

Определение дозы для первых испытаний с участием людей

Введение

Переход от доклинических испытаний к клиническим исследованиям с участием людей – важный этап процесса разработки медицинского препарата. Начало этого этапа требует рассмотрения имеющихся данных и принятия взвешенных решений, в частности, относительно дозы для первого введения людям.

В случае со многими инновационными медицинскими продуктами достаточно определить безопасную начальную дозу. Однако может оказаться, что при определении такой дозы недостаточно спрогнозированы серьезные побочные эффекты каких-то из веществ-кандидатов. Факторы риска и меры по минимизации последствий требуют оценки и обсуждения до начала каких-либо клинических испытаний с участием людей. Рассмотрение факторов риска происходит на основе использования ряда медицинских препаратов одного за другим.

Факторы риска

Факторы риска могут быть связаны со способом воздействия медицинского препарата на организм. В этой связи целесообразно оценить

- известное воздействие на организм человека похожих веществ,
- структуру медицинского препарата и
- имеющиеся данные о потенциальной токсичности, полученные при испытаниях на животных.

Другие варианты рисков включают

- характер целевой аудитории;
- интенсивность воздействия и
- соотношение между дозой и реакцией.

Некоторые факторы риска могут потребовать особого внимания. Например,

- метаболические пути,
- генетические различия между сопоставимыми видами животных и людьми.

Факторы, влияющие на установление дозы для первых испытаний с участием людей

Начальная клиническая доза зависит от различных факторов, в том числе фармакодинамики, разных аспектах, связанных с веществом-кандидатом, и предполагаемого дизайна клинических испытаний. Некоторые другие важные факторы, требующие рассмотрения при установлении дозы для введения в ходе первых испытаний с участием людей:

- все релевантные доклинические данные, в том числе
 - фармакологические исследования реакции на дозу,
 - описание фармакологических/токсикологических характеристик и
 - фармакокинетические исследования.
- Максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека (NOAEL)
 - Уровень такой максимальной дозы – это уровень, при котором отсутствует значительное увеличение в частоте или степени тяжести каких-либо побочных эффектов. Эта информация является самой важной для рассмотрения.

Подходы к определению дозы

Для определения дозы для первых испытаний с участием людей при проведении клинических испытаниях 1 фазы используются два классических способа.

1. Исходя из установленной в ходе токсикологических исследований максимальной дозы, не вызывающей обнаруживаемого вредного воздействия на здоровье человека и принимая во внимание индивидуальный рост, первую дозу для испытаний с участием людей можно определить с применением соответствующего фактора безопасности.
2. В случае со многими препаратами, полученными с помощью биотехнологий (биологических медицинских препаратов), при условии, что факторы риска были определены, доза для первых испытаний на людях определяется по стандарту минимального ожидаемого биологического эффекта (MABEL) и применением соответствующего фактора безопасности. Для определения примерного минимального ожидаемого биологического эффекта (MABEL) учитываются все имеющиеся в наличии соответствующие данные доклинических исследований.

Фактор безопасности определяется при рассмотрении критериев риска, таких как новизна активного вещества, его биологический потенциал, способ воздействия на организм, степень специфичности для разных биологических видов и реакция на дозу.

В 2007 году Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) опубликовал руководство, в котором описываются стратегии для определения и минимизации рисков при проведении первых клинических испытаний с участием людей над медицинскими продуктами, имеющими высокий потенциальный риск.¹

Определение дозы при проведении поисковых клинических испытаний

Как можно более ранний доступ к данным о людях позволяет получить представление о физиологии и (или) фармакологии человеческого организма, знания о характеристиках вещества-кандидата и терапевтическом целевом воздействии на заболевание. Для решения этих задач разработана концепция «поисковых клинических испытаний» (нулевой фазы). При поисковых испытаниях используются методы, которые отличаются от методов проведения традиционных клинических испытаний: такие испытания проводятся до начала или в самом начале 1 фазы, предполагают ограниченное участие людей, не предполагают направленного терапевтического воздействия и не предназначены для изучения клинической переносимости.

Поисковые клинические испытания как таковые могут начинаться с поддержкой других, неклинических источников. В таких случаях факторы, которые учитываются при оценке клинического начального (и максимального) этапа, могут быть разными.

Дополнительные источники

- Европейское агентство по лекарственным средствам (2015). *Scientific advice and protocol assistance*. Источник по состоянию на 28 июля 2015 г.: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9
- Международная конференция по гармонизации (2009). *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. M3(R2). Step 4* Geneva: ICH. Источник по состоянию на 28 июля 2015 г.: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf

- Национальные институты здравоохранения (2015). *Principles and guidelines for reporting preclinical research*. Bethesda, MD: NIH. Источник по состоянию на 28 июля 2015 г.: <http://www.nih.gov/about/reporting-preclinical-research.htm>
- Комитет по лекарственным препаратам для медицинского применения (2007). *EMA/CHMP/SWP/28367/07 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Источник по состоянию на 28 июля 2015 г.: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf

Справочная литература

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (2007). *EMA/CHMP/SWP/28367/07 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 28 July, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf

Приложения

- Презентация: Доклинические исследования
Size: 440,406 bytes, Format: .pptx
Презентация доклинического исследования лекарственных препаратов. В этой презентации описываются цели доклинического исследования, сопутствующие виды деятельности (в том числе производство необходимого активного вещества), виды доклинических исследований, особенности моделей заболеваний на животных, сроки,

продолжительность и результаты доклинических исследований, которые могут стать причиной прекращения разработки исследуемого вещества.

A2-2.02.6-V1.2