що виникають внаслідок лікування починаючи з періоду до спарювання (самці/самиці), протягом спарювання, імплантації та до кінця органогенезу. Це

включає оцінку стадій А–D репродуктивного процесу (див. розділ 1.1). Цей дизайн дослідження найчастіше використовується щодо гризунів, хоча його можна використовувати і з негризунами.

Можна використовувати комбіноване на самцях/самицях FEED/EFD-дослідження, але можливий окремий варіант лише з самицями, якщо фертильність самців оцінюється в окремому дослідженні, наприклад у дослідженні введення повторних доз відповідної тривалості. Тоді самці, які не отримували дозування, в дослідженні будуть використовуватися лише для спарювання. Щодо певного дизайну дослідження і параметрів спостереження див. розділи 1.1.1 та 1.1.2 цього додатка.

1.1.4.2 Дослідження фертильності самців і токсичності повторних доз

Фертильність самців також можна оцінити під час дослідження токсичності повторних доз на гризунах. У такому комбінованому дослідженні самці, які отримували дозу протягом певної кількості тижнів, спаровуються з самицями, які не отримували дозування. Після спільного утримання самці продовжують отримувати дозу до запланованого припинення дослідження токсичності повторних доз. Самицям, які не отримували дозування, проводять кесарів розтин приблизно через два тижні після підтвердження ознак спарювання. Зібрані кінцеві точки дослідження ідентичні тим, що зазначені в розділі 1.1.1 цього додатка. Для адекватної оцінки ефектів в дослідження слід включити принаймні 16 самців на групу. Фертильність самиць та інші FEED-кінцеві точки слід оцінити в окремому дослідженні.

ДОДАТОК Б (обов'язковий)

АЛЬТЕРНАТИВНІ АНАЛІЗИ

В обмежених випадках для визначення небезпеки та оцінки ризику можуть використовуватися дані, отримані у кваліфікованих альтернативних аналізах (див. розділ «Терміни та визначення понять»), проведених окремо або разом з одним або кількома дослідженнями *in vivo*.

Потенційні варіанти використання можуть включати такі умови:

- наявність ознак небажаного впливу на EFD (наприклад, механізм дії, що впливає на основні шляхи в біології розвитку (онтогенезу), фенотипічні дані, отримані від генетично модифікованих тварин, класові ефекти) (див. розділ 1.2.2 та рисунок Б.1 цього додатка);
- токсичність для тварин перешкоджає досягненню системних впливів (експозицій), що відповідають експозиціям у людини при застосуванні лікарського засобу;
- як підтримка для оцінки ваги доказів, коли є сумнівні результати (findings) у дослідженнях на тваринах;
- як часткова підтримка клінічних випробувань, що включають до 150 WOCBP, тривалістю до 3 місяців (див. розділ 4.2.3 настанови);
- лікарські засоби, що розробляються для деяких серйозних виснажливих або загрозливих для життя захворювань або захворювань, що починаються на пізньому етапі життя (див. розділи 1.2.3, 1.2.4 і рисунок Б.2 цього додатка).

Якщо альтернативні аналізи використовуються для оцінки ризику, включення цих аналізів у інтегровану стратегію досліджень слід обґрунтувати. Аналіз(и), що використовується для оцінки ризику, необхідно провести відповідно до вимог GLP і кваліфікувати в контексті застосування (тобто сфера застосування та регуляторні умови, за яких результати аналізу є надійними). Стратегії, що включають альтернативні аналізи, мають також оцінювати ефекти метаболітів лікарських засобів, якщо це необхідно (ICH M3). В цьому додатку не

рекомендуються конкретні аналізи; натомість включено базові наукові принципи, щоб допомогти в кваліфікації аналізу для регуляторного використання. Не очікується, що альтернативні аналізи, які використовуються для дослідження механізму дії або не призначені для заміни *in vivo* отриманих EFD-кінцевих точок, будуть кваліфіковані таким ретельним чином.

1.1 Кваліфікація альтернативних аналізів для прогнозування MEFL

Щоб результати дослідження мали цінність, методи дослідження мають бути виправданими. Відповідно, виміряні кінцеві точки мають бути науково обґрунтованими щодо цілей та передбачень аналізу. Взаємозв'язки між передбаченнями аналізу, кінцевою(ми) точкою(ми), що оцінюється(ються), та сферою застосування, мають обґрунтовуватися емпірично. Щоб кваліфікувати¹ альтернативний аналіз або комбінацію аналізів для використання в оцінці ризику з регуляторною метою, слід надати вичерпний опис методології та результатів (findings), включаючи таке:

- Ретельний опис та обґрунтування прогностичної моделі, включно з тим, які види тварин (наприклад, щур, кріль та/або людина) та кінцеву(і) точку(и) вона передбачає. Доступні на сьогодні альтернативні аналізи *in vitro*, які використовуються для оцінки потенційних ризиків для розвитку (онтогенезу), призначені для виявлення MEFL.
- Оцінка біологічної вірогідності моделі, включно з описом механізмів ембріо-фетального розвитку (наприклад, міграція клітин, диференціація, васкулогенез, нейруляція, гастрюляція) та подальших небажаних впливів на розвиток (онтогенез), які вивчаються за допомогою моделі. Крім того, слід розглянути будь-які обмеження кожного окремого аналізу. Опис має включати обговорення та підтвердні дані, які демонструють, що тривалість та терміни впливу (експозиції) обґрунтовують прогнозування MEFL *in vivo*.

¹ Кваліфіковані альтернативні аналізи в контексті цієї настанови не підлягали формальній валідації, оскільки вони можуть застосовуватися лише за певних конкретних обставин.

- Оцінка точності та здатності альтернативного аналізу виявляти MEFL. Ефективність аналізу порівнюють з даними, отриманими в дослідженнях *in vivo* сполук, які індукують MEFL за відсутності ускладнюючої (confounding) материнської токсичності. Якщо сполука не є лікарським засобом, що продається на ринку, то слід надати дані *in vivo*.
- Обговорення, в якому визначається, чи є ефект в аналізі негативним або позитивним.
- Визначення та обґрунтування межі для молекулярних та метаболічних маркерів, що прогнозують MEFL.
- Детальні дані алгоритму, який використовується для визначення позитивних та негативних результатів *in vivo*. Прогностична модель повинна корелювати з концентраціями, які досліджуються в альтернативному аналізі(ах) з впливом (експозицією) *in vivo*, бажано у вагітних тварин, що призводить до небажаного результату у передбачуваного виду тварин.
- Перелік сполук у кожному з підготовчих наборів (дані, які використовуються для виявлення потенційно передбачуваних зв'язків) і тестових наборів (дані, які використовуються для оцінки сили та наявності передбачуваного зв'язку) для кваліфікації аналізу та підстави для відбору цих сполук.
- Джерела (зокрема спеціальна література, звіти досліджень, регуляторні огляди) всіх даних *in vivo*-експозиції та MEFL, які використовуються для сполук у наборі кваліфікаційних даних, якщо вони не отримані зі Списку референтних сполук (розділ 1.3 додатка Б).
- Дані, які демонструють ефективність методу дослідження, що охоплюють відповідний спектр біологічних та хімічних питань, і які є обґрунтованими для передбачуваного застосування альтернативного аналізу (контекст застосування).
- Дані, що демонструють чутливість, специфічність, позитивні та негативні прогностичні значення та відтворюваність аналізу або групи аналізів для передбачення результатів розвитку (онтогенезу) *in vivo*. Ефективність

підготовчого та тестового наборів можна оцінити окремо та/або разом за умови, якщо вибраний підхід обґрунтований.

- У разі коли проводиться більше одного аналізу, окремо описуються результати кожного аналізу на додаток до інтегрованої оцінки, що використовується для прогностичної моделі. Чіткий опис того, як результати окремих аналізів інтегруються в остаточне передбачення.
- Історичні дані щодо розробки та застосування аналізу (наприклад, життєздатність, кількість та види аномалій розвитку), включно з позитивним контролем.

Спонсор повинен вказати, до яких органів охорони здоров'я (якщо такі є) раніше подавалися дані на кваліфікацію аналізу. Слід зазначити, що прийняття аналізу одним регуляторним органом не зобов'язує інші органи охорони здоров'я прийняти аналіз. Зрештою, заохочується оцінка тератогенів людини, які не виявлено *in vivo* на щурах та/або кролях, оскільки деякі альтернативні аналізи можуть передбачити MEFL, які не можна виявити за допомогою досліджень *in vivo*.

1.2 Приклади стратегій EFD-досліджень з використанням альтернативних аналізів

У цьому розділі надано ілюстративні приклади інтегрованих стратегій досліджень, до яких входять альтернативні аналізи для дослідження небажаних впливів на EFD.

1.2.1 Потенційний підхід до відстрочення *in vivo* досліджень як частини інтегрованої стратегії дослідження

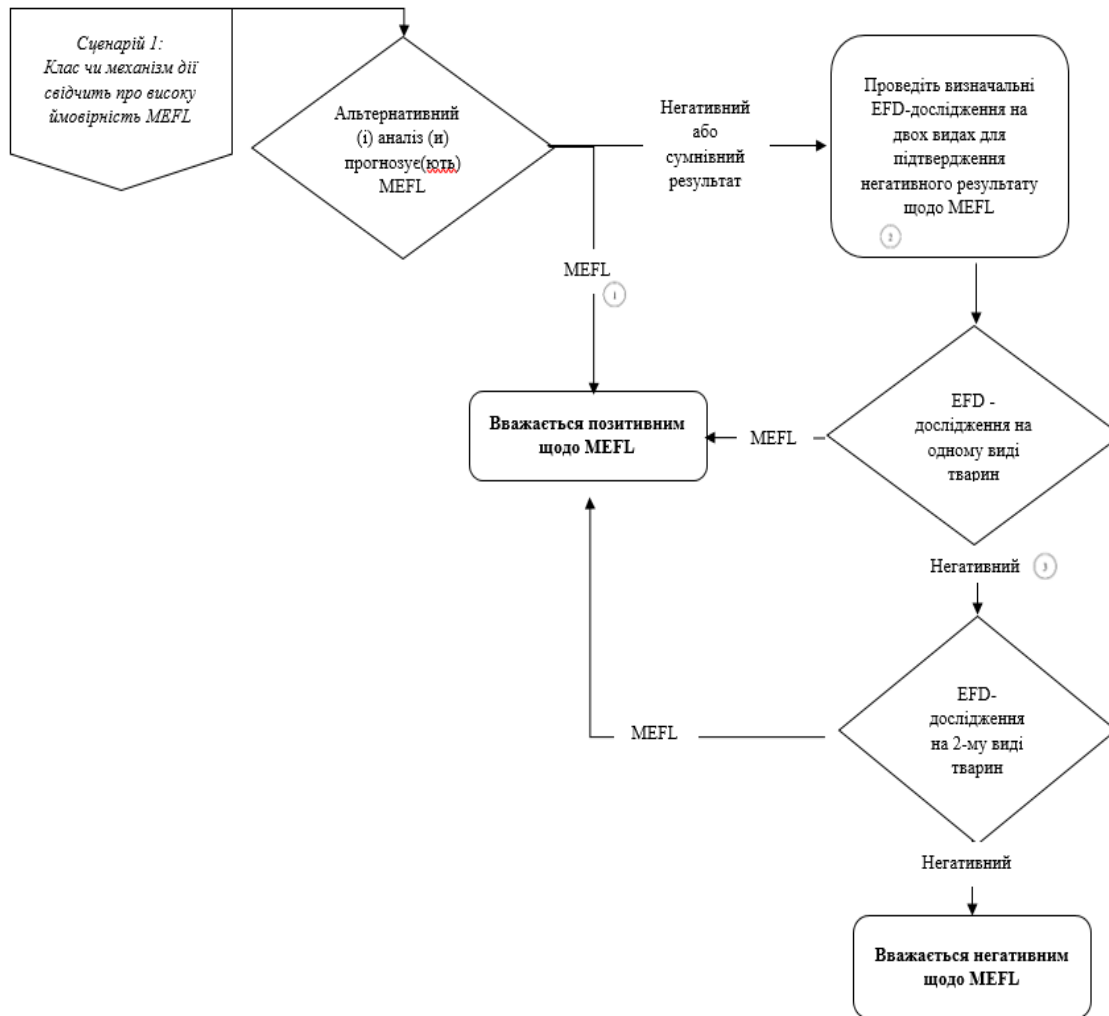
Див. розділ 4.2.3 настанови.

1.2.2 Лікарські засоби, які, ймовірно, є ембріо-фетальними токсикантами

Щодо лікарських засобів, які, як очікується, будуть негативно впливати на ембріо-фетальний розвиток з огляду на механізм дії, фармакологічний клас або цільову біологію, може бути доцільним підтвердити цю активність у кваліфікованому(их) альтернативному(их) аналізі(ах) (див. рисунок Б.1 цього додатка).

Якщо кваліфікований альтернативний аналіз чітко прогнозує MEFL при клінічно значимих екстрапольованих експозиціях, цього може бути достатньо, щоб визначити сполуку як таку, що несе EFD-ризик, і подальше тестування, як правило, не буде вимагатися. Якщо альтернативний аналіз не передбачає MEFL, це має бути підтверджено у визначальних *in vivo* EFD-дослідженнях на двох видах. Послідовне проведення досліджень, як показано в додатку Б на рисунку Б.1, дасть змогу зменшити використання тварин, оскільки другий аналіз *in vivo* не буде вимагатися, якщо перший позитивний. За цим сценарієм, оскільки очікується, що лікарський засіб буде негативно впливати на ембріо-фетальний розвиток, немає сенсу використовувати *in vivo* EFD-дослідження, щоб спростувати позитивну відповідь альтернативного аналізу.

Рисунок Б.1: Використання альтернативних аналізів для лікарських засобів, які, ймовірно, є EFD-токсикантами



- 1) Якщо при клінічно релевантних екстрапольованих впливах (експозиціях) спостерігається однозначний MEFL-сигнал, ніяка додаткова оцінка не вимагається.
- 2) Як альтернативу можна використовувати рEFD-дослідження; однак негативні результати мають бути підтверджені визначальним дослідженням на релевантних видах тварин.
- 3) Послідовне проведення *in vivo* EFD-досліджень, як продемонстровано, може дати змогу зменшити використання тварин, оскільки, якщо перше дослідження позитивне, другий аналіз *in vivo* не вимагається.

1.2.3 Лікарські засоби, призначені для лікування тяжких виснажливих або загрозливих для життя захворювань

При розгляді співвідношення ризику/користі застосування лікарських засобів, призначених для лікування тяжких виснажливих або загрозливих для життя станів (у порівнянні з менш тяжкими хронічними захворюваннями), коли ймовірність вагітності є низькою, використання кваліфікованого(их) альтернативного(их) аналізу(ів) можна вважати належним компонентом оцінки EFD-ризiku (див. додаток Б, рисунок Б.2).

Якщо кваліфікований альтернативний аналіз чітко прогнозує MEFL на першому виді тварин (наприклад, щури) при клінічно релевантних екстрапольованих впливах (експозиціях), це можна вважати в кожному окремому випадку достатньою характеристикою EFD-ризiku. Однак, якщо результати є неоднозначними або вважаються хибнопозитивними, необхідно провести визначальні (definitive) дослідження *in vivo* на одному або двох видах тварин, щоб допомогти оцінити ризик для людини. Якщо у двох визначальних дослідженнях *in vivo* при відповідних межах експозиції жодного EFD-сигналу не спостерігається, результати альтернативного аналізу можуть викликати мінімальне занепокоєння щодо ризику для людини. Однак для альтернативних аналізів, які були кваліфіковані для передбачення MEFL у людини (тобто передбачаються не тільки MEFL тварин), слід надати додаткові дані (наприклад механістичні чи генетичні), щоб підтвердити висновок, що результати альтернативного аналізу являють собою хибнопозитивний результат (finding). Якщо одне або обидва дослідження *in vivo* є позитивними щодо EFD-токсичності, сполука вважається позитивною щодо EFD-ризiku. Послідовне проведення досліджень, як показано на рисунку Б.2 додатка Б, може дати змогу скоротити використання тварин, оскільки другий аналіз *in vivo* не буде вимагатися, якщо перший позитивний.

Якщо альтернативний аналіз щодо першого виду тварин передбачає негативний результат (тобто відсутність MEFL), слід провести визначальне (definitive) *in vivo* EFD-дослідження на другому виді для підтвердження оцінки.

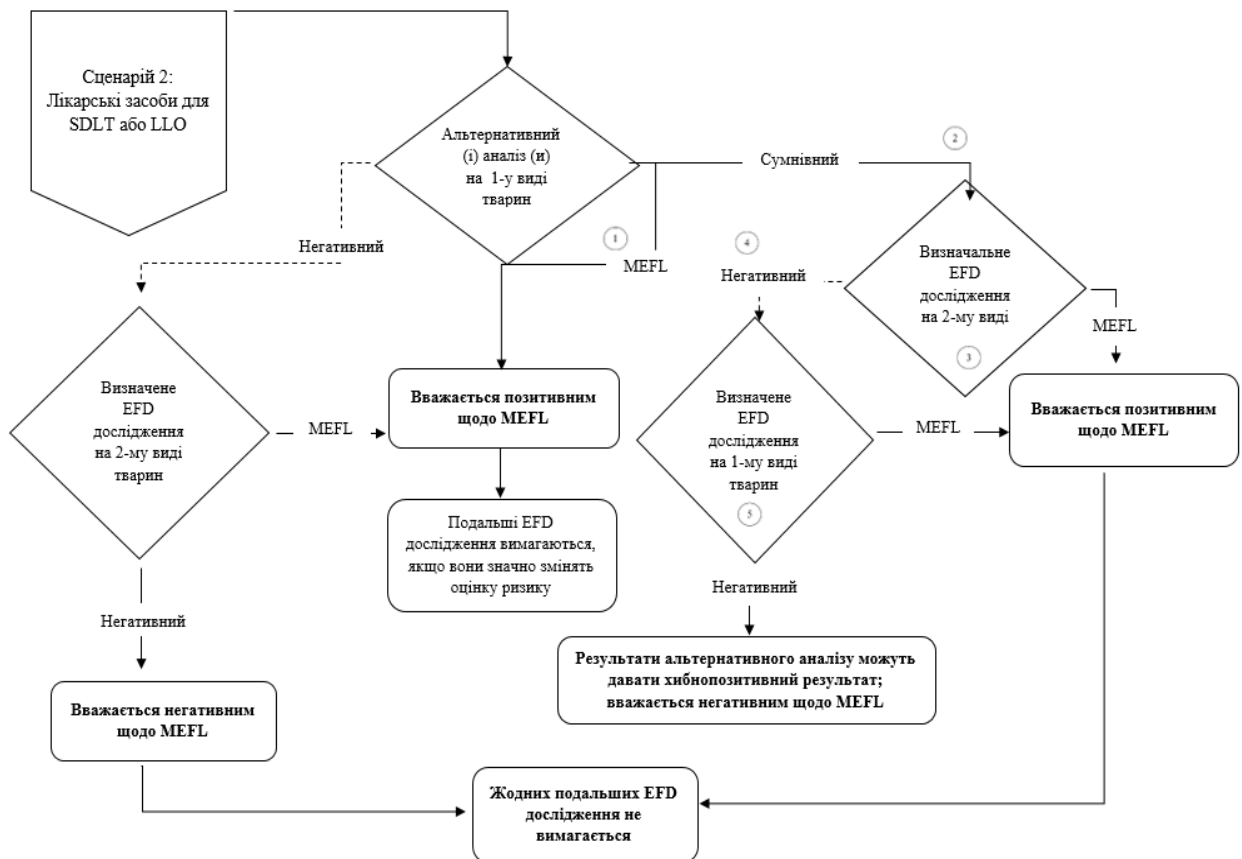
Якщо результат позитивний, то сполука вважається позитивною щодо EFD-ризиків. Якщо результат негативний, сполука вважається негативною щодо EFD-ризиків і подальше дослідження, як правило, не вимагається, окрім випадків, коли буде вважатися, що додаткові дослідження істотно змінять оцінку ризику.

1.2.4. Лікарські засоби, призначені для лікування захворювань, що починаються у похилому віці

Деякі захворювання зазвичай діагностуються лише в похилому віці, проте з низькою частотою можуть бути діагностовані у репродуктивно здатних жінок (наприклад бульозний пемфігоїд, який зазвичай діагностується після 60 років). У зв'язку із загалом низьким рівнем фертильності у жінок із захворюваннями, що починаються в похилому віці, зменшується ймовірність того, що лікарський засіб, який застосовується виключно у цій популяції, призведе до зростання частоти вроджених аномалій. Необхідність EFD-оцінки за цим сценарієм має визначатися в кожному окремому випадку. Цей сценарій не призначений для ситуацій, коли популяція, яка лікується, є ймовірно нефертильною (наприклад, постменопаузальний остеопороз), для яких EFD-оцінка, як правило, вимагатися не буде.

Стратегія дослідження за цим сценарієм подібна до описаної для серйозних виснажливих або загрозливих для життя захворювань, за винятком того, що перша оцінка *in vivo* на другому виді тварин може проводитися як rEFD-дослідження.

Рисунок Б.2: Використання альтернативних аналізів для тяжких виснажливих або загрозливих для життя захворювань чи захворювань, що починаються в похилому віці



- 1) Чіткого позитивного MEFL-сигналу при клінічно значущих екстрапольованих впливах (експозиціях) може бути достатньо, щоб вважати, що лікарський засіб має позитивну EFD-токсичність без додаткової оцінки у кожному окремому випадку.
- 2) Хоча можуть використовуватися рEFD-дослідження, вимагаються негативні результати із визначальних *in vivo* EFD-досліджень на двох видах тварин для встановлення того, що результати альтернативного аналізу є хибнопозитивними.
- 3) Щодо захворювань, які починаються в похилому віці, у зв'язку з низькою ймовірністю вагітності у цій популяції пацієнтів рEFD-дослідження на 2-му виді тварин, як правило, може бути достатнім.
- 4) Послідовне проведення *in vivo* EFD-досліджень, як продемонстровано, може дати змогу зменшити використання тварин, оскільки 2-ий аналіз *in vivo* проводити не потрібно, якщо перший аналіз позитивний.
- 5) Для прогнозування слід використовувати той самий вид, що і в альтернативному аналізі.

1.3 Список референтних сполук

Список містить 29 референтних сполук, які, як було продемонстровано, індукують MEFL у доклінічних дослідженнях (за відсутності явної материнської токсичності) та/або у людини (таблиця Б.1 цього додатка).

Для визначення NOAEL та LOAEL були визнані лише результати (finding) MEFL. Для цієї оцінки не використовувалися дози, пов'язані з індукцією оборотних або незначних проявів онтогенетичної токсичності (наприклад, зміни у масі плода, пригнічення росту та скелетні варіації) (див. розділ 9 настанови).

При визначенні того, які значення NOAEL та LOAEL треба використовувати, враховували загальну надійність досліджень (зокрема відповідність вимогам GLP, кількість тварин у дослідженні, кількість дозових рівнів). Якщо були доступні декілька джерел, як остаточні дані приймалися дані дослідження, дизайн якого був розроблений відповідно до дизайну, рекомендованого у керівництві ICH S5(R2). Коли було декілька надійних джерел даних, які чітко не були узгоджені, зазвичай використовувався найвищий NOAEL (щоб уникнути зміщення у бік прийняття низької межі) та найнижчий LOAEL (як це зазвичай робиться в регуляторних оцінках), навіть якщо дані було отримано з інших досліджень.

Сполуки з цього списку, а також інші можуть бути використані для підтвердження кваліфікації альтернативного аналізу або набору аналізів.

Для оцінки специфічності аналізу слід використовувати сполуки, що не спричиняють MEFL (негативні сполуки). Від таких сполук не очікують MEFL незалежно від додаткових впливів на ембріон/плід, таких як зміни маси тіла, структурні зміни або затримка/зменшення окостеніння. Ці сполуки можуть демонструвати негативні результати у всіх дозах у дослідженні *in vivo* або можуть демонструвати позитивні результати (спостерігається MEFL) при більш високих дозах/експозиціях, за умови якщо альтернативний аналіз у контексті його використання передбачає перехід від негативного до позитивного результату. Тобто альтернативний аналіз повинен передбачати негативний результат при деякому екстрапольованому рівні за умов, за яких дослідження *in vivo* дало

негативний результат (відсутність MEFL). У списку референтних сполук три сполуки зазначаються як приклад для негативного контролю (цетиризин, саксагліптин, вілдагліптин). Ці сполуки не викликали MEFL у щурів та кролів на рівні кратного числа експозиції (AUC і C_{max}) > 25 -кратного значення при максимальній рекомендованій дозі для людини (MRHD).

Таблиця Б.1: Приклади референтних сполук для позитивного контролю для кваліфікації альтернативних аналізів

Позитивний контроль	Людський тератоген	MEFL у щурів	MEFL у кролів
Ацитретин	х	х	х
Аспірин	х	х	
Бозентан		х	
Бусульфан	х	х	х
Карбамазепін	х	х	х
Цисплатин		х	
Циклофосфамід	х	х	х
Цитарабін	х	х	
Дабрафеніб		х	
Дазатиніб		х	
Флуконазол	х	х	х
5-фторурацил (флуороурацил)	х	х	х
Гідроксикарбамід	х	х	х
Ібрутиніб		х	
Ібупрофен	х	х	х
Іматиніб			
Ізотретиноїн (13-цис-ретиноева кислота)	х	х	х
Метотрексат	х	х	х
Пазопаніб		х	х
Фенітоїн	х	х	х
Помалідомід	припускається	х	х
Рибавірин		х	х
Такролімус		х	х
Талідомід	х	х	х
Топірамат	х	х	х
Третиноїн (повністю <i>транс</i> -ретиноева кислота)	х	х	х
Триметадіон	х	х	
Вальпроєва кислота	х	х	х
Вісмодегіб	припускається	х	

1.3.1 Референтні сполуки для позитивного контролю

Ацитретин (етретин)

Номер CAS: 55079-83-9

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі NOAEL/людини LOAEL/людини	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза				
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		AUC		
7,5 мг/кг перорально 7–16-й день вагітності (GD) (Kistler) $C_{\max} = 1,5$ мкг/мл ^a AUC = 6,6 мкг·год/мл ^a	15 мг/кг перорально GD7–16 (Kistler) $C_{\max} = 3,0$ мкг/мл ^a AUC = 13,2 мкг·год/мл ^a	15 мг/кг: деформація плечової кістки, розширення ниркової миски 30 мг/кг: розцілина піднебіння; деформація плечових кісток, променевих кісток та ліктьової кістки	0,2 мг/кг перорально GD7–19 (Kistler) жодних фармакокінетичних (ФК) даних	0,6 мг/кг перорально GD7–19 (Kistler) жодних фармакокінетичних (ФК) даних	0,6 мг/кг: розцілина піднебіння, відкрита повіка, (аномалії розвитку скелета) 2 мг/кг: розцілина піднебіння, аномалії розвитку черепа та хвоста, ектродактилія передніх та задніх лап та аномалії розвитку довгих кісток	50 мг (0,83 мг/кг, 29,4 мг/м ²) Значення експозиції в стабільному стані: $C_{\max} = 0,79$ мкг/мл ^b AUC _(0-24 год) : 3,6 мкг·год/мл ^b	NOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 1,9$ (1,5/0,79) AUC = 1,8 (6,6/3,6) <u>кролі</u> ^c $C_{\max} = 0,2$ (0,2/0,83) AUC = 0,08 (2,4/29,4)	Ацитретин є основним метаболітом (вільна кислота) етретинату (етилового ефіру)

Кінець таблиці: **Ацитретин (етретин)**

								LOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 3,8$ (3,0/0,79) $AUC = 3,7$ (13,2/3,6) <u>кролі^c</u> $C_{\max} = 0,7$ (0,6/0,83) $AUC = 0,2$ (7,2/29,4)
--	--	--	--	--	--	--	--	---

^a Екстраполювали із зафіксованих значень при 5 мг/кг (Brouwer): $C_{\max} = \sim 1,0$ мкг/мл за результатами візуального огляду графіка, $AUC = 4,4$ мкг·год/мл.

^b Значення у стабільному стані після 21 добової дози, що вводились разом з їжею (FDA, США): $C_{\max} = 0,786$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 3,569$ мкг·год/мл.

^c За відсутності даних про ФК показники у кролів відношення C_{\max} було засноване на співвідношенні доз в мг/кг, а AUC – на основі співвідношення доз в мг/м².

Посилання

Brouwer KR, McNamara PJ. Influence of pregnancy on the pharmacokinetic disposition of two aromatic retinoids (etretinate and acitretin) in the rat. II. Single and multiple oral dosing studies. Drug Metab Dispos. 1989;17:652-5.

FDA, United States. Approval package review of NDA 019821, part 01 (28 Oct 1996), page 86.

Kistler A, Hummler H. Teratogenesis and reproductive safety evaluation of the retinoid etretin (Ro 10-1670). Arch Toxicol. 1985;58:50-6.

Додаткові посилання, що оцінювалися

FDA, United States. Pharm/tox review of NDA 019821 (08 Jun 1988), page 13. [There were no details provided for study findings, study appears to be the same as reported by Kistler and Hummer.]

Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)

Номер CAS: 50-78-2

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{\max}	NOAEL/ людини	
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		AUC	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC				
125 мг/кг перорально 6–17-й день вагітності (GD6-17) (n = 20, лінія Спрейг – Доулі) [Gupta] ^a <u>аспірин</u> $C_{\max} =$ ~25 мкг/мл ^b AUC = 6,6–25,3 мкг·год/мл ^b <u>саліцилат</u> $C_{\max} =$ 132 мкг/мл ^c AUC = 8333 мкг·год/мл ^d	200 мг/кг перорально GD7–17 (n = 20 лінії Спрейг – Доулі) [Nakatsuka] ^e <u>аспірин</u> $C_{\max} =$ ~40 мкг/мл ^b AUC = 10,5 – 40,5 мкг·год/мл ^b <u>саліцилат</u> $C_{\max} =$ 211 мкг/мл ^c AUC = 13,333 мкг·год/мл ^d	<u>Nakatsuka (200 мг/кг):</u> аномалії розвитку, включаючи краніорахізісис, абдомінальну грижу, ексенцефалію, клишоногість, відкриту повіку, важкі дефекти хребцевої і реберної кістки; підвищена резорбція <u>Gupta (250 мг/кг):</u> аблефарія, краніорахізісис, ексенцефалія, різні аномалії розвитку голови з низькою	350 мг/кг перорально GD7–19 (n = 20 лінія новозеландська біла (NZW)) [Carpon] ^f <u>аспірин:</u> ФК дані щодо застосування аспірину на кролях відсутні <u>саліцилат</u> $C_{\max} =$ 490 мкг/мл ^g AUC = 4865 мкг·год/мл ^g	Не застосовується: відсутні жодні дані про MEFL у кролів аж до дози, токсичної для матері	Відсутні	650 мг (10,8 мг/кг) кожні 4 години 3900 мг на добу перорально (2294 мкг/м ² на добу) <u>аспірин</u> $C_{\max} =$ 7,08 мкг/мл ^h AUC (0-24 год) = 48,3 мкг·год/мл ^h <u>саліцилова кислота</u> $C_{\max} =$ 45,2 мкг/мл ⁱ AUC = 1448 мкг·год/мл ⁱ	Аспірин NOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} =$ 3,5 (25/7,08) AUC = 0,1–0,5 (6,6/48,3 до 25,3/48,3) <u>кролі</u> ^j $C_{\max} =$ 32,4 (350/10,8) AUC = 1,8 (4200/2294) LOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} =$ 5,6 (40/7,08)	Метаболіт аспірину саліцилат (саліцилова кислота) має набагато вищу концентрацію порівняно з вихідною сполукою і є фармакологічно активним. Оскільки концентрації аспірину часто були нижче межі кількісного визначення (BLQ), дані про експозицію саліцилату

Продовження таблиці: **Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)**

		<p>частотою виникнення, зігнута передня і задня лапа, зігнутий хвіст, виступаючий язик, гастрошизис, ектопічна тканина надниркових залоз, різні серцево-судинні аномалії з низькою частотою виникнення, дефект розвитку міжшлуночкової перегородки (VSD), діафрагмальна грижа (DH), гіпопластична нирка, гіпопластичні сім'яні залози; знижена імплантація, збільшена резорбція і постімплантаційні втрати</p>					<p>AUC = 0,2–0,8 (10,5/48,3 до 40,5/48,3)</p> <p><u>кролі</u></p> <p>LOAEL не визначено</p> <p>Саліцилат</p> <p>NOAEL:</p> <p><u>щури</u></p> <p>$C_{max} = 2,9$ (132/45,2)</p> <p>AUC = 5,8 (8333/1448)</p> <p><u>кролі</u></p> <p>$C_{max} = 10,8$ (490/45,2)</p> <p>AUC = 3,4 (4865/1448)</p>	<p>також повідомляються.</p> <p>саліцилова кислота</p> <p>Молекулярна маса = 138,12 г/моль</p> <p>аспірин</p> <p>Молекулярна маса = 180,16 г/моль</p>
--	--	--	--	--	--	--	---	---

Кінець таблиці: **Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)**

							LOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 4,7$ (211/45,2) $AUC = 9,2$ (13,333/1448) <u>кролі</u> LOAEL не визначено
--	--	--	--	--	--	--	--

^a Nakatsuka та Fujii повідомили про NOAEL, що дорівнює 100 мг/кг у щурів лінії Спрейг – Доулі; тут повідомляється про найвищий NOAEL за результатами 2 досліджень.

^b Екстрапольоване або фактичне повідомлене значення, отримане після перорального введення дози 200 мг/кг у щурів лінії Спрейг – Доулі (Wientjes): $C_{\max} = 40$ мкг/мл (візуальний огляд рисунка 1); $AUC = 629\text{--}2430$ мкг·хв/мл (перераховано як 10,5–40,5 мкг·год/мл). Дані щодо C_{\max} для аспірину також доступні для щурів лінії Вістар, яким вводили 200 мг/кг (Higgs).

^c Екстрапольовано із зареєстрованого значення після перорального введення дози 200 мг/кг щурам лінії Спрейг – Доулі (Wientjes): $C_{\max} = 211$ мкг/мл (таблиця 5); для саліцилату значення AUC не повідомлялися. Також доступні дані про C_{\max} для саліцилату, що отримані під час дослідження на щурах лінії Вістар, яким вводили 200 мг/кг (Higgs), і на щурах лінії Фішер, яким вводили 90 мг/кг (Karpetanovic A).

^d Екстрапольовано із зареєстрованого значення після перорального введення 90 мг/кг/добу на 15-й день щурам лінії Фішер (Karpetanovica): $AUC = 6000$ мкг·год/мл. Зверніть увагу, що AUC в таблиці 2 позначається як 6,0 мкг·год/мл, але це несумісно з графіком на рисунку 1a. AUC , розрахована на основі концентрацій, візуально оцінених за рисунком 1a, становила 5319 мкг·год/мл (індивідуальний розрахунок); таким чином, передбачається, що повідомлене значення насправді має становити 6000 мкг·год/мл.

^e Gupta повідомив про LOAEL 250 мг/кг для щурів лінії Спрейг – Доулі; тут повідомляється про найнижчий LOAEL за результатами 2 досліджень.

^f Повідомляються дані від Carron, оскільки дизайн дослідження відповідав стандартам ICH S5. Також доступні дані, в яких повідомлялося про NOAEL, що дорівнює 200 мг/кг (McColl, Schardein), але ці дослідження проводилися до опублікування ICH S5. McColl повідомляв про маленькі передсердя (18 % проти 4,5 % у контрольній групі) та збільшення частоти наявності 13-го ребра (93 % проти 56 % у контрольній групі) при застосуванні дози аспірину

200 мг/кг, але вони вважаються варіаціями. Schardein повідомив про помітне зниження чисельності приплоду при застосуванні дози 200 мг/кг/добу, але ця доза була токсичною для матері.

^g Значення, екстрапольовані із зареєстрованих на 3-й день після перорального введення дози 50 мг/кг/день у кролів лінії NZW (Marangos): $C_{\max} = 70$ мкг/мл і $AUC = 695$ мкг·год/мл. Зверніть увагу, що екстраполяція є 7-кратною, а також на відсутність даних про лінійність фармакокінетики у кролів.

^h Значення, екстрапольовані на введення 6 добових доз кожні 4 години зі значень, зареєстрованих після введення одноразової дози 1000 мг (Schurer): $C_{\max} = 10,89$ мкг/мл, $AUC = 12,38$ мкг·год/мл. C_{\max} після одноразової дози, ймовірно, представляє C_{\max} у стабільному стані, оскільки період напіввиведення короткий (приблизно 0,5 год), і не очікується накопичення при використанні рівняння: накопичення = $1/(1 - e^{-k \cdot \tau})$, де $k = 0,693/t_{1/2}$ з $t_{1/2} = 0,5$ год і $\tau = 4$ години. Для визначення $AUC_{(0-24 \text{ год})}$ AUC після введення разової дози, що дорівнює 1000 мг, екстрапольовали на 650 мг і помножили на 6 (максимальні рекомендовані дози за 24 години). Також доступні дані, отримані після введення 500 мг (Nagelschmitz).

ⁱ Екстрапольовано на введення 6 добових доз, що вводяться кожні 4 години, із значень, зареєстрованих після введення одноразової дози 1000 мг (Schurer): $C_{\max} = 53,5$ мкг/мл, $AUC = 371,32$ мкг·год/мл. Для C_{\max} був застосований коефіцієнт накопичення 1,3, який був оцінений з рівняння: накопичення = $1/(1 - e^{-k \cdot \tau})$, де $k = 0,693/t_{1/2}$ з $t_{1/2} = 2,0$ години і $\tau = 4$ години (тобто $1/(1 - e^{-1,386}) = 1/(1 - 0,25) = 1/0,75 = 1,3$). Для $AUC_{(0-24 \text{ год})}$ AUC після введення разової дози, що дорівнює 1000 мг, екстрапольовали на 650 мг і помножили на 6 (максимальні рекомендовані дози за 24 години). Також доступні дані, отримані після введення 500 мг (Nagelschmitz).

^j За відсутності фармакокінетичних даних відношення C_{\max} ґрунтувалося на співвідношенні доз у мг/кг, а AUC – на основі співвідношення доз у мг/м².

Посилання

Cappon GD, Gupta U, Cook JC, Tassinari MS, Hurtt ME. Comparison of the developmental toxicity of aspirin in rabbits when administered throughout organogenesis or during sensitive windows of development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003;68:38-46.

Gupta U, Cook JC, Tassinari MS, Hurtt ME. Comparison of developmental toxicology of aspirin (acetylsalicylic acid) in rats using selected dosing paradigms. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003;68:27-37.

Kapetanovic IM, Bauer KS, Tessier DM, Lindeblad MO, Zakharov AD, Lubet R, et al. Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of aspirin following oral gavage and diet dosing in rats. *Chem Biol Interact.* 2009;179:233-9.

Marangos MN, Onyeji CO, Nicolau DP, Nightingale CH. Disposition kinetics of aspirin in female New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci.* 1995;45:67-9.

Nakatsuka T, Fujii T. Comparative teratogenicity study of diflunisal (MK-647) and aspirin in the rat. *Oyo Yakuri.* 1979;17:551-7.

Schurer M, Bias-Imhoff U, Schulz HU, Schwantes U, Riechers AM. Lack of influence of glycine on the single dose pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1996;34:282-7.

Wientjes MG, Levy G. Nonlinear pharmacokinetics of aspirin in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988;245:809-15.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Higgs GA, Salmon JA, Hendersonn B, Vane JR. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. Proc Natl Acad Sci. USA. 1986;84:1417-20.

McCull JD, Robinson S, Globus M. Effect of some therapeutic agents on the rabbit fetus. Toxicol Appl Pharmacol. 1967;10:244-252.

Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. Clin Pharmacol. 2014;6:51-9.

Schardein JL, Blatz AT, Woosley ET, Kaump DH. Reproduction studies on sodium meclofenamate in comparison to aspirin and phenylbutazone. Toxicol Appl Pharmacol. 1969;15:46-55.

Третиноїн (повністю *транс*-ретиноєва кислота)

Номер CAS: 302-79-4

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі NOAEL/людини LOAEL/людини	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{\max}		
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		AUC		
AUC	AUC		AUC	AUC				
5 мг/кг перорально 6–15-й день вагітності (GD6-15) (лінія Вістар) [Seegmiller] $C_{\max} = 0,15$ мкг/мл ^b AUC _(0-8 год) = 0,25 мкг·год/мл ^b	10 мг/кг перорально GD 6–15 (лінія Вістар) [Seegmiller] $C_{\max} = 0,30$ мкг/мл ^b AUC _(0-8 год) = 0,50 мкг·год/мл ^b	Розщілина піднебіння, спорадичні грубі аномалії розвитку зовнішніх та м'яких тканин, зміни скелета	2 мг/кг перорально GD6–18 [Tzimas, 1994] $C_{\max} = 0,10$ мкг/мл ^c AUC _(0-24 год) = 0,207 мкг·г од/мл ^c	6 мг/кг перорально GD6–18 [Tzimas, 1994] $C_{\max} = 0,30$ мкг/мл ^c AUC _(0-8 год) = 0,622 мкг·год /мл ^c	Резорбція плода і зменшення кількості(?) живих плодів; вісцеральна ектопія, ерозії шкіри, відсутність хвоста, перекручення задніх кінцівок і омфалоцеле (пупкова грижа)	45 мг/м ² /добу на дві поділені дози $C_{\max} = 0,394$ мкг/мл ^d AUC = 0,537 мкг·год /мл ^d	NOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 0,4$ (0,15/0,394) AUC = 0,5 (0,25/0,537) <u>кролі</u> $C_{\max} = 0,3$ (0,100/0,394) AUC = 0,4 (0,207/0,537) LOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 0,8$ (0,30/0,394) AUC = 0,9 (0,50/0,537)	Третиноїн індукує свій власний метаболізм, так що ФК межі (margin) дуже залежать від дня проведення оцінки

Кінець таблиці: **Третиноїн (повністю *транс*-ретиноєва кислота)**

								<u>кролі</u> $C_{\max} = 0,8$ (0,300/0,394) $AUC = 1,2$ (0,622/0,537)
--	--	--	--	--	--	--	--	---

^a Оскільки третиноїн індукує власний метаболізм, що спричиняє значне зниження впливу (експозиції) в плазмі при введенні повторних доз, для розрахунку меж експозиції використовувалися ФК дані, отримані після введення одноразової дози у тварин і людини.

^b Екстрапольоване або фактичне значення, отримане після перорального введення одноразової дози 5 мг/кг на 9-й день вагітності (GD9) щурам лінії Вістар (Tzimas 1997): $C_{\max} = 0,15$ мкг/мл, $AUC_{(0-8 \text{ год})} = 0,25$ мкг·год/мл. Також доступні фармакокінетичні дані, отримані після введення одноразової дози 6 мг/кг на GD12 (Collins, 1995): $C_{\max} = 0,320$ мкг/мл за результатами візуального огляду графіка, $AUC_{(0-8 \text{ год})} = 0,820$ мкг·год/мл; а також після 6 добових доз (Collins 1994, 1995): $C_{\max} = 0,046$ або $0,052$ мкг/мл і $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 0,098$ мкг·год/мл або $AUC_{(0-10 \text{ год})} = 0,090$ мкг·год/мл відповідно.

^c Екстрапольоване або фактичне значення після одноразового введення пероральної дози 6 мг/кг на GD12 кролям лінії «Швейцарський заєць» (Collins 1995): $C_{\max} = 0,300$ мкг/мл за візуальним оглядом графіка, $AUC_{(0-8 \text{ год})} = 0,622$ мкг·год/мл. Також доступні фармакокінетичні дані після введення 6 добових доз кролям лінії «Швейцарський заєць» (Collins 1995): $C_{\max} = 0,110$ мкг/мл, $AUC_{(0-10 \text{ год})} = 0,281$ мкг·год/мл; і з (Tzimas 1994): $C_{\max} = 0,105$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 0,321$ мкг·год/мл.

^d ФК дані, отримані після першої дози (інформація про лікарський засіб у США).

Посилання

Collins MD, Tzimas G, Bürgin H, Hummler H, Nau H. Single versus multiple dose administration of all-trans-retinoic acid during organogenesis: differential metabolism and transplacental kinetics in rat and rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995;130:9-18.

Seegmiller RE, Ford WH, Carter MW, Mitala JJ, Powers WJ Jr. A developmental toxicity study of tretinoin administered topically and orally to pregnant Wistar rats. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(3 Pt 2):S60-6

Tzimas G, Bürgin H, Collins MD, Hummler H, Nau H. The high sensitivity of the rabbit to the teratogenic effects of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) is a consequence of prolonged exposure of the embryo to 13-cis-retinoic acid and 13-cis-4-oxo-retinoic acid, and not of isomerization to all-trans-retinoic acid. *Arch Toxicol.* 1994;68:119-28.

Tzimas G, Thiel R, Chahoud I, Nau H. The area under the concentration-time curve of all-trans-retinoic acid is the most suitable pharmacokinetic correlate to the embryotoxicity of this retinoid in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;143:436-44.

US label tretinoin.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Collins MD, Tzimas G, Hummler H, Bürgin H, Nau H. Comparative teratology and transplacental pharmacokinetics of all-trans-retinoic acid, 13-cis-retinoic acid, and retinyl palmitate following daily administrations in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994;127:132-44. [PK data after 6 daily doses]

Kochhar DM, Christian MS. Tretinoin: a review of the nonclinical developmental toxicology experience. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(3 Pt 2):S47-59. [review article of other papers already cited]

Tembe EA, Honeywell R, Buss NE, Renwick AG. All-trans-retinoic acid in maternal plasma and teratogenicity in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996;141:456-72. [single dose teratology and PK at ≥ 20 mg/kg]

FDA, United States. Pharmtox review of NDA 021108/S000 (31 Aug 2000), page 16,26. [p. 16: same study as Seegmiller; p. 26: review mentions “only a modest increase in intrauterine death” at 2.5 mg/kg in an oral rat developmental toxicity study, but there are no study details to allow confirmation]

US label tretinoin. [fetal resorptions and a decrease in live fetuses were stated as findings in all species studied, but the dose at which these occurred was not mentioned]

Бозентан

Номер CAS: 147536-97-8

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза C_{max} AUC	Доза C_{max} AUC		Доза C_{max} AUC	Доза C_{max} AUC		
60 мг/кг перорально (GD6–15) (FDA, США, с. 39, 155) $C_{max} = 4,5$ мкг/мл ^a AUC = 13,2 мкг·год/мл ^a	300 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США, с. 39, 155) $C_{max} = 16,25$ мкг/мл ^b AUC = 53,5 мкг·год/мл ^b	<u>Кесарів розтин</u> 300 мг/кг: агенезія м'якого піднебіння (1 приплід) 1500 мг/кг: агенезія м'якого піднебіння (14 приплодів), укорочені язики, аномальний вихід правої підключичної артерії (1 приплід); аномалії черепа (укорочені та деформовані нижні щелепи, аномальна форма піднебінної кістки, аномальна форма барабанної перетинки та під'язикової кістки, зрощення крилоподібного відростка з барабанним кільцем, загнутий внутрішній крилоподібний відросток) <u>Спонтанні пологи плодів PPND-групи, які померли під час дослідження^c:</u> 300 мг/кг: агенезія м'якого піднебіння, анофтальмія і мікрофтальмія	1500 мг/кг/добу перорально (750 мг/кг двічі на добу) GD7–18 (FDA, США, с.66) $C_{max} = 1,435$ мкг/мл ^d AUC = 27,7 мкг·год/мл ^d	LOAEL не визначено	Жодних	

^a Екстрапольовано із зареєстрованих значень рівня, досягнутого у плазмі після перорального введення 10 доз по 200 мг/кг бозентану вагітним самицям щурів (FDA, США, стор. 78): $C_{\max} = 15$ мкг/мл, $AUC = 44$ мкг·год/мл.

^b Інтерпольовано із зареєстрованих значень рівня, досягнутого у плазмі крові після перорального введення 10 доз по 200 і 600 мг/кг бозентану вагітним самицям щурів (FDA, США, стор. 78): при 200 мг/кг $C_{\max} = 15$ мкг/мл, $AUC = 44$ мкг·год/мл; при 600 мг/кг $C_{\max} = 20$ мкг/мл, $AUC = 82$ мкг·год/мл.

^c В окремому PPND-дослідженні з високими рівнями домішок і евтаназією щурят на PND4 агенезія м'якого піднебіння також спостерігалася у 3 приплодів після застосування дози 120 мг/кг (FDA, США, стор. 58)

^d Фактичні показники в плазмі крові після введення 12 доз, що дорівнюють 1500 мг/кг/добу бозентану перорально, введеного за 2 прийоми (по 750 мг/кг на кожний прийом) з інтервалом в 5–6 годин вагітним самицям гімалайських кролів (FDA, США, стор. 78): $C_{\max} = 1,435$ мкг/мл, $AUC = 27,70$ мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 021290 (30 Aug 2001).

Бусульфан

Номер CAS: 55-98-1

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{max}	NOAEL/людини	
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		AUC	LOAEL/людини	
AUC	AUC		AUC	AUC				
NOAEL не визначено	Пероральне введення 3 мг/кг на 12-й день вагітності (GD12) (18 мг/м ²) [Dodo] $C_{max} = 0,84$ мкг/мл ^b AUC = 2,70 мкг·год/мл ^b	3 мг/кг: зрощення кісток зап'ястя 10 мг/кг: низька частота виникнення аномалій розвитку кінцівок та ребер 30 мг/кг: висока частота виникнення аномалій розвитку кінцівок та ребер	1,3 мг/кг перорально GD7–14 (15,6 мг/м ²) [Somers] ФК дані щодо кролів відсутні	3,6 мг/кг перорально GD7–14 (43,2 мг/м ²) [Somers] ФК дані щодо кролів відсутні	Збільшення фетальної резорбції і зменшення чисельності живих плодів, аномалії в печінці та жовчному міхурі	4–8 мг на добу перорально (0,06–0,13 мг/кг, 2,4–4,7 мг/м ²) <u>для дози 8 мг</u> $C_{max} = 0,128$ мкг/мл ^c AUC = 0,529 мкг·год/мл ^c	NOAEL: <u>щури</u> NOAEL не визначено <u>кролі</u> ^d $C_{max} = 10$ (1,3/0,13) AUC = 3,3 (15,6/4,7) LOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 6,6$ (0,84/0,128) AUC = 5,1 (2,7/0,529)	Доза для людини щодобово, але NOAEL для MEFL була одноразовою дозою, межі, найімовірніше, були б навіть нижчі, якщо б щури отримували дозу протягом органогенезу

Кінець таблиці: **Бусульфан**

								кролі ^d C _{max} = 27,7 (3,6/0,13) AUC = 9,2 (43,2/4,7)	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

^a Зверніть увагу, що бусульфекс – це концентрований розчин бусульфану для внутрішньовенного введення з диметилформамідом, показаний для застосування при абляції кісткового мозку. Майлеран – це оригінальний пероральний лікарський засіб, що містить бусульфан, призначений для лікування хронічного мієлолейкозу. Наведені нижче дози призначені для індукції ремісії хронічного мієлолейкозу.

^b Екстрапольовано із зареєстрованих значень після введення пероральної дози бусульфану 1 мг/кг щурам натще (лінія не зазначена) (FDA, США): C_{max} = 0,28 мкг/мл, AUC = 0,9 мкг·год/мл.

^c Екстрапольовано із середньої величини значень, нормалізованих за дозою (до 2 мг) у діапазоні від 2 до 6 мг (C_{max} = 0,03 мкг/мл, AUC = 0,130 мкг·год/мл), і значень, нормалізованих за дозою (до 4 мг) від 4 до 8 мг, в окремому дослідженні (C_{max} = 0,068 мкг/мл, AUC = 0,269 мкг·год/мл) (інформація про лікарський засіб у США, Ehrsson).

^d За відсутності фармакокінетичних даних, отриманих у дослідженні на кролях, відношення C_{max} ґрунтувалось на співвідношенні доз в мг/кг, а AUC – на основі співвідношення доз в мг/м².

Посилання

Dodo T, Uchida K, Hirose T, Fukuta T, Kojima C, Shiraishi I, et al. Increases in discontinuous rib cartilage and fused carpal bone in rat fetuses exposed to the teratogens, busulfan, acetazolamide, vitamin A, and ketoconazole. Hum Exp Toxicol. 2010;29:439-50.

Ehrsson H, Hassan M, Ehrnebo M, Beran M. Busulfan kinetics. Clin Pharmacol Ther. 1983;34:86-9.

FDA, United States. Pharmtox review NDA 020954 (04Feb1999), page 11.

Somers GF. The evaluation of drugs for foetal toxicity and teratogenicity in the rabbit. Excerpta Medica International Congress. 1969;181:227-34. [ProcEur Soc Study Drug Toxic. 1969;10:227-34].

Додаткові посилання, що оцінювалися

Bishop and Wassom. Toxicological review of busulfan (Myleran). Mutat Res. 1986;168:15-45.

Карбамазепін

Номер CAS: 298-46-4

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі NOAEL/людини LOAEL/людини	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза				
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		AUC		
200 мг/кг перорально GD7–18	400 мг/кг перорально GD4–14	<u>400 мг/кг перорально GD4–14</u> [FDA, США, 1967 p.]	NOAEL не визначено	225 мг/кг GD5–12	Аномалії відсутні аж до дози 450 мг/кг GD5–12	До 800 мг двічі на день (1600 мг/добу)	NOAEL: <u>щури</u>	Експозиція у людини інваріантна, не залежить від дози
[Vorhees] ^a	[FDA, США, 1967 p., Vorhees]	викидні	[FDA, США, 1967 p.]	[FDA, США, 1967 p.]	Зменшення кількості плодів, збільшення випадків резорбції при застосуванні 225–450 мг/кг	$C_{\max} = 11,7$ мкг/мл ^d	$C_{\max} = 2,8$ (33/11,7)	
$C_{\max} = 33$ мкг/мл ^b	$C_{\max} = 65$ мкг/мл ^b	<u>600 мг/кг GD7–18 у щурів лінії Спрейг – Доулі</u> [Vorhees]		$C_{\max} = 29$ мкг/мл ^c		$AUC_{(0-24 \text{ год})} = 232$ мкг·год/мл ^d	$AUC = 2,4$ (547/232)	
$AUC_{(0-24 \text{ год})} = 547$ мкг·год/мл ^b	$AUC_{(0-24 \text{ год})} = 1094$ мкг·год/мл ^b	Збільшення випадків резорбції, збільшення випадків зігнутого хвоста		$AUC_{(0-24 \text{ год})} = 267$ мкг·год/мл ^c			<u>кролі</u>	
		<u>650 мг/кг</u> [інформація про лікарський засіб у США]					NOAEL не визначено	
		У потомства спостерігалася низька частота виникнення розщілини піднебіння, клишоногості або анофтальмії					LOAEL: <u>щури</u>	
							$C_{\max} = 5,6$ (65/11,7)	
							$AUC = 4,7$ (1094/232)	

Кінець таблиці: **Карбамазепін**

								<u>кролі</u> $C_{\max} = 2,5$ (29/11,7) $AUC = 1,2$ (267/232)	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

^a Для встановлення NOAEL були використані дані від Vorhees, оскільки дані були набагато детальнішими, ніж надані в огляді FDA, США, що пропонували NOAEL 300 мг/кг.

^b Екстрапольовані або фактичні дані після перорального введення одноразової дози 200 мг/кг у самців щурів лінії Спрейг – Доулі (Shi): $C_{\max} = 32,7$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 32,8$ мг·хв/мл (547 мкг·год/мл).

^c Екстрапольовано із зареєстрованого значення після перорального введення одноразової дози 80 мг/кг ангорським сірим кролям (Koumaravelou): $C_{\max} = 10,4$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 94,8$ мкг·год/мл. Дані також доступні від Abushammala у дозі ~20,6 мг/кг. Були використані дані Koumaravelou, оскільки доза була ближче до LOAEL, що забезпечило менший діапазон екстраполяції (< 3-кратного значення).

^d Відповідно до фактичних даних для карбамазепіну у формі стандартної таблетки в дозі 1600 мг (FDA, США, 1996 р.). $C_{\max} = 11,66$ мкг/мл, $AUC = 232,27$ мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmtox review of Tegretol NDA 016608 Part 02 (19 December 1967), page 5.

FDA, United States. Approval package of Carbatrol NDA 020712 Part 02 (23 December 1996), page 33.

Koumaravelou K, Adithan C, Shashindran CH, Asad M, Abraham BK. Effect of honey on carbamazepine kinetics in rabbits. Indian J Exp Biol. 2002;40:560-3.

Shi L, Dang XL, Liu XY, Wei HM, Yang MM, Zhang Y. Effect of Sophora flavescens on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats. Arch Pharm Res. 2014;37:1617-23.

US Label Tegretol.

Vorhees CV, Acuff KD, Weisenburger WP, Minck DR. Teratogenicity of carbamazepine in rats. Teratology. 1990;41:311-17.

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

Додаткові посилання, що оцінювалися

Abushammala I. The effect of pioglitazone on pharmacokinetics of carbamazepine in healthy rabbits. Saudi Pharm J. 2015;23:177-81.

El-Sayed MG, Aly AE, Kadri M, Moustafa AM. Comparative study on the teratogenicity of some antiepileptics in the rat. East Afr Med J. 1983;60:407-15.

Tolbert D, Cloyd J, Biton V, Bekersky I, Walzer M, Wesche D, et al. Bioequivalence of oral and intravenous carbamazepine formulations in adult patients with epilepsy. Epilepsia. 2015;56:915-23. (PK data for oral carbamazepine was similar to cited data, AUC is invariant across dose levels.)

Цисплатин

Номер CAS: 15663-27-1

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		
0,3 мг/кг інтраперитонеально на GD6, 8,11 або 14 у щурів лінії Вістар (Keller)	1 мг/кг інтраперитонеально на GD8 або 11 у щурів лінії Вістар (Keller)	Збільшення смертності плодів, зменшення кількості живих плодів на 1 самицю	NOAEL не визначено	LOAEL не визначено	Жодних даних не отримано	
$C_{max} = 0,32$ мкг/мл ^a	$C_{max} = 1,08$ мкг/мл ^a					
AUC = 0,25 мкг·год/мл ^a	AUC = 0,85 мкг·год/мл ^a					

^a Екстрапольовано зі значень у плазмі (незв'язаного) після одноразового інтраперитонеального введення 5 мг/кг цисплатину самцям щурів Donryu (Tamura): $C_{max} = 5,4$ мкг/мл, $AUC_{(0-inf)} = 254$ мкг·хв/мл (4,23 мкг·год/мл).

Посилання

Keller KA, Aggarwal SK. Embryotoxicity of cisplatin in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983;69:245-56.

Tamura T, Imai J, Matsukawa Y, Horikiri Y, Suzuki T, Yoshino H, et al. Pharmacokinetic behaviour of cisplatin in peritoneal fluid after intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53:1331-9.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Chen Y, Brott D, Luo W, Gangl E, Kamendi H, Barthlow H, et al. Assessment of cisplatin-induced kidney injury using an integrated rodent platform. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013;268:352-61.

Darwish MA, Abo-Youssef AM, Khalaf MM, Abo-Saif AA, Saleh IG, Abdelghany TM. Resveratrol influences platinum pharmacokinetics: A novel mechanism in protection against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett.* 2018;290:73-82.

CT-H MO3Y 42–6.3:2023

Okada A, Fukushima K, Fujita M, Nakanishi M, Hamori M, Nishimura A, et al. Alterations in cisplatin pharmacokinetics and its acute/sub-chronic kidney injury over multiple cycles of cisplatin treatment in rats. *Biol Pharm Bull.* 2017;40:1948-55.

Sekiya S, Iwasawa H, Takamizawa H. Comparison of the intraperitoneal and intravenous routes of cisplatin administration in an advanced ovarian cancer model of the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:106-11. [No Cmax or AUC values were reported. Substantial differences in PK were noted between the intravenous and intraperitoneal routes]

Toro-Cordova A, Flores-Cruz M, Santoyo-Salazar J, Carrillo-Nava E, Jurado R, Figueroa-Rodriguez PA, et al. Liposomes loaded with cisplatin and magnetic nanoparticles: physicochemical characterization, pharmacokinetics, and in vitro efficacy. *Molecules.* 2018;23(9). pii: E2272. doi:10.3390/molecules23092272. [PK following 6 mg/kg intravenous cisplatin: Cmax = 21.3 µg/mL, AUC(0-t) = 7.49 µg·h/mL·kg, which is 2.25 µg·h/mL in 300 g rats.]

Резюме оцінених ФК даних про цисплатин

Примітка. Не було очевидного вибору найкращих ФК даних для використання. Chen вимагав 15-кратну екстраполяцію, у Darwish було незрозуміло, чи були дані про лікарську речовину, зв'язану з білком (Pt) чи не зв'язану, і Tamura використовував інший штаб щурів (Donryu), ніж той, що використовувався для дослідження (EFD) токсичності для (Вістар). Існують суттєві відмінності у ФК між внутрішньовенним (IV) та інтраперитонеальним (IP) способами (Sekiya, et al., 1985), тому дані про внутрішньовенне введення не використовувалися.

Посилання	Спосіб введення	Доза (мг/кг)	C _{max} (мкг/мл)		AUC (мкг·год/мл)		Примітки
			Повідомлено	Нормалізовано до 1,0 мг/кг	Повідомлено	Нормалізовано до 1,0 мг/кг	
Chen	IP	15	10,36	0,69	81,74 (0-inf)	5,45	Незв'язана лікарська речовина (похідна (DDTC))
Darwish	IP	6	5,66	0,94	9,77	1,63	Неясно, чи лікарська речовина незв'язана чи загальна лікарська речовина
Tamura ^a	IP	5	5,4	1,08	4,23	0,85	Незв'язана лікарська речовина (ультрафільтрується)
Okada	IV	5	7,3	1,5	3,0 (0-2 год)	0,6	Незв'язана лікарська речовина (похідна (DDTC))
Toro-Cordoba	IV	6	21,3	3,55	2,55 ^b (0-t)	0,375	Незв'язана лікарська речовина (ультрафільтрується, похідна (DDTC))

У всіх дослідженнях використовувалися самці щурів лінії Вістар, за винятком Tamura et al., які використовували самців щурів лінії Donryu.

^a ФК параметри були отримані з рисунка 4 за допомогою програмного забезпечення для сканування (CurveUnscan).

^b Повідомляється як $AUC_{(0-t)} = 7,49$ мкг·год/мл·кг, що становить 2,25 мкг·год/мл у щурів з масою тіла 300 г.

Циклофосфамід

Номер CAS: 50-18-0

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{\max}	NOAEL/ людини	
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		AUC	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC				
NOAEL не визначений (< 2,5 мг/кг)	2,5 мг/кг інтраперитонеально 9-й день вагітності (GD9)	2,5 мг/кг GD9 [Chaube]	NOAEL не визначений (< 30 мг/кг)	30 мг/кг в/в разові дози на GD6–14	Ембріо-фетальна резорбція, омфалоцеле, розщеплення верхньої губи/піднебіння, кісткові дефекти передніх кінцівок	1600 мг/м ² (40 мг/кг) внутрішньовенно (IV) (найвища доза, кожні 3–4 тижні) ^f	NOAEL: <u>щури</u>	• Молекулярна маса циклофосфаміду 261,086
[Chaube]	[Chaube]	Ембріо-летальний ефект	[Chaube]	[Mirkes, Fritz]			NOAEL не визначено, але межі LOAEL були < 0,1	Молекулярна маса <u>PM</u> 221,018
	<u>Цитоксан</u>	<u>5 мг/кг GD11</u> [von Kreybig, Mirkes]		<u>Цитоксан</u>		<u>Цитоксан</u>	<u>кролі</u>	• Цитоксан – це проліки, MEFL-пов'язані як з фосфорамідом іприту (PM), так і з метаболітами акролеїну
	$C_{\max} = 4,1$ мкг/мл ^a	Енцефалоцеле, екзенцефалія, мікроцефалія, дефекти кінцівок (тобто синдактилія та ектродактилія), дефекти розвитку обличчя (розщілина піднебіння)		$C_{\max} = 151$ мкг/мл ^c		$C_{\max} = 106$ мкг/мл ^g	NOAEL не визначено, але межі LOAEL були < 1,5	
	AUC = 3,65 мкг·год/мл ^a			AUC _(0-8 год) = 24,1 мкг·год/мл ^d		AUC = 798 мкг·год/мл ^g	LOAEL: <u>щури</u>	
	<u>PM</u>			<u>PM</u>		<u>PM</u>		
	$C_{\max} = 0,55$ мкг/мл ^b			$C_{\max} = 0,07$ мкг/мл ^e		$C_{\max} = 14,4$ мкг/мл ^h		
	AUC _(0-24 год) = 2,13 мкг·год/мл ^b			AUC _(0-8 год) = 0,297 мкг·год/мл ^e		AUC = 352 мкг·год/мл ^h		
							$C_{\max} = 0,04$ (4,1/106)	

Кінець таблиці: **Циклофосфамід**

							<p>AUC: 0,005 (3,65/798)</p> <p><u>кролі</u></p> <p>$C_{\max} = 1,4$ (151/106)</p> <p>AUC = 0,03 (24,1/798)</p> <p>Межі РМ</p> <p><u>щури</u></p> <p>$C_{\max} = 0,04$ (0,55/14,4)</p> <p>AUC = 0,006 (2,13/352)</p> <p><u>кролі</u></p> <p>$C_{\max} = 0,005$ (0,07/14,4)</p> <p>AUC = 0,0008 (0,297/35)</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози 20 мг/кг шурам лінії Спрейг – Доулі (Hong): $C_0 = 125,3$ мкМ (32,7 мкг/мл), $AUC/D = 265,3$ хв/л (у шурів із середньою масою тіла 0,330 кг введена доза становила 6,6 мг/шура; таким чином, $AUC = 265,3$ хв/л \times 6,6 мг = 1751 мг·хв/л = 29,2 мкг·год/мл).

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози 20 мг/кг шурам лінії Спрейг – Доулі (Hong): $C_{max} = 20$ мкМ (4,4 мкг/мл) за результатами візуальної перевірки графіка, $AUC_{(0-24\text{ год})} = 76,9$ мкМ·год (17,0 мкг·год/мл) з розрахунку на основі значень концентрації, оцінених під час візуальної перевірки графіка.

^c Екстрапольовано від зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози 45 мг/кг цитоксану 2 новозеландським білим кролям (Holm): $C_{max} = 227$ мкг/мл за результатами візуальної перевірки графіка (середнє значення по 2 кролям). Значення для ізомерів R і S були додані разом; вихідний цитоксан являє собою рацемічну суміш. Також доступні дані, отримані після одноразового в/в введення 20 мг/кг новозеландським білим кролям (Anthony), але зареєстроване значення C_{max} 2,2 мкМ [0,574 мкг/мл], оцінене під час візуального огляду графіка), не узгоджується із зазначеною AUC і, отже, не використовувалося.

^d Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози 20 мг/кг новозеландським білим кролям (Anthony): $AUC_{(0-8\text{ год})} = 3683$ мкмоль·хв/л (16,0 мкг·год/мл). Також доступні дані, отримані після в/в введення одноразової дози 45 мг/кг 2 новозеландським білим кролям (Holm), але повідомлені значення AUC були для рацемату (3189 і 1259 мкг·хв/мл [53,15 і 20,98 мкг·год/мл]), що були отримані у 2 кролів, відрізнялися в 2,5 раза, а t_{last} було ≤ 90 хвилин, тому ці значення не були використані.

^e Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози цитоксану 20 мг/кг новозеландським білим кролям (Anthony): $C_{max} = 0,22$ мкМ (0,049 мкг/мл), оцінене під час візуального огляду графіка, $AUC_{(0-8\text{ год})} = 53,7$ мкмоль·хв/л (0,198 мкг·год/мл).

^f Відповідно до короткої характеристики лікарського засобу (SmPC).

^g Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози цитоксану 1000 мг/м² (Chan): $C_0 = 254,4$ мкМ (66,4 мкг/мл), $AUC_{(0-inf)} = 1910$ мкМ·год (499 мкг·год/мл).

^h Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози цитоксану 1000 мг/м² (Chan): $C_0 = 40,5$ мкМ (9,0 мкг/мл), $AUC_{(0-inf)} = 996,3$ мкМ·год (220 мкг·год/мл).

Посилання

Anthony LB, Long QC, Struck RF, Hande KR. The effect of cimetidine on cyclophosphamide metabolism in rabbits. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;27:125-30.

Chan KK, Hong PS, Tutsch K, Trump DL. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide and metabolites with and without SR-2508. *Cancer Res.* 1994;54:6421-9.

Chaube S, Kury G, Murphy ML: Teratogenic effects of cyclophosphamide (NSC-26271) in the rat. *Cancer Chemother Rep* 1967;51:363-76.

Fritz H, Hess R. Effects of cyclophosphamide on embryonic development in the rabbit. *Agents Actions.* 1971;2:83-6.

Holm KA, Kindberg CG, Stobaugh JF, Slavik M, Riley CM. Stereoselective pharmacokinetics and metabolism of the enantiomers of cyclophosphamide. Preliminary results in humans and rabbits. *Biochem Pharmacol.* 1990;39:1375-84.

Hong PS, Srigritsanapol A, Chan KK. Pharmacokinetics of 4-hydroxycyclophosphamide and metabolites in the rat. Drug Metab Dispos. 1991;19:1-7.

Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis: a review. Teratog Carcinog Mutagen. 1985;5:75-88.

von Kreybig T. Die teratogene wirkung cyclophosphamid wahrend der embryonalen entwicklungsphase bei der ratte. Naunyn-Schniedeb Arch Exp Pathol Pharmacol. 1965;252:173-95.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Claussen U, Hettwer H, Voelcker G, Kregel HG, Servos G. The embryotoxicity of cyclophosphamide in rabbits during the histiotrophic phase of nutrition. Teratog Carcinog Mutagen. 1985;5:89-100.

US label cyclophosphamide.

Цитарабін

Номер CAS: 147-94-4

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза			NOAEL/ людини	
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		C_{max}	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC		AUC		
Інтраперитонеальне введення одноразової дози 10 мг/кг на 10,11 або 12-й день вагітності (GD10,11 або 12) [Chaube] $C_{max} =$ ~5,8 мкг/мл ^a $AUC_{(0-inf)} =$ ~15,9 мкг·год/мл ^a	Інтраперитонеальне введення одноразової дози 20 мг/кг GD11 або 12) [Chaube] $C_{max} =$ ~11,6 мкг/мл ^a $AUC_{(0-inf)} =$ ~31,7 мкг·год/мл ^a	<u>≥ 20 мг/кг</u> Розщеплення піднебіння, мікрогнатія, деформовані задні придатки, лапи і хвіст; скелетні дефекти, в тому числі деформація і злиття кісток черепа і придатків, ембріо-фетальна смертність	Не виявлено жодних даних про кролів ^b	Не виявлено жодних даних про кролів ^b	Не виявлено жодних даних про кролів ^b	В/в введення 100 мг/м ² кожні 12 годин (з 1 по 7-й день) Використовується багато схем, включаючи безперервну в/в інфузію (CIV) $C_{max} =$ ~2,8 мкг/мл ^c $AUC =$ 6,6 мкг·год/мл ^c	NOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 2,1$ (5,8/2,8) $AUC = 2,4$ (15,9/6,6) LOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 4,1$ (11,6/2,8) $AUC = 4,8$ (31,7/6,6)	<ul style="list-style-type: none"> Період напіввиведення короткий, швидко дезамінується до неактивного уридину арабінозиду за допомогою цитидиндезамінази Активною частиною є Ара-СТР, що гальмує ДНК-полімеразу Молекулярна маса = 243,217

^a Екстрапольоване або повідомлене значення після інтраперитонеального введення одноразової дози [¹⁴C] цитарабіну 20 мг/кг самцям щурів лінії Спрейг – Доулі (Parker): $C_{\max} = \sim 11,6$ мкг/мл за результатами візуального огляду графіка, $AUC_{(0-\infty)} = \sim 31,7$ мкг·год/мл з розрахунку на основі значень концентрації, оцінених під час візуального огляду графіка. Зверніть увагу, що зазначені концентрації в плазмі представляють загальну радіоактивність і що через 4 години лише 71 % загального рівня радіоактивності у плазмі був віднесений до інтактного цитарабіну (Parker). Таким чином, використане значення AUC та розраховані межі представляють верхню границю, а справжня AUC для інтактного цитарабіну, безумовно, буде нижчою. Також зверніть увагу, що дослідження вроджених аномалій проводили на щурах лінії Вістар. Також доступні ФК дані, що отримані у дослідженні самців щурів лінії Спрейг – Доулі, яким в/в вводили одноразову дозу цитарабіну 5 мг/кг (Zhang), самців щурів лінії Спрейг – Доулі, яким в/в вводили 2,64 мкг/кг ³H-маркованого цитарабіну (Simard), а щурам лінії Вістар внутрішньом'язово вводили 5,4 мг/кг цитарабіну в розчині з хітозан-бета-гліцерофосфатом (Mulik).

^b Доступні ФК дані, отримані у самців новозеландських білих кролів, яким в/в вводили одноразові дози 50 мг/кг цитарабіну (Zimmerman): показник $C_{\max} = 400$ мкМ (97 мкг/мл) оцінено під час візуального огляду графіка, показник AUC оцінювався за кліренсом (CL) 8,16 мл/(хв·кг) і дозою 50 мг/кг, $AUC = \text{доза}/CL = (50/8,16) (1 \text{ год}/60 \text{ хв}) = 102$ мкг·год/мл.

^c Екстрапольовано на дозу 100 мг/м² 2 рази на добу від зареєстрованого значення, отриманого після в/в введення одноразової дози 100 мг (1,67 мг/кг, 60 мг/м²) (Wan): показник $C_{\max} = \sim 7,0$ мкмоль/л (1,7 мкг/мл) оцінено під час візуального огляду графіка, $AUC = \text{доза}/CL = 100 \text{ мг}/845 \text{ мл/хв} = 1,97$ мкг·год/мл (що демонструє $AUC = 3,29$ мкг·год/мл при 100 мг/м² і 6,6 мкг·год/мл для 100 мг/м² 2 рази на добу).

NOAEL у мишей	LOAEL у мишей	Результати, отримані на мишах	Межі NOAEL/людини LOAEL/людини	Примітки
Доза C_{\max} AUC	Доза C_{\max} AUC			
0,5 мг/кг інтраперитонеальне введення (GD) 6–15 швейцарські миші [Ortega] $C_{\max} = \sim 0,50$ мкг/мл ^d AUC = $\sim 0,46$ мкг·год/мл ^d $C_{\max} = \sim 0,41$ мкг/мл ^e AUC = 0,315 мкг·год/мл ^e	2 мг/кг інтраперитонеальне введення GD 6–15 швейцарські миші [Ortega] $C_{\max} = \sim 2$ мкг/мл ^d AUC = $\sim 1,83$ мкг·год/мл ^d $C_{\max} = \sim 1,62$ мкг/мл ^e AUC = 1,26 мкг·год/мл ^e	Розщілина піднебіння, зміни у нирках та уретрі, полідактилія, олігодактилія	NOAEL: <u>миші</u> $C_{\max} = 0,16$ (0,46/2,8) ^f AUC = 0,06 (0,39/6,6) ^f LOAEL: <u>миші</u> $C_{\max} = 0,65$ (1,81/2,8) ^f AUC = 0,23 (1,55/6,6) ^f	Ця таблиця включена тому, що: а) вона показує, що за даними дослідження вроджених аномалій у мишей, які були включені до інформації про лікарський засіб у США, межі експозиції на рівні NOAEL становили < 1, б) межі експозиції у щурів на рівні NOAEL були набагато вищими, в) дані про кролів недоступні, тому у таблиці представлено дані про інший вид

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після інтраперитонеального введення одноразової дози цитарабіну 30 мг/кг швейцарським мишам (Dedrick): $C_{\max} = \sim 30$ мкг/мл за результатами візуального огляду графіка, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = \sim 27,5$ мкг·год/мл за розрахунком на основі значень концентрації, оцінених під час візуального огляду графіка. Зверніть увагу на великий діапазон екстраполяції.

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення одноразової дози цитарабіну 2,466 ммоль/кг (600 мг/кг) мишам (Baune): $C_{\max} = 2$ мкмоль/мл (486 мкг/мл) за результатами візуального огляду графіка, $AUC = 1,553$ мкмоль·год/мл (378 мкг·год/мл). Зверніть увагу на великий діапазон екстраполяції.

^c Значення для мишей були прийняті як середнє зі значень, отриманих з 2 джерел, які дали подібні значення, незважаючи на 20-кратну різницю у введених дозі, що свідчить про лінійну ФК.

Посилання

Bayne WF, Mayer LD, Swenson CE. Pharmacokinetics of CPX-351 (cytarabine/daunorubicin HCl) liposome injection in the mouse. *J Pharm Sci.* 2009;98:2540-8.

Chaube S, Kreis W, Uchida K, Murphy ML. The teratogenic effect of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in the rat. Protection by deoxycytidine. *Biochem Pharmacol.* 1968;17:1213-6.

Dedrick RL, Forrester DD, Cannon JN, el-Dareer SM, Mellett LB. Pharmacokinetics of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine (ARA-C) deamination in several species. *Biochem Pharmacol.* 1973;22:2405-17.

Mulik R, Kulkarni V, Murthy RS. Chitosan-based thermosensitive hydrogel containing liposomes for sustained delivery of cytarabine. *Drug Dev Ind Pharm.* 2009;35(1):49-56.

Parker RJ, Priester ER, Sieber SM. Comparison of lymphatic uptake, metabolism, excretion, and biodistribution of free and liposome-entrapped [¹⁴C]cytosine-beta-D-arabinofuranoside following intraperitoneal administration to rats. *Drug Metab Dispos.* 1982;10:40-6.

Ortega A, Puig M, Domingo JL. Maternal and developmental toxicity of low doses of cytosine arabinoside in mice. *Teratology.* 1991;44:379-84.

Simard P, Hoarau D, Khalid MN, Roux E, Leroux JC. Preparation and in vivo evaluation of PEGylated spherulite formulations. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1715(1):37-48.

Wan SH, Huffman DH, Azarnoff DL, Hoogstraten B, Larsen WE. Pharmacokinetics of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in humans. *Cancer Res.* 1974;34:392-7.

Zhang B, Lu Y, Chen J, Wu W. Effects of interior gelation on pharmacokinetics and biodistribution of liposomes encapsulating an anti-cancer drug cytarabine. *J Biomed Nanotechnol.* 2010;6:704-9.

Zimmerman CL. The disposition of cytosine arabinoside and its metabolite after single doses to rabbits. *Biopharm Drug Dispos.* 1990;11:121-9.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Goto T, Endo A. Dose- and stage-related sex difference in the incidence of cytosine arabinoside induced digit anomalies in the mouse fetus. *Teratology.* 1987;35:35-40. [Single dose data only.]

Kochhar DM, Penner JD, McDay JA. Limb development in mouse embryos. II. Reduction defects, cytotoxicity and inhibition of DNA synthesis produced by cytosine arabinoside. *Teratology.* 1978;18:71-92. [Single dose data only.]

Percy DH. Teratogenic effects of the pyrimidine analogues 5-iododeoxyuridine and cytosine arabinoside in late fetal mice and rats. *Teratology.* 1975;11:103-17. [Rats were dosed subcutaneously on GD18-21 and offspring sacrificed on PND10 and 20. NOAEL was 12.5 mg/kg and LOAEL was 25 mg/kg.]

Scott WJ, Ritter EJ, Wilson JG. Studies on induction of polydactyly in rats with cytosine arabinoside. *Dev Biol.* 1975;45:103-11. [100 mg/kg was the only dose level.]

Дабрафеніб

Номер CAS: 1195765-45-7

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		
Перорально 20 мг/кг посткоїтально на 1– 17-й день (рсD1– 17) ^a (FDA, США, с. 115) $C_{max} = 1,17$ мкг/мл ^b $AUC_{(0-t)} =$ 4,10 мкг·год/мл ^b	Перорально 300 мг/кг рсD1–17 ^a (FDA, США, с. 115) $C_{max} = 2,17$ мкг/мл ^c $AUC_{(0-t)} =$ 22,6 мкг·год/мл ^c	Дефекти міжшлуночкової перегородки серця; зниження кількості жовтих тіл, кількості імплантатів та кількості живих плодів	Жодних даних про кролів не виявлено	Жодних даних про кролів не виявлено	Відсутні	

^a Отримано під час комбінованого дослідження токсичної дії на фертильність самиць та ембріо-фетальний розвиток, в якому самицям вводили дозу протягом періоду за 2 тижні до спарювання і до D17 посткоїтального періоду. Кесарів розтин проводили на D21 посткоїтального періоду.

^b Фактичні значення рівня, досягнутого у плазмі після перорального прийому дабрафенібу 20 мг/кг протягом 24 днів у щурів (FDA, США, стор. 119):
 $C_{max} = 1,17$ мкг/мл, $AUC_{(0-t)} = 4,10$ мкг·год/мл.

^c Фактичні значення рівня, досягнутого у плазмі після перорального прийому дабрафенібу 300 мг/кг протягом 24 днів у щурів (FDA, США, стор. 119):
 $C_{max} = 2,17$ мкг/мл, $AUC_{(0-t)} = 22,6$ мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 202806 (25 Apr 2013).

Дазатиніб

Номер CAS: 302962-49-8

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза C_{\max} AUC	Доза C_{\max} AUC		Доза C_{\max} AUC	Доза C_{\max} AUC		
NOAEL не визначено	2,5 мг/кг перорально 6–15-й день вагітності (GD6–15) (FDA, США, с. 225) $C_{\max} = 0,021$ мкг/мл ^a AUC _(0-8 год) = 0,105 мкг·год/мл ^a	Збільшення втрат і резорбції у постімплантаційний період, зменшення чисельності приплоду; зігнута лопатка або плечова кістка	6 мг/кг перорально GD7–19 (FDA, США, с. 236) $C_{\max} = 0,227$ мкг/мл AUC _(0-inf) = 0,834 мкг·год/мл	LOAEL для MEFL не визначено	Відсутні: результати, отримані в остаточному дослідженні, були обмежені збільшенням скелетних варіацій (затримка окостеніння); ембріональна летальність, що спостерігалася під час визначення діапазону доз (DRF), при дозі 10 мг/кг була пов'язана з серйозною материнською токсичністю	

^a Фактичні значення, зафіксовані у плазмі крові через 10 днів (GD15) після перорального введення 2,5 мг/кг дазатинібу вагітним самицям щурів лінії Спрейг – Доулі (FDA, США, стор. 227): $C_{\max} = 0,021$ мкг/мл, AUC_(0-8 год) = 0,105 мкг·год/мл.

^b Фактичні значення, зафіксовані у плазмі крові через 13 днів (GD19) після перорального введення 6 мг/кг дазатинібу вагітним кролицям новозеландської білої лінії (FDA, США, с. 238): $C_{\max} = 0,227$ мкг/мл, AUC = 0,834 мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 21986/22072 (28 Jun 2006).

Додаткові посилання, що оцінювалися

Kassem MG, Ezzeldin E, Korashy HM, Mostafa GA. High-performance liquid chromatographic method for the determination of dasatinib in rabbit plasma using fluorescence detection and its application to a pharmacokinetic study. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013;939:73-9. [PK at 2.5 mg/kg was substantially different than reported in FDA, United States review: $C_{\max} = 0.459$ µg/mL, AUC = 3.289 µg·h/mL]

Флуконазол

Номер CAS: 86386-73-4

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза			NOAEL/ людини	
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		C_{max}	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC		AUC		
50 мг/кг перорально	80 мг/кг перорально	при ≥ 80 мг/кг: ембріо-летальність, розщілина піднебіння, аномальне черепно-лицьове окостеніння адактилія, брахігнатія	25 мг/кг перорально	75 мг/кг перорально	викидні (при дозі, що токсична для материнського організму)	400 мг	NOAEL:	
[інформація про лікарський засіб у США]	[інформація про лікарський засіб у США]	[інформація про лікарський засіб, FDA США, 1990a]	[інформація про лікарський засіб, FDA США, 1990a]	[інформація про лікарський засіб, FDA США, 1990a]		$C_{max} = 9,07$ мкг/мл ^e	<u>щури</u>	
$C_{max} = 33,8$ мкг/мл ^a	$C_{max} = 54$ мкг/мл ^a		$C_{max} = 27$ мкг/мл ^c	$C_{max} = 81$ мкг/мл ^c		$AUC_{(0-24 \text{ год})} = 134,8$ мкг·год/мл ^e	$C_{max} = 3,7$ (33,8/9,07)	
$AUC_{(0-inf)} = 380$ мкг·год/мл ^b	$AUC_{(0-inf)} = 608$ мкг·год/мл ^b	[інформація про лікарський засіб, FDA США, 1990a]	$AUC = 521$ мкг·год/мл ^d	$AUC = 1563$ мкг·год/мл ^d			AUC = 2,8 (380/134,8)	
							<u>кролі</u>	
							$C_{max} = 3,0$ (27/9,07)	
							AUC = 3,9 (521/134,8)	

Кінець таблиці: **Флуконазол**

							LOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 6,0$ (54/9,07) $AUC = 4,5$ (608/134,8) <u>кролі</u> $C_{\max} = 8,9$ (81/9,07) $AUC =$ 11,6 (1563/ 134,8)	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після перорального введення одноразової дози 20 мг/кг флуконазолу щурам (FDA, США, 1990а, с. 7): $C_{\max} = 13,5$ мкг/мл.

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після перорального введення одноразової дози 20 мг/кг флуконазолу щурам (Humphrey): $AUC_{(0-inf)} = 152$ мкг·год/мл.

^c Екстрапольовано із зареєстрованого значення після перорального введення одноразової дози 10 мг/кг флуконазолу кролям (FDA, США 1990а, с. 7): $C_{\max} = 10,8$ мкг/мл.

^d Розраховано з використанням показника кліренсу (Cl) плазми у кролів (0,8 мл/хв·кг, FDA, США 1990а, р. 8): $AUC = \text{доза}/Cl = (25 \text{ мг/кг})/(0,8 \text{ мл/хв}\cdot\text{кг}) (1 \text{ год}/60 \text{ хв}) = 521$ мкг·год/мл.

^e Фактичне значення після перорального введення одноразової дози флуконазолу 400 мг/добу (FDA, США 1990b, с. 7, 50-52): $C_{\max} = 9,07$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 134,8$ мкг·год/мл. Також доступні дані, отримані через 14 днів після повторного застосування, що свідчать про значне накопичення лікарського засобу: $C_{\max} = 18,89$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 349,9$ мкг·год/мл. Оскільки фармакокінетичні дані, отримані після повторного введення тваринам, недоступні, для розрахунку меж були використані фармакокінетичні дані, отримані після введення одноразової дози для людини.

Посилання

Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28:648-53.

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 019949 (26 Jan 1990a), p. 7, 13.

FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 019949 (17 Apr 1990b), p. 7, 50 – 52.

US label Diflucan.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis.* 1990;12 Suppl 3:S318-26.

Pittrow L, Penk A. Plasma and tissue concentrations of fluconazole and their correlation to breakpoints. *Mycoses.* 1997;40:25-32.

5-фторурацил (флуороурацил)

Номер CAS: 51-21-8

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{\max}	NOAEL/ людини	
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		AUC	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC				
Інтраперитонеальне введення одноразової дози 10 мг/кг 9-й день вагітності (GD9) [Wilson] $C_{\max} = 2,6$ мкг/мл ^a AUC = 3,89 мкг·год/мл ^a	Інтраперитонеальне введення одноразової дози 15 мг/кг (GD) 9 [Wilson] $C_{\max} = 3,87$ мкг/мл ^a AUC = 5,83 мкг·год/мл ^a	<u>Wilson</u> : 15 мг/кг: аномалії розвитку, ембріо-фетальна летальність <u>Kuwagata</u> : ≥ 17 мг/кг: мікро/анофтальм, черепно-лицьовий дефект, гідроцефалія, грижа головного мозку	NOAEL не визначено [DeSesso]	40 мг/кг підшкірно GD12 [DeSesso] $C_{\max} = 111$ мкг/мл ^b AUC = 11 мкг·год/мл ^b	Аномалії кінцівок у 85 % доношених плодів	500 мг/м ² (400–600 мг/м ²) при різних режимах дозування, включно з дозами до 3000 мг/м ² шляхом безперервної в/в інфузії протягом 46 годин ^c $C_{\max} = 29$ мкг/мл ^d AUC = 11,5 мкг·год/мл ^d	NOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 0,09$ (2,6/29) AUC = 0,3 (3,89/11,5) <u>кролі</u> NOAEL не визначено LOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 0,1$ (3,87/29)	<ul style="list-style-type: none"> Період напіврозпаду дуже короткий (у більшості пацієнтів 5-фторурацил у плазмі, не можна визначити через 90 хв після в/в введення), а ФК є нелінійною 5-фторурацил є пролікарським засобом : інгібітором тимідилатусинтетази

Кінець таблиці: **5-фторурацил (флуороурацил)**

							AUC = 0,5 (5,83/11,5) <u>кролі</u> C_{\max} = 3,8 (111/29) AUC = 1,0 (11/11,5)	є 5-фтор- дезоксіуридин монофосфат (5FdUMP) • Молекулярна маса 130,077
--	--	--	--	--	--	--	--	---

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після інтраперитонеального введення одноразової дози 5-фторурацилу 30 мг/кг щурам лінії Спрейг – Доулі (Zhang): C_{\max} = 7,74 мкг/мл, AUC = 11,66 мкг·год/мл.

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення 20 мг/кг 5-фторурацилу кролям (Kar): C_{\max} = 0,427 мкмоль/мл (55,5 мкг/мл), AUC = 2,535 мкмоль·хв/мл (5,5 мкг·год/мл).

^c Для порівняння використовували дозу 500 мг/м² для внутрішньовенного болюсного введення, хоча використовуються вищі дози (наприклад ~1500 мг/м²/добу безперервної в/в інфузії). Були розраховані дуже низькі межі, а використання вищих доз для людини зробить їх ще нижчими.

^d Екстрапольовано від зареєстрованого значення після перорального введення одноразової дози 5-фторурацилу 14,7 мг/кг (544 мг/м²) (Schaaf): C_{\max} = 32 мкг/мл за результатами візуального огляду графіка, AUC = 12,55 мкг·год/мл. Також доступні дані, отримані після ведення дози 370 мг/м² (Bossi): C_{\max} = 48,41 мкг/мл, AUC = 13,61 мкг·год/мл.

Посилання

DeSesso JM, Scialli AR, Goeringer GC. Teratology. 1995;51:172 (abstract)

Kar R, Cohen RA, Terem TM, Nahabedian MY, Wile AG. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rabbits in experimental regional chemotherapy. Cancer Res.1986;46:4491-5.

Kuwagata M, Takashima H, Nagao T. A comparison of the *in vivo* and *in vitro* response of rat embryos to 5-fluorouracil. J Vet Med Sci. 1998;60:93-9.

Schaaf LJ, Dobbs BR, Edwards IR, Perrier DG. Nonlinear pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil (5-FU) in colorectal cancer patients. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32:411-8.

Wilson JG. Teratogenic interaction of chemical agents in the rat. J Pharmacol Exp Therapeut. 1964;144:429-36.

Zhang C, Li G, Wang Y, Cui F, Zhang J, Huang Q. Preparation and characterization of 5-fluorouracil-loaded PLLA-PEG/PEG nanoparticles by a novel supercritical CO₂ technique. *Int J Pharm.* 2012;436:272-81.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Bocci G, Danesi R, Di Paolo AD, Innocenti F, Allegrini G, Falcone A, et al. Comparative pharmacokinetic analysis of 5-fluorouracil and its major metabolite 5-fluoro-5,6-dihydrouracil after conventional and reduced test dose in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2000;6:3032-7

Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. In: Woolham, DHM, editor. *Advances in Teratology, Volume 3.* New York: Academic Press. 1968. pp. 180-237. [no incidence were provided, but confirms malformations in rats as detailed by Kuwagata]

Huang Y, Wei Y, Yang H, Pi C, Liu H, Ye Y, Zhao L. A 5-fluorouracil-loaded floating gastroretentive hollow microsphere: development, pharmacokinetic in rabbits, and biodistribution in tumor-bearing mice. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:997-1008. [no systemic PK, only oral after 50 mg/kg dose; C_{max} = 2.55 μg/mL, AUC = 5.82 μg·h/mL]

Shuey DL, Lau C, Logsdon TR, Zucker RM, Elstein KH, Narotsky MG, et al. Biologically based dose-response modeling in developmental toxicology: biochemical and cellular sequelae of 5-fluorouracil exposure in the developing rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994a;126:129-44. [malformations were seen at 35 and 40 mg/kg administered SC on GD14; MEFL effects were seen at lower doses in other studies]

Shuey DL, Buckalew AR, Wilke TS, Rogers JM, Abbott BD. Early events following maternal exposure to 5-fluorouracil lead to dysmorphology in cultured embryonic tissues. *Teratology.* 1994b;50:379-86. [10 – 40 mg/kg SC on GD14, all malformations studied in explants]

US Adrucil label. [confirms malformations in rats as detailed by Kuwagata]

Zhao B, Zhao XL. [Pharmacokinetic studies on 5-fluorouracil and its metabolite in rabbits by high pressure liquid chromatography]. *Zhongguo Yao Li Xue Bao (Acta Pharmacol Sin).* 1988;9:275-8. Chinese. [PK after 170 mg/kg IV dose, which would require greater extrapolation than data from Kar]

Гідроксикарбамід

Номер CAS: 127-07-1

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини C _{max} AUC	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
<p>Доза</p> <p>C_{max}</p> <p>AUC</p> <p>100 мг/кг інтраперитонеально 9–12-й день вагітності (GD9–12)</p> <p>[Wilson]</p> <p>C_{max} = 47,3 мкг/мл^b</p> <p>Дані про AUC недоступні</p>	<p>Доза</p> <p>C_{max}</p> <p>AUC</p> <p>100 мг/кг інтраперитонеально (GD9–12)</p> <p>[Wilson]</p> <p>C_{max} = 80,6 мкг/мл^b</p> <p>Дані про AUC недоступні</p>	<p>Ембріо-фетальна летальність, очні та мозкові аномалії розвитку</p>	<p>Доза</p> <p>C_{max}</p> <p>AUC</p> <p>NOAEL не визначено</p> <p>ФК дані недоступні</p>	<p>Доза</p> <p>C_{max}</p> <p>AUC</p> <p>30 мг/кг</p> <p>[інформація про лікарський засіб у США]</p> <p>ФК дані недоступні</p>	<p>Результати, отримані на кролях</p> <p>650 мг/кг підшкірно GD12 [DeSesso 1990]: розщеплення верхньої губи/піднебіння, кісткові деформації у вигляді скорочення кінцівок і хвоста</p> <p>750 мг/кг SC GD12 [DeSesso 1977]: аномалії черепа та обличчя, також серйозні форми скорочення усіх кінцівок</p>	<p>Доза для людини</p> <p>C_{max}</p> <p>AUC</p> <p><u>Перорально при показаннях для застосування при онкологічних захворюваннях:</u></p> <p>80 мг/кг кожні 3 дні (Q3D), 20–30 мг/кг/добу</p> <p><u>перорально при серпоподібноклітинній анемії</u></p> <p>15–35 мг/кг/добу (555–1295 мг/м²)</p> <p>C_{max} = 52 мкг/мл^c AUC_(0-inf) = 184 мкг·год/мл^c</p>	<p>Межі</p> <p>NOAEL/ людини</p> <p>LOAEL/ людини</p> <p>NOAEL: <u>щури</u></p> <p>C_{max} = 0,9 (47,3/52)</p> <p>C_{max} нормалізована за дозою = 2,9 (100/35)^d</p> <p>AUC = 0,5 (600/1295)^e</p> <p><u>кролі</u></p> <p>NOAEL не визначено</p> <p>LOAEL:</p>	<p>Примітки</p> <ul style="list-style-type: none"> • ФК є нелінійною з коротким періодом напіввиведення (15 хв у щурів, 2–4 год у людини) • Молекулярна маса = 76,05 г/моль • ФК після інтраперитонеального і внутрішньовенного введення подібна (Wilson)

Кінець таблиці: Гідроксикарбамід

							<u>щури</u> $C_{\max} = 1,6$ (80,6/52) C_{\max} після дозы = 3,9 (137/35) ^d AUC = 0,6 (822/1295) ^e <u>кролі^f</u> $C_{\max} = 0,9$ (30/35) AUC = 0,3 (360/ 1295)	<ul style="list-style-type: none"> • Біодоступність становить 70–80 % у щурів і людей (Beckloff) • Немає надійних даних про несприятливий вплив на результати вагітності у людини
--	--	--	--	--	--	--	---	---

^a На етикетці у США зазначено, що «Гідроксисечовина є ембріо-токсичною і викликає аномалії розвитку плода (частково окостенілі кістки черепа, відсутність очних ямок, гідроцефалія, груднина, розділена на дві частини, відсутність поперекових хребців) при дозі 180 мг/кг/добу у щурів і 30 мг/кг/добу у кролів», але неясно, який саме вплив на які види тварин здійснювався. Таким чином, 30 мг/кг приймається як LOAEL, але результати наведено з публікацій, де згадувалися кролі, яким підшкірно вводили дози 650 і 750 мг/кг.

^b Фактичні значення після інтраперитонеального введення доз гідроксисечовини 100 і 137 мг/кг вагітним самицям щурів лінії Вістар (Wilson): $C_{\max} = 47,3$ мкг/мл при 100 мг/кг і 80,6 мкг/мл при 137 мг/кг.

^c Екстрапольовано із зареєстрованого значення після перорального введення одноразової дози 1000 мг (16,7 мг/кг) гідроксисечовини (Управління по контролю лікарських засобів та виробів медичного призначення Великої Британії (MHRA)): $C_{\max} = 24,6$ мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 87,79$ мкг·год/мл. Для розрахунку межі обрали дозу 35 мг/кг/добу. Хоча при онкологічних показаннях використовуються більш високі інтермітуючі дози, доза, що застосовується у разі серпоподібноклітинної анемії, більш релевантна для оцінки ризику онтогенетичної токсичності. Як підсумовано в таблиці нижче, також доступні інші ФК дані, отримані у людини.

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

^d Хоча дані про C_{\max} у щурів доступні, вони були отримані після інтраперитонеального введення, тоді як дані стосовно людини – після перорального введення. Таким чином, за відсутності більш прямих порівнянь фармакокінетики, також надається оцінене співвідношення на основі дози у мг/кг.

^e За відсутності даних про AUC у щурів коефіцієнт AUC ґрунтувався на співвідношенні доз у мг/м².

^f За відсутності ФК даних, отриманих у кролів, співвідношення C_{\max} було засноване на співвідношенні доз у перерахунку на мг/кг, а AUC – на основі співвідношення доз у мг/м².

Посилання

DeSesso JM, Jordan RL. Drug-induced limb dysplasias in fetal rabbits. *Teratology*. 1977;15:199-211.

DeSesso JM, Goeringer GC. Ethoxyquin and nordihydroguaiaretic acid reduce hydroxyurea developmental toxicity. *Reprod Toxicol*. 1990;4:267-75.

MHRA Public Assessment Report PL 10880/128-9, page 48.

US label Hydrea and Droxeia.

Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of hydroxyurea in pregnant rats and rhesus monkeys. *Teratology*. 1975;11:169-78.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Beckloff GL, Lerner HJ, Frost D, Russo-Alesi FM, Gitomer S. Hydroxyurea (NSC-32065) in biologic fluids: dose-concentration relationship. *Cancer Chemother Rep*. 1965;48:57-8. [PK data in cancer subjects, no AUC]

Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. *Blood*. 1992;79:2555-65. [PK data in sickle cell anemia subjects]

Chaube S, Murphy ML. The effects of hydroxyurea and related compounds on the rat fetus. *Cancer Res*. 1966;26:1448-57. [effects of single and repeated IP doses ≥ 125 mg/kg]

Gwilt PR, Tracewell WG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:347-58. [review article of PK publications]

Millicovsky G, DeSesso JM. Cardiovascular alterations in rabbit embryos in situ after a teratogenic dose of hydroxyurea: an in vivo microscopic study. *Teratology*. 1980;22:115-24. [effects on ex vivo embryos after 500 and 750 mg/kg to does on GD12]

Philips FS, Sternberg SS, Schwartz HS, Cronin AP, Sodergren JE, Vidal PM. Hydroxyurea. I. Acute cell death in proliferating tissues in rats. *Cancer Res*. 1967;27:61-75. [C_{\max} after 46, 184, and 1840 mg/kg IV dose, nonlinear PK]

Tracewell WG, Vaughan WP, Gwilt PR. Nonlinear disposition of hydroxyurea. *J Pharm Sci*. 1994;83:1060-1. [formal PK analysis of Philips data]

Villani P, Maserati R, Regazzi MB, Giacchino R, Lori F. Pharmacokinetics of hydroxyurea in patients infected with human immunodeficiency virus type I. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:117-21. [PK in HIV subjects]

Фармакокінетичні дані, отримані у людини

Посилання	Популяція	Доза	Спосіб	C_{max} (мкг/мл)	AUC (мкг·год/мл)	Примітки
Charache	Серпоподібноклітинна анемія	25 мг/кг	Перорально	19	$AUC_{(0-6)} = 1216$	Одиниці AUC були опубліковані як «мкг мл/хв», значення здається неправильним, оскільки ($C_{max} \square \square 6 \text{ год} = 114 \text{ кг·год/мл}$)
Villani	ВІЛ	У середньому 7,6 мг/кг 2 рази на добу	Перорально	0,135 нмоль/л = 0,135 мкмоль/мл = 10,3 мкг/мл	$AUC_{(0-12 \text{ год})} =$ 540 мкмоль·год/л = 41,1 мкг·год/мл; $AUC_{(0-24 \text{ год})} =$ 82,1 мкг·год/мл	
Огляд MHRA	Не зазначено – дослідження біоеквівалентності	1000 мг (16,6 мг/кг)	Перорально	24,6	$AUC_{(0-inf)} =$ 87,79 мкг·год/мл	Застосовуйте ці значення
Beckloff	Рак	20 мг/кг	Перорально	20,7	-	
		80 мг/кг	Перорально	128,1	-	

Ібрутиніб

Номер CAS: 936563-96-1

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		
40 мг/кг перорально 6–17-й день вагітності (GD6–17) (FDA, США, с. 126) $C_{\max} \square = 1,31$ мкг/мл ^c $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 5,348$ мкг·год/мл ^c	80 мг/кг перорально GD6–17 (FDA, США, с. 126) $C_{\max} \square = 2,627$ мкг/мл ^d $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 13,729$ мкг·год/мл ^d	Аномалії розвитку, в тому числі декстрокардія, ретрозофагеальна дуга аорти, персистуючий артеріальний стовбур, правобічна дуга аорти і перервана дуга аорти; збільшення післяімплантаційних втрат (збільшення випадків ранньої резорбції), зменшення кількості життєздатних плодів	30 мг/кг перорально GD7–19 (FDA, США, с. 135) $C_{\max} \square = 0,311$ мкг/мл ^e $AUC = 1,31$ мкг·год/мл ^e	100 мг/кг перорально GD7–19 (FDA, США, с. 135) ^c $C_{\max} \square = 1,83$ мкг/мл ^f $AUC = 21,00$ мкг·год/мл ^f	Збільшення випадків пре- та постімплантаційних втрат (збільшення випадків ранньої резорбції), зменшення кількості життєздатних плодів, викидні	

^a LOAEL для MEFL становила дозу, токсична для материнського організму, на що вказують підвищена смертність і викидні, клінічні ознаки, зниження маси тіла та споживання їжі.

^b Це було дослідження для визначення діапазону доз з обмеженою кількістю тварин ($n = 6$), а оцінка плода обмежувалася зовнішньою морфологією. Таким чином, невідомо, були це вісцеральні чи скелетні зміни.

^c Фактичні значення в плазмі після перорального введення 11 доз по 40 мг/кг ібрутинібу вагітним самицям щурів (FDA, США, стор. 130): $C_{\max} = 1,31$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 5,348$ мкг·год/мл.

^d Фактичні значення в плазмі після перорального введення 11 доз по 100 мг/кг ібрутинібу вагітним самицям щурів (FDA, США, стор. 130): $C_{\max} \square = 2,627$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 13,729$ мкг·год/мл.

^e Фактичні значення в плазмі після перорального введення 13 доз по 30 мг/кг ібрутинібу вагітним кролицям (FDA, США, стор. 136): $C_{\max} \square = 0,311$ мкг/мл, $AUC = 1,31$ мкг·год/мл.

^f Фактичні значення в плазмі після перорального введення 13 доз по 100 мг/кг ібрутинібу вагітним кролицям (FDA, США, стор. 136): $C_{\max} \square = 1,83$ мкг/мл, $AUC = 21,00$ мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 020552 (21 Aug 2013).

Ібупрофен

Номер CAS: 15687-27-1

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
Доза C _{max} AUC	Доза C _{max} AUC		Доза C _{max} AUC	Доза C _{max} AUC		C _{max} AUC		
180 мг/кг перорально 1–20-й день вагітності (GD1–20) [Adams] C _{max} □ = 205 мкг/мл ^a AUC = 597 мкг·год/мл ^a	Перорально GD1–20: LOAEL не визначено [Adams] Перорально GD9–10: 300 мг/кг [Carppon 2003] ^b При 300 мг/кг C _{max} □ = 341 мкг/мл ^a AUC = 995 мкг·год/мл ^a	GD1–20: жодних даних GD9–10: дефекти міжшлуночкової перегородки серця	60 мг/кг перорально GD1–29 [Adams] C _{max} □ = 26,6 мкг/мл ^d AUC _(0-inf) = 80,5 мкг·год/мл ^d 500 мг/кг перорально GD9–11 [Carppon 2003] ^b C _{max} □ = 222 мкг/мл ^b	LOAEL не визначено	Жодних	Максимальна доза становить 800 мг 4 рази на добу, 3200 мг/добу (13,3 мг/кг/доза, 53 мг/кг/добу) [інформація про лікарський засіб у США] C _{max} □ = 59 мкг/мл ^e AUC = 839 мкг·год/мл ^e	NOAEL: <u>щури</u> C _{max} □ = 3,4 (205/59,7) AUC = 0,7 (597/839) <u>кролі</u> ^c <u>NOAEL 60 мг/кг</u> C _{max} □ = 0,5 (26,6/59) AUC = 0,1 (80,5/839)	

Кінець таблиці: **Ібупрофен**

			$AUC_{(0-inf)} =$ 671 мкг·год/м л ^d				<u>NOAEL</u> 500 мг/кг $C_{max} \square = 3,8$ (222/59) $AUC = 0,8$ (671/839) LOAEL: <u>щури</u> $C_{max} \square = 5,8$ (341/59) $AUC = 1,2$ (995/839) <u>кролі</u> відсутній LOAEL	
--	--	--	--	--	--	--	--	--

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 25 мг/кг ібупрофену (суспензії) у щурів Sprague Dawley (Ви): $C_{max} = 28,4$ мкг/мл, $AUC_{(0-inf)} = 4971,3$ мкг·хв/мл (82,9 мкг·год/мл). Зауважте, що різні дані (в 5–7 разів нижчі значення) доступні з однієї лабораторії при дозі 25 мг/кг, де єдина відмінність полягає в тому, що ібупрофен вводили у твердих желатинових капсулах порівняно з суспензією (Newa): $C_{max} = 5,32$ мкг/мл, $AUC = 12,41$ мкг·год/мл.

^b Щоб покращити виявлення дефектів міжшлуночкової перегородки (VSD) та дефектів середньої лінії (що спостерігаються у людей у разі застосування інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП)), вплив (експозиція) обмежувався чутливим періодом серцево-судинного розвитку і закриття серединної лінії (тобто GD9–10 у щурів і GD9–11 у кролів). За рахунок обмеження періоду впливу (експозиції) токсичність для шлунково-кишкового тракту матері було зменшено, що дало змогу вводити вищі дози.

^c Для кролів як NOAEL включено два значення, оскільки жоден дизайн дослідження не був ідеальним для оцінки ризику онтогенетичної токсичності

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

відповідно до поточних стандартів. В дослідженні Adams вводили дози кролям на GD1–29 замість звичайного періоду GD7–19, тоді як в дослідженні Cappon вводили дози кролям тільки протягом GD9–11 для покращення виявлення дефектів VSD та середньої лінії

^d Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 56 мг/кг ібупрофену самцям новозеландських білих кроликів (Kondal): $C_{\max} = 24,85$ мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 75,14$ мкг·год/мл.

^e Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 14,8 мг/кг (середньої) ібупрофену (Konstan): $C_{\max} = 65,5$ мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 14,0$ мкг·хв/мл (233 мкг·год/мл). Зверніть увагу, що C_{\max} було помножено на 0,9 (13,3/14,8), щоб отримати екстрапольовану C_{\max} . C_{\max} після одноразової дози, ймовірно, представляє C_{\max} в рівноважному стані, оскільки період напіввиведення короткий (приблизно 1,8–2 години [на етикетці у США]) і невелике накопичення очікується за рівнянням: накопичення = $1/(1 - e^{-k \cdot \text{tau}})$, де $k = 0,693/t_{1/2}$ з $t_{1/2} = 2$ години і $\text{tau} = 6$ годин (що дає коефіцієнт накопичення 1,1). AUC помножено на 4, щоб отримати добову AUC для дозування QID (59,2 мг/кг/добу), а потім на 0,9, щоб отримати екстрапольовану AUC для 53 мг/кг/добу.

Посилання

Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, et al. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969;15:310-30.

Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68:47-56.

Kondal A1, Garg SK. Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. *Indian J Exp Biol*. 2003;41:1322-4. Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, Kirchner HL, Hilliard KA, Hilliard JB, et al. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:1086-91.

Newa M, Bhandari KH, Kim JO, Im JS, Kim JA, Yoo BK, et al.. Enhancement of solubility, dissolution and bioavailability of ibuprofen in solid dispersion systems. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008;56:569-74.

US Motrin label

You X, Xing Q, Tuo J, Song W, Zeng Y, Hu H. Optimizing surfactant content to improve oral bioavailability of ibuprofen in microemulsions: just enough or more than enough? *Int J Pharm*. 2014;471:276-84.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Cappon GD, Fleeman TL, Cook JC, Hurtt ME. Combined treatment potentiates the developmental toxicity of ibuprofen and acetazolamide in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2005;28:409-21. [confirmed VSD findings in Cappon 2003]

Cook JC, Jacobson CF, Gao F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68:5-26. [review article: captured data from Adams]

Malm H, Borisch C. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants, and antigout medications. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK, editors. *Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment (Third Edition)*. Boston: Academic Press; 2015. p. 27- 58. [mainly human data]

Іматиніб

CAS Номер: 152459-95-5 (220127-57-1 як мезилат)

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза C_{\max} AUC	Доза C_{\max} AUC		Доза C_{\max} AUC	Доза C_{\max} AUC		
30 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США, с. 69) $C_{\max} = 3,57$ мкг/мл ^a AUC = 39,28 мкг·год/мл ^a	100 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США, с. 69) $C_{\max} = 12,14$ мкг/мл ^b AUC = 142,55 мкг·год/мл ^b	Ексенцефалія та/або протрузія язика, енцефалоцеле, відсутні лобові або тім'яні кістки; посилені післяімплантаційні втрати, зменшення виживання плодів	60 мг/кг перорально GD7–19 (FDA, США, с. 72) $C_{\max} = 53,06$ мкг/мл ^c AUC = 699,8 мкг·год/мл	LOAEL не визначено	Немає	

^a Інтерпольовано з повідомлених значень у плазмі після пероральної одноразової дози 15 і 50 мг/кг іматинібу у самиць щурів (FDA, США, стор. 24): при дозі 15 мг/кг $C_{\max} = 1,69$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 15,40$ мкг·год/мл; при дозі 50 мг/кг $C_{\max} = 6,07$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 71,276$ мкг·год/мл.

^b Екстрапольовано з повідомлених значень у плазмі після пероральної одноразової дози іматинібу 50 мг/кг у самиць щурів (FDA, США, стор. 24) : $C_{\max} = 6,07$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 71,276$ мкг·год/мл.

^c Повідомлене значення після одноразової дози 60 мг/кг перорального іматинібу у видів кролів (FDA, США, стор. 26): $C_{\max} = 53,06$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 699,8$ мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 021335 (04 May 2001).

Ізотретиноїн (13-цис-ретиноєва кислота)

Номер CAS: 4759-48-2

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{\max}		
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		AUC		
AUC	AUC		AUC	AUC				
50 мг/кг перорально доза на GD10 [Tembe]	100 мг/кг перорально доза на GD10 [Tembe]	LOAEL: мікротія і клишоногість. Вищі дози: мікроцефалія, аномалія, екзотальм, протрузія язика, розщеплення губи, гіпоплазія нижньої щелепи, щілина піднебіння, надмірно розвинені сосочки, анальтрезія, розщеплення хребта,	3 мг/кг перорально GD8–11 [Eckhoff]	15 мг/кг перорально GD8–11 [Eckhoff]	Збільшення резорбції, аномалії розвитку, включаючи дефекти очей, хвоста, кардіомегалію, нарости на шкірі мордочки	0,5 мг/кг два рази на день (1 мг/кг/день) $C_{\max} = 0,32$ мкг/мл ^d AUC = 7,52 мкг·год/мл ^d	NOAEL: <u>щура</u> $C_{\max} = 2,8$ (0,9/0,32) AUC = 0,6 (4,8/7,52) <u>кроля</u> $C_{\max} = 3,0$ (0,95/0,32) AUC = 1,6 (12,2/7,52) LOAEL:	
$C_{\max} = 0,9$ мкг/мл ^a	$C_{\max} = 1,8$ мкг/мл ^a		$C_{\max} = 0,95$ мкг/мл ^b	$C_{\max} = 3,1$ мкг/мл ^c				
AUC _(0-10 год) = 4,8 мкг·год/мл ^a	AUC _(0-10 год) = 9,6 мкг·год/мл ^a		AUC = 12,2 мкг·год/мл ^b	AUC = 49,1 мкг·год/мл ^c				

Кінець таблиці: **Ізотретиноїн (13-цис-ретиноєва кислота)**

		деформований хвіст і безхвостість; збільшення резорбції					щура C _{max} = 5,6 (1,8/0,32) AUC = 1,3 (9,6/7,52) <u>кроля</u> C _{макс} = 9,7 (3,1/0,32) AUC = 6,5 (49,1/7,52)	
--	--	---	--	--	--	--	--	--

^a Екстрапольовано з зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 500 мг/кг ізотретиноїну у щурів Wistar (Tembe): C_{max} = 9,07 мкг/мл, AUC_(0-10 год) = 47,9 мкг·год/мл.

^b Фактичні значення після одноразової пероральної дози 3 мг/кг ізотретиноїну у новозеландських білих кролів (Eckhoff): C_{max} = 0,952 мкг/мл, AUC = 12,2 мкг·год/мл.

^c Фактичні значення після одноразової пероральної дози 15 мг/кг ізотретиноїну у новозеландських білих кролів (Eckhoff): C_{max} = 3,099 мкг/мл, AUC_(0-10 год) = 49,1 мкг·год/мл.

^d Екстрапольовано з зареєстрованого значення після 80 мг (1,33 мг/кг) ізотретиноїну перорально з їжею (марка США): C_{max} = 0,86 мкг/мл, AUC_(0-10 год) = 10,0 мкг·год/мл. Екстраполяція C_{max} була заснована на дозі 0,5 мг/кг, тоді як екстраполяція AUC була заснована на добовій дозі 1 мг/кг/добу. Дані фармакокінетики також доступні під час голодування натще, але для розрахунку межі були використані вищі значення, отримані після прийому їжі: C_{max} = 0,3 мкг/мл, AUC = 3,7 мкг·год/мл.

Посилання

Eckhoff C, Chari S, Kromka M, Staudner H, Juhasz L, Rudiger H, et al. Teratogenicity and transplacental pharmacokinetics of 13-cis-retinoic acid in rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;125:34-41.

Tembe EA, Honeywell R, Buss NE, Renwick AG. All-trans-retinoic acid in maternal plasma and teratogenicity in rats and rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1996;141:456-72.

US label isotretinoin

Метотрексат

Номер CAS: 59-05-2

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{max}	NOAEL/ людини	
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		AUC	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC				
NOAEL не виявлено	0,1 мг/кг IP GD9 [Jordan, Woo] $C_{max} = 0,21$ мкг/мл ^a AUC = 0,067 мкг·год/мл ^a	Резорбовані приплоди, аномалії розвитку	NOAEL не виявлено	0,3 мг/кг внутрішньовенно GD10 [Jordan] $C_{max} = 1,58$ мкг/мл ^b AUC = 0,61 мкг·год/мл ^b	Гідроцефалія, мікрофтальмія, розщеплення губи і піднебіння, мікрогнатія, дисплазія крижових і каудальних хребців, фокомелія, гемімелія, синдактилія і ектодактилія; ембріональна летальність, резорбції	<u>Псоріаз</u> : 10–25 мг Q7D (5,9–14,7 мг/м ²) перорально або внутрішньовенно <u>Гостра лімфобластна лейкемія (ALL)</u> : індукція – 3,3 мг/м ² на добу; підтримуюча – 15 мг/м ² перорально двічі на тиждень <u>Хоріокарцинома</u> : 15–30 мг перорально QD 5 (8,8–17,6 мг/м ²)	NOAEL: <u>щури</u> NOAEL не виявлено LOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 0,1$ (0,21/2,14) AUC = 0,02 (0,067/3,28)	Дані про MEFL у тварин наведені після одноразової дози, тому <u>межі, ймовірно, будуть навіть нижчі, якщо дозувати впродовж усього органогенезу</u>

Кінець таблиці: **Метотрексат**

						<p><u>Лімфома</u>: 10–25 мг QD 4–8 перорально (5,9–14,7/мг/м²); 0,625–2,5 мг/кг (23–92,5 мг/м²)</p> <p><u>Грибоподібний мікоз</u>: 5–50 мг Q7D перорально (2,9 – 29 мг/м²)</p> <p><u>Ревматоїдний артрит (RA)</u>: 7,5 мг Q7D перорально (4,4 мг/м²)</p> <p>$C_{\max} = 2,14$ мкг/мл</p> <p>AUC = 3,28 мкг·год/мл</p>	<p><u>кролі</u></p> <p>$C_{\max} = 0,7$ (1,58/2,14)</p> <p>AUC = 0,2 (0,61/3,28)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразового в/в введення 0,31 мг/кг метотрексату щурам Вістар (Scheufler 1982): $C_0 = 0,64$ мкг/мл, $AUC_{(0,1-4 \text{ год})} = 0,207$ мкг·год/мл. Інші дані ФК також доступні, як показано в таблиці нижче. Дані з Scheufler 1982 були обрані для розрахунків меж, оскільки вони вимагали найменшого ступеня екстраполяції в тому ж штамі, що й дослідження тератології.

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після в/в введення 1,33 мг/кг метотрексату самцям кролів (Iven): $C_{\max} = 7$ мкг/мл, $AUC = 2,72$ мкг·год/мл. Також доступні дані після в/в введення 10 мг/кг метотрексату самицям новозеландських білих кролів (Stagni): $C_{\max} = 74$ мкг/мл, $AUC = 31,4$ мкг·год/мл. Дані Iven були обрані для розрахунків меж, оскільки вони потребували найменшого ступеня екстраполяції на дозу в дослідженні тератології.

^c Як зазначалося, існує велика різноманітність доз, схем і способів введення, що використовуються за різними показаннями (маркування США). Внутрішньовенна доза 25 мг (14,7 мг/м²) при псоріазі була обрана для порівняння фармакологічної межі, оскільки це була найвища доза для неонкологічних показань, а також забезпечувала б більшу експозицію, ніж 50 мг (29 мг/м²) пероральної дози (грибоподібний мікоз), оскільки біодоступність при пероральному прийомі становить лише ~ 40 %.

^d Екстрапольовано до 14,7 мг/м² від повідомленого значення після одноразової в/в дози 30 мг/м² метотрексату (Campbell): $C_{\max} = 4,37$ мкг/мл за візуальним оглядом графіка, $AUC_{(0-\text{inf})} = 6,69$ мкг·год/мл. Також доступні дані після перорального застосування (Campbell): $C_{\max} = 0,50$ мкг/мл за візуальним оглядом

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

графіка, $AUC_{(0-inf)}=2,34$ мкг·год/мл.

Посилання

Campbell MA, Perrier DG, Dorr RT, Alberts DS, Finley PR. Methotrexate: bioavailability and pharmacokinetics. Cancer Treat Rep. 1985;69:833-8.
Iven H, Brasch H, Engster J. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol. 1985;15:115-20. Jordan RL, Wilson JG, Schumacher HJ. Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. Teratology. 1977;15:73-9.
Scheufler E. Evidence of nonlinear pharmacokinetics of methotrexate in the rat. Pharmacology. 1982;25:51-6.
US label methotrexate.
Woo DC, McClain RM, Hoar RM. Potentiation of methotrexate embryoletality by aspirin in rats. Teratology. 1978;17:37-41.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Berry CL. Transient inhibition of DNA synthesis by methotrexate, in the rat embryo and foetus. J Embryol Exp Morphol. 1971;26:469-74. [increased resoprtions at ≥ 1 mg/kg]
Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94:187-207. [review article]
Kim MM, Lee SH, Lee MG, Hwang SJ, Kim CK. Pharmacokinetics of methotrexate after intravenous and intramuscular injection of methotrexate-bearing positively charged liposomes to rats. Biopharm Drug Dispos. 1995;16:279-93. [PK in Sprague Dawley rats at 4 mg/kg dose]
Scheufler E, Zetler G, Iven H. Pharmacokinetics and organ distribution of methotrexate in the rat. Pharmacology. 1981;23:75-81. [PK only at 31 mg/kg dose]
Stagni G, Shukla C. Pharmacokinetics of methotrexate in rabbit skin and plasma after iv-bolus and iontophoretic administrations. J Control Release. 2003;93:283-92. [PK only at 10 mg/kg dose]
Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of methotrexate in pregnant rats and rhesus monkeys. Teratology. 1979;19:71-9. [no AUC data, only concentrations at 0.25 hours]

Фармакологічні дані у щурів

Посилання	Доза (мг/кг)	Спосіб введення	Штам	C_{max} (мкг/мл)	AUC (мкг·год/мл)	Примітки
Wilson	0,3	внутрішньовенно	Wistar	0,40	-	C_0 було оцінено за графіком, оскільки 1-а часова точка була 0,25 години
Scheufler 1981	31	внутрішньовенно	Wistar	177	$AUC_{(0-inf)} = 38,4$	C_{max} дорівнює C_0
Scheufler 1982	0,31	внутрішньовенно	Wistar	0,64	$AUC_{(0.1-4год)} = 0,207$	
Kim	4,0	внутрішньовенно	Sprague Dawley	40	$AUC_{(0-inf)} = 2,88$	C_{max} було визначено за візуальним оглядом графіка, AUC становила 173 мкг·хв/мл

Пазопаніб

CAS No: 444731-52-6

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		
1 мг/кг перорально GD6–17 (FDA, США, ст. 218)	3 мг/кг перорально GD6–17 (FDA, США, ст. 218)	Аномалії розвитку великих судин, відсутня безіменна артерія	3 мг/кг перорально GD7–19 (FDA, США, ст. 225)	10 мг/кг перорально GD7–19 (FDA, США, ст. 225)	Збільшення постімплантаційних втрат	
$C_{\max} = 3,47$ мкг/мл ^a	$C_{\max} = 10,4$ мкг/мл ^a		$C_{\max} = 0,130$ мкг/мл ^b	$C_{\max} = 1,063^d$ мкг/мл ^a		
AUC = 0,028 мкг·год/мл ^a	AUC = 0,083 мкг·год/мл ^a		AUC _(0-t) = 0,517 мкг·год/мл ^c	AUC _(0-t) = 1,723 мкг·год/мл ^d		

^a Екстрапольоване або фактичне зареєстроване значення в плазмі після перорального прийому пазопаніб у щурів Sprague Dawley (FDA, США, стор. 249): $C_{\max} = 10,4$ мкг/мл, AUC = 83 мкг·год/л (0,083 мкг·год/мл).

^b Фактичні значення в плазмі після 3 мг/кг пазопаніб у кролів (FDA, США, стор. 227): $C_{\max} = 0,130$ мкг/мл.

^c Екстрапольовано із зареєстрованого значення після 10 мг/кг пазопаніб у кроликів (FDA, США, стор. 227): AUC_(0-t) = 1,723 мкг·год/мл.

^d Фактичні значення в плазмі після 10 мг/кг пазопаніб у кроликів (FDA, США, стор. 227): $C_{\max} = 1,063$ мкг/мл, AUC_(0-t) = 1,723 мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 022456 (18 Sep 2009).

Додаткові посилання, що оцінювалися

US Label Votrient.

Фенітоїн

CAS No.: 57-41-0

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кроликах	Доза для людини	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{max}		
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		AUC		
AUC	AUC		AUC	AUC				
150 мг/кг перорально GD6–15 (Kim) $C_{max} = 13,4$ мкг/мл ^a AUC=205 мкг·год/мл ^a	300 мг/кг перорально GD 6–15 (Kim) $C_{max} = 26,8$ мг/мл ^a AUC = 410 мкг·ч/мл ^a	Зовнішні ознаки (протрузія язика, менінгоенцефалоцеле куполоподібна голова, анасарка та гіперфлексія кінцівок), скелетна аномалія (коротке ребро)	50 мг/кг перорально GD7–18 [McClain] $C_{max} = 27$ мкг/мл ^b AUC _(0-24h) = 193 мкг·год/мл ^c	75 мг/кг перорально GD7–18 [McClain] $C_{max} = 34$ мкг/мл ^d AUC _(0-24h) = 290 мкг·год/мл ^c	Відкриті очі, ущелини піднебіння та аномалії кінцівок, які включали укорочені та вигнуті довгі кістки, високе склепіння стопи, синдактилію	до 625 мг/день п/о розчину ^e $C_{max} = 14,5$ мг/мл ^f AUC = 291 мкг·год ^g	NOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 0,9$ (13,4/14,5) AUC = 0,7 (205/291) <u>кролі</u> $C_{max} = 1,9$ (27/14,5) AUC = 0,7 (193/291) LOAEL:	

Кінець таблиці: **Фенітоїн**

							<u>щури</u> $C_{\max} = 1,8$ (26,8/14,5) $AUC = 1,4$ (410/291) <u>кролі</u> $C_{\max} = 2,3$ (34/14,5) $AUC = 1,0$ (290/291)	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

^a Фактичне або екстрапольоване значення після пероральної дози 150 мг/кг фенітоїну GD8 у щурів Sprague Dawley (Rowland): $C_{\max} = 13,4$ мкг/мл, $AUC_{(0-\text{inf})} = 205$ мкг·год/мл. Дані ФК також доступні для GD17: $C_{\max} = 30,2$ мкг/мл, $AUC_{(0-\text{inf})} = 906$ мкг·год/мл.

^b Фактичне значення після одноразової пероральної дози 50 мг/кг фенітоїну у самиць новозеландських білих кролів (McClain): $C_{\max} = 27$ мкг/мл. Дані ФК також доступні після пероральної дози 30 мг/кг фенітоїну у самців новозеландських білих кролів (Medhi): $C_{\max} = 12,8$ мкг/мл. Було використано значення від McClain, оскільки воно було отримано від самиць, не вимагало екстраполяції та було отримано разом із дослідженням онтогенетичної токсичності.

^c Екстрапольовано з повідомленого значення після пероральної дози 30 мг/кг фенітоїну у самців новозеландських білих кролів (Medhi): $AUC = 116$ мкг·год/мл, з розрахунку на основі значень концентрації, оцінених візуальним оглядом графіка, оскільки опубліковане значення не узгоджується з іншими даними в статті.

^d Інтерпольовано з фактичних значень після одноразової пероральної дози 50 або 100 мг/кг фенітоїну у самиць новозеландських білих кролів (McClain): $C_{\max} = 27$ мкг/мл і 41 мкг/мл при 50 і 100 мг/кг відповідно.

^e Фенітоїн доступний у вигляді розчину для перорального прийому з MRHD 625 мг/добу (інтервал між дозуванням незрозумілий) і у вигляді капсул з подовженим вивільненням з MRHD до 600 мг/добу (за 3 прийоми). Для порівняння експозиції застосовували дозу 250 мг (10 мл) як разову дозу для C_{\max} і дозу 625 мг/добу перорального розчину використовували для AUC , оскільки експозиція при застосуванні розчину була вищою, ніж при застосуванні капсул з пролонгованим вивільненням (FDA, США 1986).

^f Екстрапольовано до дози 250 мг із зазначеного значення після одноразової дози 125 мг перорального розчину фенітоїну (FDA, США, 2002): $C_{\max} = 2,268$

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 58,2$ мкг·год/мл. Дані ФК також доступні для дози 100 мг перорального розчину та для капсул з подовженим вивільненням (FDA, США, 1986). Для C_{\max} був застосований коефіцієнт накопичення 3,2, який був оцінений з рівняння: $\text{накопичення} = 1/(1 - e^{-k \cdot \tau})$, де $k = 0,693/t_{1/2}$ з $t_{1/2} = 14,924$ години і $\tau = 8$ годин (тобто, $1/(1 - e^{-0,372}) = 1/(1 - 0,690) = 1/0,31 = 3,2$).

§ Екстрапольовано до 625 мг/добу від повідомленого значення після одноразової дози 125 мг перорального розчину фенітоїну (FDA, США, 2002): $AUC_{(0-\infty)} = 58,2$ мкг·год/мл.

Посилання

- ANDA #40-420 Bioequivalence Review, Phenytoin FDA, United States Approval package, Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review 040420/S-000 FDA, United States Approval Package (Bioequivalence Review) for ANDA 088771 (22 Oct 1986), p. 32.
- FDA, United States Approval Package (Bioequivalence Review) for ANDA 040420 (19 Apr 2002), p. 40.
- Kim SH, Lee IC, Baek HS, Lim JH, Moon C, Shin DH, Kim SH, Park SC, Kim JC. Dose-response effects of diphenylhydantoin on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2012;95:337-45.
- McClain RM, Langhoff L. Teratogenicity of diphenylhydantoin in the New Zealand white rabbit. *Teratology.* 1980;21:371-9.
- Medhi B, Prakash A, Joshi R, Byrav DS. Effect of esomeprazole on pharmacokinetics of phenytoin in rabbits. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2012;56:382-7.
- Rowland JR, Binkerd PE, Hendrickx AG. Developmental toxicity and pharmacokinetics of oral and intravenous phenytoin in the rat. *Reprod Toxicol.* 1990;4:191-202.
- US label Dilantin oral solution.
- US label Dilantin extended release capsules.

Помалідомід

CAS No.: 19171-19-8

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{\max}		
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		AUC		
AUC	AUC		AUC	AUC				
NOAEL не визначено	25 мг/кг перорально GD6–17 [FDA, США 2013a] $C_{\max} = 2,7$ мкг/мл ^a $AUC_{(0-24)} = 34,3$ мкг·го д/мл ^a	Відсутність сечового міхура та щитовидної залози, зрощення та зміщення елементів поперекового та грудного відділів хребців (хребців, центральних та/або нервових дуг), резорбції, збільшення постімплантаційної втрати, зниження чисельності життєздатних плодів	NOAEL не визначено	10 мг/кг перорально GD7–19 [FDA, США 2013a] $C_{\max} = 0,072$ мкг/мл ^b $AUC_T = 0,418$ мкг·го д/мл ^b	Дефекти міжшлуночкової перегородки; неправильні, зрощені або невеликі хвостові хребці	4 мг/добу 21 (2,4 мг/м ² /добу) $C_{\max} = 0,079$ мкг/л ^c $AUC_{(0-24h)} = 0,402$ мкг·го д/мл ^d	NOAEL: <u>щури</u> NOAEL не ідентифіковано <u>кролі</u> NOAEL не ідентифіковано LOAEL: <u>щури</u> $C_{\max} = 34$ (2,7/0,079) $AUC = 85$ (34,3/0,402)	

Кінець таблиці: **Помалідомід**

							<u>кролі</u> $C_{\max} = 0,9$ (0,072/0,079) $AUC = 1,0$ (0,418/0,402)	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

^a Фактичне значення GD17 після пероральної дози 25 мг/кг помалідоміду у вагітних щурів Sprague Dawley (FDA, США 2013а, стор. 152): $C_{\max} = 2,729$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 34,34$ мкг·год/мл.

^b Фактичне значення GD17 після пероральної дози 10 мг/кг помалідоміду у вагітних новозеландських білих кролів (FDA, США 2013а, с. 163): $C_{\max} = 0,072$ мкг/мл, $AUC_{\tau} = 0,418$ мкг·год/мл.

^c Фактичне значення після пероральної дози 4 мг помалідоміду протягом 8 днів у пацієнтів із множинною мієломою (FDA, США 2013b, с. 24): $C_{\max} = 0,079$ мкг/мл.

^d Фактичне значення після пероральної дози 4 мг/кг помалідоміду протягом 4 тижнів (FDA, США 2013а, с. 180): $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 0,402$ мкг·год/мл.

Посилання

FDA, United States Pharmtox Review for Pomalyst NDA 204026 (08 Feb 2013a), pp. 149-156, 158-170, 178-180.

FDA, United States ClinPharm Review for Pomalyst NDA 204026 (08 Feb 2013b), p. 25.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Gay F, Mina R, Troia R, Bringham S. Pharmacokinetic evaluation of pomalidomide for the treatment of myeloma. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9:1517-27. [review article, data from Hoffman]

Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, Schafer P, Kosek J, Capone L, et al. Absorption, metabolism and excretion of [14C] pomalidomide in humans following oral administration. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71:489-501. [PK in healthy volunteers, used data for patients from FDA, United States reviews]

Рибавірин

CAS No.: 36791-04-5

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		
C _{max}	C _{max}		C _{max}	C _{max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		
0,3 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США с. 64) C _{max} = 3,8 нг/мл ^а AUC = 8,28 нг·год/мл ^а	1,0 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США с. 64) C _{max} = 12,7 нг/мл ^а AUC = 27,6 нг·год/мл ^а	Гідроцефалія, складки сітківки, грижі діафрагми, зміщення надниркових залоз, зміщення стравоходу, судинні дефекти; зайві хребці, сколіоз, зрощені ребра та хребці, розщеплена груднина, ектродактилія, неправильна ротація задніх кінцівок; підвищена постімплантаційна втрата	0,3 мг/кг перорально GD6–18 (FDA, США с. 68) Жодних даних про ФК у кролів не знайдено	1,0 мг/кг перорально GD6–18 (FDA, США, с. 68) Жодних даних про ФК у кролів не знайдено	Аномальні шийно-грудні артерії	Рибавірин піддається значному метаболізму 1-го проходження. Як проліки він швидко анаболізується в рибавірину монофосфат та рибавірину трифосфат, які відіграють певну роль у його протівірусній активності (Dixit). Він також дерибозильований до триазолкарбоксаміду (Lin). Внесок кожного з цих метаболітів у вплив на розвиток щурів невідомий.

^а Екстрапольовано із зареєстрованого значення в плазмі після одноразової пероральної дози рибавірину 10 мг/кг у самиць щурів Sprague Dawley (FDA, США, стор. 76): C_{max} = 0,127 мкг/мл, AUC = 0,276 мкг·год/мл. Примітка: ≥ 10-кратна екстраполяція.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 020903 (18 May 1998).

Додаткові посилання, що оцінювалися

Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:832-42

Liao S, Jin X, Li J, Zhang T, Zhang W, Shi W, et al. Effects of silymarin, glycyrrhizin, and oxymatrine on the pharmacokinetics of ribavirin and its major metabolite in rats. *Phytother Res.* 2016;30:618-26. [at 30 mg/kg in fasted male Sprague Dawley rats: $C_{max} = 1.36 \mu\text{g/mL}$, $AUC(0-\text{inf}) = 14.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$]

Lin CC, Yeh LT, Luu T, Lourenco D, Lau JY. Pharmacokinetics and metabolism of [¹⁴C]ribavirin in rats and cynomolgus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1395-8. [at 30 mg/kg in fasted male Sprague Dawley rats: $C_{max} = 0.433 \mu\text{g/mL}$, $AUC(0-\text{inf}) = 3.04 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$]

Такролімус

CAS No.: 104987-11-3

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		
AUC	AUC		AUC	AUC		
1,0 мг/кг перорально GD7–17 (FDA, США, с. 18) $C_{\max} = 2,9$ нг/мл ^a AUC(0-inf) = 10,9 нг·год /мл ^a	3,2 мг/кг перорально GD7–17 (FDA, США, с.18) $C_{\max} = 20$ нг/мл ^b AUC _(0-inf) = 68,9 нг·год /мл ^b	Незначне збільшення постімплант аційної втрати (пізня резорбція)	0,32, мг/кг перорально GD 6–18 (FDA, США, с. 19) $C_{\max} = 0,3$ нг/мл ^c AUC = 17,6 мкг·год/мл ^c	1,0 мг/кг перорально GD 6–18 (FDA, США, с. 19) $C_{\max} = 2,9$ нг/мл ^c AUC = 55 нг·год /мл ^c	Гіпоплазія шлуночків, дефект міжшлуночкової перегородки, цибулинна дуга аорти та стеноз дуги та артеріальної протоки, омфалоцеле, агенезія жовчного міхура, аномалії розвитку скелета; збільшення постімплантаційних втрат, зменшення чисельності приплоду	<ul style="list-style-type: none"> • Материнська токсичність спостерігалася як у щурів, так і у кролів при LOAEL • Співвідношення крові : плазми 4:1 • Метаболітів у 3 рази більше від вихідної сполуки • 99 % зв'язування з білками

^a Фактичні значення в плазмі після одноразової пероральної дози такролімусу 1,0 мг/кг у самців щурів (FDA, США, с. 25): $C_{\max} = 2,9$ нг/мл, AUC_(0-inf) = 10,9 нг·год/мл.

^b Фактичні значення в плазмі після одноразової пероральної дози такролімусу 3,2 мг/кг у самців щурів (FDA, США, с. 25): $C_{\max} = 20$ нг/мл, AUC_(0-inf) = 68,9 нг·год/мл.

^c Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози такролімусу 2 мг/кг у кролів NZW Piekoszewski W: $C_{\max} = 5,79$ нг/мл, AUC = 110 нг·год/мл.

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 50-708/50-709 (08 Apr 1994).

Piekoszewski W, Chow FS, Jusko WJ. Disposition of tacrolimus (FK 506) in rabbits. Role of red blood cell binding in hepatic clearance. Drug Metab Dispos. 1993;21:690-8.

Додаткові посилання, що оцінювалися

Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, Hirano K, Nozaki K, Noda K. Pharmacokinetic study of FK 506 in the rat. Transplant Proc. 1991;23:2757-9.

Талідомід
CAS No.: 50-35-1

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{max}	NOAEL/ людини	
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		AUC	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC				
10 мг/кг ^b [Janer]	50 мг/кг ^b [Newman, Schardein]	Зменшення місць імплантації	20 мг/кг перорально GD7–19 [Christian] при GD19	60 мг/кг перорально GD7–19 [Christian] при GD19	<ul style="list-style-type: none"> • Резорбція • Ротація або зігнуті кінцівки (4/38 плодів при 60 мг/кг і 15/25 плодів при 180 мг/кг) • Гідроцефалія (n = 2/38) • Збільшення постімплантаційних втрат, включаючи мертві плоди, та численні зовнішні та вісцеральні аномалії розвитку при дозі 180 мг/кг 	50 мг перорально $C_{max} =$ 0,62 мкг/мл ^g $AUC_{(0-inf)} =$ 4,9 мкг·год/ мл ^g	NOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 1,6$ (0,97/0,62) AUC = 2,2 (10,75/4,9) <u>кролі</u> $C_{max} = 1,3$ (0,82/0,62) AUC = 0,9 (4,18/4,9) LOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 7,9$ (4,87/0,62)	

Кінець таблиці: **Талідомід**

								AUC = 11,0 (53,75/4,9) <u>кролі</u> C _{max} = 3,5 (2,16/0,62) AUC = 2,9 (14,4/4,9)
--	--	--	--	--	--	--	--	---

^a У публікаціях повідомлялося про численні дослідження токсичності щодо розвитку та онтогенетичної токсичності на щурах з різними результатами на різних штаммах (Newman, Neubert, Janer, Schardein). Багато з цих старих досліджень не відповідають сучасним стандартам дизайну. Незважаючи на те, що аномалії розвитку неможливо відтворити, ембріональна летальність є поширеним ефектом при дозах ≥ 100 мг/кг (Newman).

^b На основі оглядів публікацій Newman and Schardein доза 50 мг/кг була обрана як LOAEL. На підставі огляду Janer 10 мг/кг виявилось найвищою дозою без ознак токсичності для розвитку.

^c Екстрапольоване або фактичне значення після пероральної дози 50 мг/кг талідоміду протягом 8 днів у самиць щурів Fischer (FDA, США р 86): C_{max} = 4,87 мкг/мл, AUC_(0-24 год) = 53,75 мкг·год/мл. Дані ФК також доступні після одноразової пероральної дози 30 мг/к у самиць щурів Fischer (FDA, США, стор. 22, 91): C_{max} = 10,4 мкг/мл, AUC_(0-18 год) = 63,99 мкг·год/мл; і після одноразової пероральної дози 100 мг/кг у самців щурів Sprague Dawley (FDA, США, стор. 73): C_{max} = 21,60 мкг/мл, AUC_(0-48 год) = 348,5 мкг·год/мл.

^d Фактичне значення після пероральних доз талідоміду 20 мг/кг у вагітних новозеландських білих кролів (Christian). GD7: C_{max} = 1,77 мкг/мл, AUC_(0-24 год) = 13,4 мкг·год/мл; GD19: C_{max} = 0,824 мкг/мл, AUC_(0-24 год) = 4,18 мкг·год/мл.

^e Фактичне значення після пероральних доз 60 мг/кг талідоміду у вагітних новозеландських білих кроликів (Christian). GD7: C_{max} = 6,39 мкг/мл, AUC_(0-24 год) = 78,7 мкг·год/мл; GD19: C_{max} = 2,16 мкг/мл, AUC_(0-24 год) = 14,4 мкг·год/мл.

^f Наразі затверджені дози коливаються від 100 до 400 мг/добу. Доза 50 мг була використана для порівняння ФК, оскільки це була найнижча доза, яка використовувалася для лікування безсоння, коли вперше був розроблений талідомід. Крім того, однієї таблетки талідоміду 50 мг протягом обмеженого періоду, достатньо, щоб викликати вроджені дефекти у 50 % вагітностей (Vargesson).

^g Фактичне значення після одноразової дози 50 мг у здорових добровольців (Тео, етикетка у США): C_{max} = 0,62 мкг/мл, AUC = 4,90 мкг·год/мл.

Посилання

- Christian MS, Laskin OL, Sharper V, Hoberman A, Stirling DI, Latriano L. Evaluation of the developmental toxicity of lenalidomide in rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2007;80:188-207.
- FDA, United States. Pharmtox review NDA 020785 (11 May 1998).
- Janer G, Slob W, Hakkert BC, Vermeire T, Piersma AH. A retrospective analysis of developmental toxicity studies in rat and rabbit: what is the added value of the rabbit as an additional test species? *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;50:206-17.
- Neubert R, Neubert D. Peculiarities and possible mode of actions of thalidomide. In: Kavlock RJ, Daston GP, editors. *Handbook of experimental pharmacology 124: Drug toxicity in embryonic development II.* New York: Springer-Verlag; 1997. p.41-119.
- Newman LM, Johnson EM, Staples RE. Assessment of the effectiveness of animal developmental toxicity testing for human safety. *Reprod Toxicol.* 1993;7:359-90.
- Schardein JL, Macina OT. *Human developmental toxicants: aspects of toxicology and chemistry.* Boca Raton: CRC Press; 2007. p. 127-141.
- Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD, Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:311-27.
- Vargesson N. Thalidomide embryopathy: an enigmatic challenge. *ISRN Development Biol.* 2013;2013:Article ID 241016. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/241016>
- US label Thalomid.

Додаткові посилання, що оцінювалися

- Brock N, [Experimental contribution to the testing of teratogenic drug effects in the laboratory rat]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1964;249:117-145 [500 mg/kg only dose tested]
- EMA Assessment Report for Thalidomide Pharmion. EMEA/176582/2008, p. 13. [same PK values as FDA, United States review, AUC(0-inf) = 55.25 µg·h/mL at 50 mg/kg on D8]
- Eriksson T, Riesbeck K, Ostraat O, Ekberg H, Björkman S. Drug exposure and flow cytometry analyses in a thalidomide treatment schedule that prolongs rat cardiac graft survival. *Transplant Proc.* 1992;24:2560-1. [no PK parameters published]
- FDA, United States. Pharmtox review NDA 021430 (23 Nov 2005). [review for multiple myeloma, no new PK or teratology data from NDA 020785]
- FDA, United States. Pharmtox review NDA 204026 (08 Feb 2013). [thalidomide was used as a positive control in the rabbit developmental toxicity study at a dose of 180 mg/kg]

Топірамат

CAS No.: 97240-79-4

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза			NOAEL/ людини	
C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	C_{\max}		C_{\max}	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC		AUC		
100 мг/кг перорально GD6–15	400 мг/кг перорально GD6–15	Ектродактилія, гідронефроз	20 мг/кг перорально GD6–18	35 мг/кг перорально GD6–18	Ембріо-фетальна смертність при ≥ 35 мг/кг	400 мг/день за 2 прийоми	NOAEL: <u>щури</u>	<ul style="list-style-type: none"> У щурів: хоча при дозі 20 мг/кг спостерігалось зниження маси тіла плода та збільшення частоти структурних змін, NOAEL для MEFL вважається 100 мг/кг. У щурів: клінічні ознаки материнської токсичності спостерігалися при ≥ 400 мг/кг, а збільшення маси тіла матері знижувалося при ≥ 100 мг/кг.
[США, FDA, США 1996a]	[США, FDA, США 1996a]		[США label, FDA, США 1996a]	[США label, FDA, США 1996a]		$C_{\max} = 13,5$ мкг/мл ^e	$C_{\max} = 3,6$ (49/13,5)	
$C_{\max} = 49$ мкг/мл ^a	$C_{\max} = 168,6$ мкг/мл ^c		$C_{\max} = 13$ мкг/мл ^d	$C_{\max} = 23$ мкг/мл ^d		AUC = 229 мкг·год/мл ^e	AUC = 3,9 (893/229)	
AUC = 893 мкг·год/мл ^b	AUC = 3573 мкг·год/мл ^b		AUC = 67 мкг·год/мл ^d	AUC = 117 мкг·год/мл ^d			<u>кролі</u>	
							$C_{\max} = 1,0$ (13/13,5)	
							AUC = 0,3 (67/229)	
							LOAEL:	

Кінець таблиці: **Топірамат**

							<u>щури</u> $C_{\max} =$ 12,5 (169/13,5) $AUC =$ 15,6 (3573/229)	• У кролів: материнська токсичність (зниження набору маси тіла, клінічні ознаки та/або смертність) спостерігалася при ≥ 35 мг/кг
							<u>кролі</u> $C_{\max} =$ 1,7 (23/13,5)	
							$AUC =$ 0,5 (117/229)	

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після 200 мг/кг топірамату на GD12–15 (4 дні) у вагітних самиць щурів Sprague Dawley (FDA, США, стор. 48): $C_{1,5h} = 97,3$ мкг/мл.

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після 30 мг/кг топірамату протягом 8 днів у самиць щурів Sprague Dawley (FDA, США, стор. 12): $C_{\max} = 22,2$ мкг/мл, $AUC = 268,2$ мкг·год/мл.

^c Фактичне значення після 400 мг/кг топірамату для GD12-15 (4 дні) у вагітних самиць щурів Sprague Dawley (FDA, США, стор. 48): $C_{1,5h} = 168,6$ мкг/мл.

^d Екстрапольовано із зареєстрованого значення після 60 мг/кг топірамату протягом 14 днів у самиць новозеландських білих кролів (FDA, США, стор. 13): $C_{\max} = 39,1$ мкг/мл, $AUC = 201$ мкг·год/мл.

^e Екстрапольовано із зареєстрованого значення після 100 мг/кг топірамату двічі на добу перорально протягом 14 днів (FDA, США, 1996b): $C_{\max} = 6,76$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 57,2$ мкг·год/мл. Також доступні дані фармакокінетики у разі використання низки інших доз і схем, а також при застосуванні у комбінації з іншими препаратами (FDA, США 1995b, Bialer).

Посилання

Bialer M, Doose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. Clin Pharmacokinet. 2004;43:763-80.
FDA, United States. Pharmtox Review NDA 020505 (24 Dec 1996a).
FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 020505 (24 Dec 1996b), p. 39.

Триметодіон
CAS No.: 127-48-0

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини C _{max} AUC	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
<p>Доза</p> <p>C_{max}</p> <p>AUC</p> <p>60 мг/кг перорально GD6–15 [Buttar 1976]</p> <p><u>Триметадіон</u></p> <p>C_{max} = 58,9 мкг/мл^a</p> <p>AUC_(0-inf) = 203 мкг·год/мл^a</p> <p><u>Диметадіон</u></p> <p>C_{max} = 97,7 мкг/мл^b</p> <p>AUC_(0-inf) = 4872 мкг·год/мл^b</p>	<p>Доза</p> <p>C_{max}</p> <p>AUC</p> <p>240 мг/кг перорально GD6–18 [Buttar 1976]</p> <p><u>Триметадіон</u></p> <p>C_{max} = 235 мкг/мл^a</p> <p>AUC_(0-inf) = 814 мкг·год/мл^a</p> <p><u>Диметадіон</u></p> <p>C_{max} = 391 мкг/мл^b</p> <p>AUC_(0-inf) = 19488 мкг·год/мл^b</p>	<p>240 мг/кг GD 6–15 [Buttar]: несприятливі фетальні ефекти на виживаність та чисельність приплоду</p> <p>250 мг/кг GD7–18 [Vorhees]: ембріо-летальність, аномалії розвитку (в першу чергу серцеві, з низькою частотою – аномалії стравоходу та нирок)</p>	<p>Немає даних про кролів</p> <p><u>Триметадіон</u></p> <p>AUC_(0-inf) = 10,78 мкг·год/мл^c</p>	<p>Немає даних про кролів</p>	<p>Немає даних про кролів</p>	<p>600 мг/день 4 рази на добу (10 мг/кг/добу) (найвища доза US label]</p> <p><u>Триметадіон</u></p> <p>C_{max} = 42,75^d</p> <p>AUC_(0-inf) = 1000 мкг·год/мл^d</p> <p><u>Диметадіон</u></p> <p>C_{max} = 1251 мкг/мл^e</p> <p>AUC_(0-inf) = 36,670 мкг·год/мл^b</p>	<p><u>Триметадіон</u></p> <p>NOAEL: <u>щури</u></p> <p>C_{max} = 1,4 (58,9/42,75)</p> <p>AUC = 0,2 (203/1000)</p> <p><u>кролі</u></p> <p>NOAEL:</p> <p>Не ідентифіковано</p> <p>LOAEL <u>щури</u></p>	<p>Диметадіон є єдиним метаболітом, він має набагато більшу експозицію, ніж триметадіон, і є підтвердженим тератогеном (Buttar 1978). Таким чином, також перераховані межі для диметадіону.</p>

Кінець таблиці: **Триметодіон**

							<p>$C_{\max} = 5,5$ (235/42,75)</p> <p>AUC = 0,8 (814/1000)</p> <p><u>кролі</u></p> <p>LOAEL</p> <p>не ідентифікова но</p> <p><u>Диметадіон</u></p> <p>NOAEL щури</p> <p>$C_{\max} = 0,1$ (97,7/1251)</p> <p>AUC = 0,1 (4872/36670)</p> <p>LOAEL: щури</p> <p>$C_{\max} = 0,3$ (391/1251)</p> <p>AUC = 0,5 (19488/36670)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

^a Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 100 мг/кг триметадіону у самців щурів Вістар (Tanaka 1981): $C_{\max} = 98,1$ мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 339$ мкг·год/мл.

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 100 мг/кг триметадіону у самців щурів Вістар (Tanaka 1981): C_{\max} диметадіону = 162,8 мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 8120$ мкг·год/мл.

^c Фактичне значення після внутрішньовенного введення 4 мг/кг одноразової дози триметадіону японським білим кролям (Tanaka 1999): $AUC_{(0-\infty)} = 10,78$ мкг·год/мл, розраховано з $Cl = 0,371$ л/(кг·год).

^d Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози триметадіону 4 мг/кг (Кобаяші): $C_{\max} = 6,0$ мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 100,1$ мкг·год/мл. Для C_{\max} був застосований коефіцієнт накопичення 2,85, який був оцінений з рівняння: накопичення = $1/(1 - e^{-k \cdot \tau})$, де $k = 0,693/t_{1/2}$ з $t_{1/2} = 9,6$ години і $\tau = 6$ годин (тобто $1/(1 - e^{-0,433}) = 1/(1 - 0,649) = 1/0,351 = 2,85$).

^e Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози триметадіону 4 мг/кг (Кобаяші): C_{\max} диметадіону = 12,83 мкг/мл, $AUC_{(0-\infty)} = 3667$ мкг·год/мл. Для C_{\max} був застосований коефіцієнт накопичення 39, який був оцінений з рівняння: накопичення = $1/(1 - e^{-k \cdot \tau})$, де $k = 0,693/t_{1/2}$ з $t_{1/2} = 160$ годин і $\tau = 6$ годин (тобто $1/(1 - e^{-0,026}) = 1/(1 - 0,974) = 1/0,026 = 39$).

Посилання

- Buttar HS, Dupui I, Khera KS. Fetotoxicity of trimethadione and paramethadione in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1976;37:126 [abstract]
 Buttar HS, Dupuis I, Khera KS. Dimethadione-induced fetotoxicity in rats. *Toxicology.* 1978;9:155-64.
 Tanaka E, Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Takabatake E. Pharmacokinetic studies of trimethadione and its metabolite in rats with chemical-induced liver injury. *J Pharmacobiodyn.* 1981;4:576-83.
 Tanaka E, Ishikawa A, Horie T. *In vivo* and *in vitro* trimethadione oxidation activity of the liver from various animal species including mouse, hamster, rat, rabbit, dog, monkey and human. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18:12-16.
 Vorhees CV. Fetal anticonvulsant syndrome in rats: dose- and period-response relationships of prenatal diphenylhydantoin, trimethadione and phenobarbital exposure on the structural and functional development of the offspring. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;227:274-87.
 US label trimethadione.

Додаткові посилання, що оцінювалися

- Midha KK. Metabolism and disposition of trimethadione in pregnant rats. *Epilepsia.* 1979;20:417-23. [only useful data are concentrations at 6 hours after last dose following dosing 60 and 240 mg/kg GD6-15: at 60 mg/kg, $C_6h = 11.3$ µg/mL]
 Schardein JL, Schwetz BA, Kenel MF. Species sensitivities and prediction of teratogenic potential. *Environ Health Perspect.* 1985;61:55-67. [claimed rats are an insensitive species for detecting trimethadione teratogenesis]
 Tanaka E, Yoshida T, Kuroiwa Y. Dose-independent pharmacokinetics of trimethadione and its metabolite in rats. *J Pharm Sci.* 1985;74:340-1. [PK values after 4 mg/kg trimethadione oral single dose in male Wistar rats: trimethadione $C_{\max} = 3.0$ µg/mL, $AUC_{(0-\infty)} = 8.21$ µg·h/mL, and dimethadione $C_{\max} = 10.2$ µg/mL, $AUC_{(0-\infty)} = 465.8$ µg·h/mL. The values after 100 mg/kg (Tanaka 1981) were used instead].
 Taylor JD, Bertcher EL. The determination and distribution of trimethadione (tridione) in animal tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1952;106:277-85. [levels in rabbit brain after 1000 mg/kg IP]

Вальпроєва кислота

CAS No.: 99-66-1 (вальпроат натрію: 1069-66-5)

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза			NOAEL/ людини	
C _{max}	C _{max}		C _{max}	C _{max}		C _{max}	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC		AUC		
65 мг/кг перорально GD6–15, SD щурів [FDA, США, 1995] C _{max} = 73,8 мкг/мл ^a AUC = 230 мкг·год/мл ^a	200 мг/кг перорально, SD щурів GD7–18 [Voorhees], GD8–17 [Binkerd]; [US Depacon label] C _{max} = 227 мкг/мл ^a AUC = 707 мкг·год/мл ^a	Гідронефроз, серцево-судинні дефекти	150 мг/кг перорально GD6–18 [FDA, США, 1977] C _{max} = 410 мкг/мл ^b AUC = 690 мкг·год/мл ^b	350 мг/кг перорально GD6–18 [FDA, США, 1977] C _{max} = 957 мкг/мл ^b AUC = 1610 мкг·год/мл ^b	Резорбції; зовнішні аномалії (розщелина піднебіння, пупкова грижа, двобічна клишоногість, екзенцефалія, гіпоплазія вух, гастрошизис, двобічне таліпсування); вісцеральні аномалії розвитку (дефекти внутрішньо-шлуночкової перегородки, деформація	60 мг/кг/день перорально за 2 прийоми (30 мг/кг/دوزи) [найвища ухвалена доза США Деракоте та Деракене] C _{max} = 205 мкг/мл ^c AUC _(0-inf) = 4180 мкг·год/мл ^d	NOAEL: <u>щури</u> C _{max} = 0,4(73,8/205) AUC = 0,06 (230/4180) <u>кролі</u> C _{max} = 2,0 (410/205) AUC = 0,2 (690/4180) LOAEL: <u>щури</u> C _{max} = 1,1 (227/205)	

Кінець таблиці: Вальпроєва кислота

					шлуночка, агенезія нирок); аномалії розвитку скелета (надлишкові ребра, зрощені ребра)		AUC = 0,2 (707/4180) <u>кролі</u> C _{max} = 4,7 (957/205) AUC = 0,4 (1610/4180)	
--	--	--	--	--	---	--	---	--

^a Екстрапольоване або фактичне значення після пероральної дози 200 мг/кг вальпроєвої кислоти на GD17 вагітним щурам Sprague Dawley (Binkerd): C_{max} = 227 мкг/мл, AUC = 707 мкг·год/мл. Дані ФК також доступні для GD8: C_{max} = 341 мкг/мл, AUC = 1019 мкг·год/мл.

^b Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 70 мг/кг вальпроєвої кислоти самцям новозеландських білих кролів (Bourin): C_{max} = 191,3 мкг/мл, AUC_(0-inf) = 322 мкг·год/мл. Дані про ФК у кролів також доступні після 50 мг/кг перорально (FDA, США), 20 мг/кг перорально (van Jaarsveld), 43 мг/кг внутрішньовенно (Nakashima) та 75 мг/кг внутрішньовенно (Yokogawa).

^c Екстрапольовали із зареєстрованого значення після перорального прийому 1000 мг вальпроєвої кислоти 2 рази на добу протягом 5 днів (Nitsche): C_{max} = 114 мкг/мл.

^d Екстрапольовано із зареєстрованого значення після одноразової пероральної дози 1000 мг вальпроєвої кислоти (Nitsche): AUC_(0-inf) = 1161 мкг·год/мл.

Посилання

Binkerd PE, Rowland JM, Nau H, Hendrickx AG. Evaluation of valproic acid (VPA) developmental toxicity and pharmacokinetics in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;11:485-93.

Bourin M, Guenzet J, Thomare P, Kergueris MF, Ortega A, Larousse C. Effects of administration route on valproate pharmacokinetics in the rabbit. *Fundam Clin Pharmacol.* 1991;5:331-9.

FDA, United States Approval Package, NDA 018081 (S-001, S-025) and 018082 (S-008) (1995), Part 2. p. 7-8,10,12,28.

FDA, United States Pharmtox reviews IND 011152 (March 1977), p. 31-32, 34.

Nitsche V, Mascher H. The pharmacokinetics of valproic acid after oral and parenteral administration in healthy volunteers. *Epilepsia.* 1982;23:153-62

Ong LL, Schardein JL, Petrere JA, Sakowski R, Jordan H, Humphrey RR, et al. Teratogenesis of calcium valproate in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1983;3:121-6.

Vorhees CV. Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology.* 1987;35(2):195-202.

US Depacon (valproate injection) label.

US Depakene (valproate capsule) label.

US Depakote (valproex tablets) label.

Додаткові посилання, що оцінювалися

- FDA, United States Pharmtox reviews IND 011152 (1977), p. 48. [after 50 mg/kg [14C]valproic acid oral single dose in rabbits (FDA, United States): $C_{max} = 86 \mu\text{g/mL}$].
- Katayama H, Mizukami K, Yasuda M, Hatae T. Effects of carnitine on valproic acid pharmacokinetics in rats. *J Pharm Sci.* 2016;105:3199-3204. [PK data in male Wistar rats after 32 mg/kg oral: $C_{max} = 40.7 \mu\text{g/mL}$, $AUC(0\text{-}\infty) = 3458 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ ($57.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)]
- Nakashima M, Takeuchi N, Hamada M, Matsuyama K, Ichikawa M, Goto S. *In vivo* microdialysis for pharmacokinetic investigations: a plasma protein binding study of valproate in rabbits. *Biol Pharm Bull.* 1994;17:1630-4. [PK after 43 mg/kg intravenous valproic acid in anesthetized male Japanese Albino rabbits: $C_0 = 157 \mu\text{g/mL}$, $AUC(0\text{-}\infty) = 308 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$]
- Rha JH, Jang IJ, Lee KH, Chong WS, Shin SG, Lee N, Myung HJ. Pharmacokinetic comparison of two valproic acid formulations--a plain and a controlled release enteric-coated tablets. *J Korean Med Sci.* 1993 Aug;8(4):251-6.
- van Jaarsveld MF, Walubo A, du Plessis JB. Interaction between valproic acid and acyclovir after intravenous and oral administration in a rabbit model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101:434-40. [PK after 20 mg/kg valproic acid oral single dose in New Zealand White rabbits: $C_{max} = 64.2 \mu\text{g/mL}$, $AUC(0\text{-}\infty) = 227 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$].
- Yokogawa K, Iwashita S, Kubota A, Sasaki Y, Ishizaki J, Kawahara M, Matsushita R, Kimura K, Ichimura F, Miyamoto K. Effect of meropenem on disposition kinetics of valproate and its metabolites in rabbits. *Pharm Res.* 2001;18:1320-6. [PK after 75 mg/kg intravenous dose in male albino rabbits: $C_{max} = 238 \mu\text{g/mL}$, $AUC(0\text{-}6\text{h}) = 17.5 \text{mg}\cdot\text{min/L}$ ($292 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)]
- Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid--1988. *Clin Pharmacokinet.* 1988;15:367-89.

Вісмодегіб

CAS No.: 879085-55-9

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{max}	NOAEL/ людини	
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		AUC	LOAEL/ людини	
AUC	AUC		AUC	AUC				
NOAEL не ідентифіковано	10 мг/кг GD6-17 перорально [FDA, США, 2011] $C_{max} = 7,22$ мкг/мл ^a $AUC_{(0-24h)} = 50,5$ мкг·год/мл ^a	Аномалії розвитку включали відсутність та/або зрощення пальців на задніх кінцівках, відкриту промежину, множинні черепно-лицеві аномалії	Даних про кролів не знайдено	Даних про кролів не знайдено	Даних про кролів не знайдено	150 мг перорально $C_{max} = 13,0$ мг/мл ^b $AUC_{(0-24h)} = 306$ мкг·год/мл ^b	NOAEL: <u>щури</u> NOAEL не ідентифіковано <u>кролі</u> даних про кролів не знайдено LOAEL: <u>щури</u> $C_{max} = 0,6$ (7,22/13) $AUC = 0,2$ (50,5/306) <u>кролі</u> даних про кролів не знайдено	Молекулярна маса 421,3

СТ-Н МОЗУ 42–6.3:2023

^a Повідомлене значення після 10 добових пероральних доз 10 мг/кг вісмодегібу вагітним самицям щурів Wistar (FDA, США, 2011): $C_{\max} = 7,22$ мкг/мл, $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 50,5$ мкг·год/мл.

^b Повідомлене значення після 14 добових пероральних доз 150 мг вісмодегібу (FDA, США, 2012): $C_{\max} = 30,9$ мкМ (13,0 мкг/мл), $AUC_{(0-24 \text{ год})} = 727$ мкмоль·год/л (306 мкг·год/мл).

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 203388 (08 Sep 2011), p. 66-9.

FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 203388 (13 Jan 2012), p. 48.

1.3.2 Референтні сполуки для негативного контролю

Цетиризин

CAS No.: 83881-51-0

NOAEL у щурів Доза C_{max} AUC	LOAEL у щурів Доза C_{max} AUC	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів Доза C_{max} AUC	LOAEL у кролів Доза C_{max} AUC	Результати, отримані на кролях	Доза для людини C_{max} AUC	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
NOAEL (MEFL) 75 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США 1989) $C_{max} = 45$ мкг/мл ^a AUC = 301 мкг·год/мл ^b <u>Значення експозиції при найменших дозах</u> 8 мг/кг п/о	225 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США 1989) $C_{max} = 128$ мкг/мл ^a AUC = 1010 мкг·год/мл ^b	225 мг/кг: до і після імплантаційні ушкодження за наявності материнської токсичності (смерть, клінічні ознаки)	<u>NOAEL (MEFL)</u> 135 мг/кг перорально GD6–18 (FDA, США 1989) $C_{max} = 137$ мкг/мл ^c AUC = 642 мкг·год/мл ^c <u>Значення експозиції при найменших дозах</u> 15 мг/кг перорально GD6–18	Не встановлено	MEFL не спостерігали	10 мг MRHD Дані після експозиції однієї дози $C_{max} = 0,33$ мкг/мл ^d AUC _(0-24h) = 3,0 мкг·год/мл ^d	NOAEL: <u>щури (75 мг/кг/день)</u> $C_{max} = 136$ (45/0,33) AUC = 111 (334/3,02) <u>кролі (135 мг/кг/день)</u> $C_{max} = 415$ (137/0,33) AUC = 213 (642/3,02) LOAEL: <u>щури (225 мг/кг/день)</u> $C_{max} = 388$ (128/0,33)	Немає

Кінець таблиці: **Цетиризин**

GD6–15 (FDA, США1989) $C_{\max} =$ 4,6 мкг/мл ^a $AUC =$ 32 мкг·год/мл ^b 25 мг/кг п/о GD6–15 (FDA, США1989) $C_{\max} = 12$ мкг/мл ^a $AUC =$ 41 мкг·год/мл ^b			(FDA, США 1989) $C_{\max} = 15$ мкг/мл ^c $AUC =$ 71 мкг·год/мл ^c 45 мг/кг перорально GD6–18 (FDA, США 1989) $C_{\max} = 51$ мкг/мл ^c $AUC =$ 116 мкг·год/мл ^c				$AUC = 334$ (1010/3,02) <u>кролі</u> не застосовно	
--	--	--	--	--	--	--	---	--

^a Із зареєстрованих значень C_{\max} у 4-тижневому дослідженні токсичності повторних доз на щурах у стабільному стані (23-й день) при застосуванні 25, 75 та 225 мг/кг/добу. C_{\max} для 8 мг/кг/добу було лінійно екстрапольовано з цих даних (FDA, США 1993 р., стор. 4).

^b Зі значень AUC , повідомлених у 4-тижневому дослідженні токсичності повторних доз на щурах у стабільному стані (день 23) при застосуванні 25 мг/кг/добу та 225 мг/кг/добу. AUC для 8 та 75 мг/кг/добу були лінійно екстрапольовані з цих даних (FDA, США 1993, стор. 4).

^c Із зареєстрованих значень C_{\max} та AUC у вагітних кролів, які піддалися впливу на GD6–18 у стабільному стані (GD18) при застосуванні 25, 45 та 90 мг/кг/добу. C_{\max} і AUC для 15 і 135 мг/кг/добу були лінійно екстрапольовані з цих даних (FDA, США, 1993 р., стор. 5).

^d Одноразове введення 10 мг цетиризину з водою (FDA, США, 2003).

Посилання

FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (11 Apr 1989) part 01, pages 10-11 (rat and rabbit EFD overview).
FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (11 Apr 1989) part 02, pages 10-30 (rat and rabbit EFD summary).
FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (18 Oct 1993), pages 4 (rat PK data) and 5 (rabbit PK data).
FDA, United States. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review 021621/S-000 (31 Oct 2003) (Clinical AUC, single dose pg 11)
US Label Zyrtec.
EU SmPC Zyrtec.

Саксагліптин

CAS No.: 361442-04-8

NOAEL у щурів Доза C_{max} AUC	LOAEL у щурів Доза C_{max} AUC	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів Доза C_{max} AUC	LOAEL у кролів Доза C_{max} AUC	Результати, отримані на кролях	Доза для людини C_{max} AUC	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
<u>NOAEL (MEFL)</u> 900 мг/кг перорально GD6–15 (FDA, США, 2009) <i>Саксагліптин</i> $C_{max} = 249$ мкг/мл ^a $AUC_{0-24} = 647$ мкг·год/мл ^a <i>BMS-510849</i> $C_{max} = 21,1$ мкг/мл ^b	Не встановлено	MEFL не спостерігалось	NOAEL (MEFL) 200 мг/кг перорально GD7–19 (FDA, США, 2009) <i>Саксагліптин</i> $C_{max} = 43$ мкг/мл ^c $AUC_{0-24} = 111$ мкг·год/мл ^a <i>BMS-510849</i> $C_{max} = 125$ мкг/мл ^c	Не встановлено	MEFL не спостерігалось	5 мг MRHD Значення експозиції після однієї дози <i>Саксагліптин</i> $C_{max} = 0,024$ мкг/мл ^d $AUC_{(0-24h)} = 0,078$ мкг·мл ^d <i>BMS-510849</i> $C_{max} = 0,047$ мкг/мл ^d	NOAEL: <u>щури</u> <u>(900 мг/кг/день)</u> <i>Саксагліптин</i> $C_{max} = 10,375$ (249/0,024) $AUC = 8,294$ (647/0,078) <i>BMS-510849</i> $C_{max} = 449$ (21,1/0,047) $AUC = 673$ (144/0,214) <u>кролі</u> <u>(200 мг/кг/день)</u>	BMS-510849 є основним активним метаболітом саксагліптину (США та ЄС EPAR Onglyza)

Продовження таблиці: **Саксагліптин**

$AUC_{0-24} =$ 144 мкг·год/м л ^a <u>Значення</u> <u>експозиції при</u> <u>найменших</u> <u>дозах</u> 64 мг/кг перорально GD6–15 <i>Саксагліптин</i> $C_{max} =$ 17,7 мкг/мл ^a $AUC_{0-24} =$ 23,6 мкг·год/ мл ^a <i>BMS-510849</i> $C_{max} =$ 1,5 мкг/мл ^b			$AUC_{0-24} =$ 434 мкг·год/м л ^a <u>Значення</u> <u>експозиції при</u> <u>найменших</u> <u>дозах</u> 8 мг/кг перорально GD7–19 <i>Саксагліптин</i> $C_{max} =$ 2 мкг/мл ^c $AUC_{0-24} =$ 2,5 мкг·год/м л ^a <i>BMS-510849</i> $C_{max} =$ 5 мкг/мл ^c $AUC_{0-24} =$ 7,4 мкг·год/м л ^a			$AUC_{(0-24h)} =$ 0,214 мкг·год /мл ^d <i>Саксагліптин</i> $C_{max} = 1,792$ (43/0,024) $AUC = 1,423$ (111/0,078) <i>BMS-510849</i> $C_{max} = 2,659$ (125/0,047) $AUC = 2,028$ (434/0,214) LOAEL: <u>щури</u> не застосовно <u>кролі</u> не застосовно	
--	--	--	--	--	--	--	--

Кінець таблиці: **Саксагліптин**

$AUC_{0-24} =$ 6,3 мкг·год/м л ^а 240 мг/кг перорально			40 мг/кг перорально GD7–19 <i>Саксагліптин</i>					
GD6–15 <i>Саксагліптин</i>			$C_{max} =$ 9 мкг/мл ^с					
$C_{max} =$ 66,3 мкг/мл ^а			$AUC_{0-24} =$ 12,3 мкг·год/ мл ^а					
$AUC_{0-24} =$ 121 мкг·год/м л ^а			<i>BMS-510849</i>					
<i>BMS-510849</i>			$C_{max} =$ 25 мкг/мл ^с					
$C_{max} =$ 5,6 мкг/мл ^б			$AUC_{0-24} =$ 47,9 мкг·год/ мл ^а					
$AUC_{0-24} =$ 28,9 мкг·год/ мл ^а								

^а Із зареєстрованих значень AUC у вагітних щурів (GD15) і вагітних кролів (GD19) у стабільному стані при дозах 64, 240 та 900 мг/кг/добу саксагліптину для щурів та 8, 40 та 200 мг/кг/добу саксагліптину для кролів (FDA, США, 2009 р., частина 02, стор. 84).

^б Із зареєстрованих значень C_{max} у 4-тижневого дослідженні токсичності повторних доз на самицях щурів у стабільному стані (день 28) у дозах 150, 300 та 225 мг/кг/добу, що відповідає 50, 78 та 139 мкг/мл для саксагліптину та 4,6, 7,9 та 11 мкг/мл для активного метаболіту. Значення C_{max} саксагліптину були лінійно екстрапольовані з цих даних (FDA, США, 2009 р., частина 04, стор. 56).

^с Із повідомлених значень C_{max} у дослідженні EFD на кролях у стабільному стані (GD19) при дозі 40 мг/кг/добу саксагліптину (C_{max} 8,5 мкг/мл). Значення C_{max} саксагліптину були лінійно екстрапольовані з цих даних.

^d Одноразове введення 5 мг саксагліптину (американський лейбл Onglyza, стор. 12).

Посилання

FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 02, page 84 (rat and rabbit AUC data Saxagliptin and active metabolite).

FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 03, pages 57-59 (rat and rabbit EFD studies).

FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 04, page 56 (rat C_{max} data Saxagliptin and active metabolite).

FDA, United States. Pharmacology Review 200678Orig1s000 (10 January 2010) for Saxagliptin + metformin, page 44 table 30 (rabbit C_{max} data Saxagliptin and active metabolite).

US Label Onglyza.

EU EPAR Onglyza.

Відагліптин

CAS No.: 274901-16-5

NOAEL у щурів	LOAEL у щурів	Результати, отримані на щурах	NOAEL у кролів	LOAEL у кролів	Результати, отримані на кролях	Доза для людини	Межі NOAEL/ людини LOAEL/ людини	Примітки
Доза	Доза		Доза	Доза		C_{max}		
C_{max}	C_{max}		C_{max}	C_{max}		AUC		
AUC	AUC		AUC	AUC				
NOAEL (MEFL) 750 мг/кг п/о GD6–17 (TGA, Australia, 2010) $AUC_{0-24} = 241$ мкг·год/мл ^a <u>Значення експозиції при найменших дозах</u> 75 мг/кг п/о	Не встановлено	MEFL не спостерігалось	NOAEL (MEFL) 150 мг/кг п/о GD7–20 (TGA, Australia, 2010) $AUC_{0-24} = 80$ мкг·год/мл ^a <u>Значення експозиції при найменших дозах</u> 15 мг/кг п/о GD7–20	Не встановлено	MEFL не спостерігалось	50 мг двічі на добу MRHD (100 мг/добу) Значення експозиції після 50 мг 2 рази на добу: $AUC_{(0-4год)} = 2,06$ мкг·год/мл	NOAEL: <u>кролі</u> (750 мг/кг/добу) AUC = 117 (241/2,06) <u>кролі</u> (150 мг/кг/день) AUC = 39 (80/2,06) LOAEL: Не застосовно	

Кінець таблиці: **Вілдагліптин**

GD6–17			AUC ₀₋₂₄ = 6 мг·год/мл ^a					
AUC ₀₋₂₄ = 23 мкг·год/мл ^a			50 мг/кг п/о					
225 мг/кг п/о			GD7–20					
GD6–17			AUC ₀₋₂₄ = 19 мкг·год/мл ^a					
AUC ₀₋₂₄ = 68 мкг·год/мл ^a								

^a Розраховано на основі коефіцієнтів експозиції порівняно з експозицією у людини при MRHD (2,06 мкг·год/мл при 50 мг 2 рази на добу) даних AUC, наданих у дослідженнях EFD на щурах і кролях (TGA, Австралія, 2010 р., стор. 19).

^b Дані про вплив на людину при дозі 50 мг 2 рази на добу (TGA, Австралія, 2010 р., стор. 14).

Посилання

TGA, Australia. Australian Public Assessment Report for Vildagliptin (April 2010) pages 19 (EFD studies), 14, 24 (exposure data) and 72 (pregnancy). EU EPAR Galvus ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility EMA/CHMP/ICH/544278/1998 Page 127/127 EU SmPC. Galvus

ДОДАТОК В

(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
5. Настанова СТ-НМОЗУ42-6.0:2008. – Лікарські засоби. Належна лабораторна практика/ О. Стефанов, Т. Бухтіарова, В. Коваленко та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Лікарські засоби. Належна клінічна практика/ В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJL311, 28.11.2001) (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною (Офіційний журнал, посилання 311,2 8.11.2001)).
8. ДСТУ1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» – Київ, ДП

- «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
9. ДСТУ 1.7:2015 – «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» – Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
 10. ЕМЕА/СНМР/ІСН /544278/1998 ІСН S5 (R3) «Guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals», February 2020 (Керівництво з репродуктивної токсикології: виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування», лютий 2020).
 11. ЕМЕА/Р/24143/2004 Rev.1 «Procedure for European Union guideline sandrelated documents with in the pharmaceutical legislativeframe work», 2009 (Процедура відносно настанов та супутніх документів Європейського Союзу в межах фармацевтичного законодавства, редакція 1, 2009).
 12. ЕМА/СРМР/ІСН/286/1995(ІСНМ3(R2)) «Guidelineonnon-clinicalsafetystudies for the conduct of human clinical trialsand marketing authorisation for pharmaceuticals», Step 5, 2009 togetherwith ЕМА/СНМР/ІСН/507008/2011 «ІСН guideline M3(R2) - questions and answers», 2012 (Керівництво щодо доклінічних досліджень безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів, крок 5, 2009 разом з ІСНМ3(R2) – питання та відповіді, 2012).
 13. ЕМА/СНМР/ІСН/731268/1998(ІСНС6(R1)) «Guideline-preclinicalsafty evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals», Step 5, 2011(Керівництво – доклінічна оцінка безпеки лікарських препаратів, отриманих біотехнологічним шляхом, крок 5, 2011).
 14. ЕМА/СНМР/ІСН/646107/2008 (ІСН S9) «Guideline on nonclinical evaluationfor anticancer pharmaceuticals», Step 5, 2010 (Керівництво щодо доклінічної оцінки протипухлинних лікарських засобів, крок 5, 2010).
 15. СРМР/ІСН/384/95 (ІСН S3A) «Note for Guidance on Toxicokinetics-The

- Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies», Step 5, 1995 together with ICH S3A - questions and answers (Примітка до керівництва щодо токсикокінетики: оцінка системного впливу в токсикологічних дослідженнях, крок 5, 1995 та ICH S3A - питання та відповіді, 2016).
16. EMA/CHMP/ICH/616110/2018 (ICH S11) «ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals», September 2020 (Керівництво ICHS11 щодо доклінічних досліджень безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії, вересень, 2020).
17. Andrews PA, Blanset D, Lemos Costa P, Green M, Green ML, Jacobs A, et al. «Analysis of exposure margins in developmental toxicity studies for detection of human teratogens. Regul Toxicol Pharmacol.», 2019a;105:62-8. (Ендрюс П.А., Блансет Д., Лемос Коста П., Грін М., Грін М.Л., Джейкобс А. та ін. «Аналіз меж експозиції в дослідженнях впливу токсичності на розвиток для виявлення тератогенів людини. Регуляторна токсикологія та фармакологія», 2019а; 105:62-8).
18. Andrews PA, McNerney ME, DeGeorge JJ. «Reproductive and developmental toxicity testing: An IQDruSafe industry survey on current practices. Regul Toxicol Pharmacol», 2019b;107:104413 (Ендрюс П. А., МакНерні М.Є., ДеДжордж Дж. Дж. «Дослідження впливу токсичності на репродуктивну функцію та розвиток: галузеве опитування IQDruSafe щодо поточної практики. Регуляторна токсикологія та фармакологія», 2019b; 107:104413).

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