

## Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз

Е. В. Шекунова, М. А. Ковалева\*, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,  
Заводская ул., д. 3, к. 245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н,  
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

**Резюме.** Проблема экстраполяции данных, полученных на животных, в дальнейшие клинические исследования является одним из барьеров трансляционной медицины. В основном в научной литературе рассматривается проблема выбора дозы лекарственного средства для инициации клинических исследований (1 фаза). При проведении доклинических исследований также необходимо решать вопросы о выборе доз для изучения токсических и фармакологических эффектов препаратов. Основные подходы, которые применяются для трансляции доз в клинические исследования, могут быть применимы также для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований. Представлен обзор основных методов, которые могут быть использованы для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований: межвидовой перенос доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела; рассмотрены случаи, когда возможен прямой перенос доз в пересчете на единицу массы тела; отдельное внимание уделено вопросу межвидового переноса доз на основании данных фармакокинетических исследований. Отмечено, что универсального подхода для межвидовой трансляции доз не существует, всегда необходимо учитывать весь объем информации относительно изучаемого препарата, в том числе особенности его химической структуры, способ его планируемого применения, фармакокинетические параметры, данные доклинического и клинического изучения фармакодинамических параметров, наличие межвидовых особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

**Ключевые слова:** доклинические исследования; выбор доз; межвидовой перенос доз; эквивалентные дозы; аллометрический подход; компартментная модель

**Для цитирования:** Шекунова ЕВ, Ковалева МА, Макарова МН, Макаров ВГ. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>

\***Контактное лицо:** Ковалева Мария Александровна; kovaleva.ma@doclinika.ru

## Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion

E. V. Shekunova, M. A. Kovaleva, M. N. Makarova, V. G. Makarov

Research and Manufacturing Company “HOME OF PHARMACY”,  
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky, Vsevolozhsky District, Leningrad Oblast  
188663, Russian Federation

**Abstract.** One of the major obstacles to effective translational medicine is the challenge of translating animal research results into clinical studies. Scientific literature mainly addresses the selection of the drug dose at initiation of clinical trials (Phase 1). Appropriate selection of doses is also essential for preclinical toxicology and pharmacology studies. Some basic principles that are used when translating dosages from animal models to humans are applicable to selection and justification of doses when planning and conducting preclinical studies. The paper provides an overview of the main methods that can be used for selection and justification of animal doses in preclinical studies, e.g. cross-species dose conversion using body surface area scaling. It summarises situations when doses may be directly converted based on body weight. The paper gives special attention to cross-species dose translation according to pharmacokinetic data. There is no one-size-fits-all approach to cross-species translation; dose conversion must be scientifically justified taking into consideration all information available on the test drug, i.e. its chemical structure, intended route of administration, pharmacokinetic parameters, preclinical and clinical data on pharmacodynamics, and inter-species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics.

**Key words:** preclinical studies; dose selection; cross-species dose translation; equivalent doses; allometric approach; compartmental model

**For citation:** Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose selection in preclinical studies: cross-species dose conversion. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>

\***Corresponding author:** Maria A. Kovaleva; kovaleva.ma@doclinika.ru

Проблематичность экстраполяции данных, полученных на животных, на клиническую ситуацию является одним из барьеров трансляционной медицины [1]. При планировании клинических исследований (КИ) одним из ключевых вопросов остается выбор эффективной и безопасной дозы для человека на основании результатов доклинических исследований, при этом принимаются во внимание все полученные на этапе доклинических исследований результаты, оцениваются все возможные риски с тем, чтобы клинические исследования были максимально безопасны для участников.

В основном в научной литературе, нормативных документах и методических рекомендациях<sup>1</sup> рассматривается проблема выбора дозы лекарственного препарата для инициации клинических исследований. Но при проведении доклинических исследований также встают вопросы о выборе доз для изучения как токсических, так и фармакологических эффектов препаратов. Некоторые принципы выбора доз для изучения общего токсического действия лекарственных средств представлены в ГОСТ 56701-2015. В связи с тем что в Российской Федерации на фармацевтический рынок поступают воспроизведенные лекарственные препараты, этот вопрос особенно актуален. Корректный выбор доз для проведения доклинических исследований позволяет максимально эффективно провести сравнительное изучение фармакологических и токсических свойств изучаемых препаратов.

Цель работы — обобщение основных методов, которые могут быть использованы для выбора и обоснования доз лекарственных средств при планировании и проведении доклинических исследований.

В целом, в настоящее время существует несколько подходов для определения эквивалентной дозы для человека (ЭДЧ — human equivalent dose, HED) на основании данных доклинических исследований, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Основные из них перечислены ниже.

1. Определение ЭДЧ с применением коэффициента межвидового переноса доз. Это эмпирический подход, в котором для расчетов используется уровень доз без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ — no observed adverse effect level, NOAEL), установленный при проведении доклинических исследований токсических свойств лекарственного препарата. Таким образом, во внимание принимаются токсические, а не фармакологические эффекты препарата.

2. Определение ЭДЧ на основании данных, полученных при клиническом применении аналогич-

ных препаратов. Могут быть использованы имеющиеся данные, в том числе и по фармакокинетике (ФК), для уже применяемого в клинике препарата той же фармакологической группы и/или схожего по химической структуре.

3. Определение ЭДЧ на основании данных ФК. При таком подходе в первую очередь принимаются во внимание данные по ФК лекарственного препарата, и на их основании прогнозируются клинические параметры.

4. Определение ЭДЧ путем сравнительного анализа. Используются рассчитанные различными методами значения ЭДЧ, которые затем сравниваются, и обосновывается выбор оптимального значения дозы для начала клинических исследований лекарственного препарата [2].

Основные подходы, которые применяются для трансляции доз в клинические исследования, могут быть применимы также для выбора и обоснования доз препарата при планировании и проведении его доклинических исследований. На практике используются:

1) межвидовой перенос доз с применением коэффициентов, учитывающих разницу в площади поверхности тела животных;

2) прямой перенос доз, выраженных в мг/кг;

3) межвидовой перенос доз на основании данных ФК лекарственного средства.

Вряде случаев действующие дозы лекарственных средств или химических соединений (при изучении степени их токсичности) рассчитываются на единицу массы тела человека или животного. Вместе с тем в фармакологии четко установлено, что для достижения изоэффективной реакции у мелких и крупных животных дозы препарата не изменяются пропорционально массе тела животного. Как правило, дозы для крупных животных возрастают значительно меньше, чем можно было бы ожидать при их пересчете с массы тела мелких животных, и, наоборот, для животных с малой массой тела следует применять относительно большие дозы. Стратегия межвидового переноса доз во многом обусловлена наличием определенной связи между массой тела и скоростью основного обмена, поскольку именно основной обмен является основополагающим звеном в сравнительной физиологии.

Первые шаги по изучению зависимости скорости метаболизма от массы тела были сделаны немецким физиологом Максом Рубнером. В 1883 году он опубликовал статью, в которой предположил, что зависимость скорости основного обмена (basal metabolic rate, *BMR*) и массы тела (*M*) описывается

<sup>1</sup> ГОСТ Р 56701-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Руководство по планированию доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств. М.: Стандартинформ; 2016.

Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry. Rockville: Food and Drug Administration; 2005.

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2013.

степенной функцией  $BMR = aM^{2/3}$ , где  $a$  — это эмпирически определяемый коэффициент. Поскольку рассеивание тепла происходит с поверхности тела, предполагается, что интенсивность основного обмена зависит от площади поверхности тела [3]. Данное представление о зависимости интенсивности основного обмена и массы тела существовало без изменений около 50 лет, до тех пор пока швейцарский ученый Макс Клайбер не опубликовал в 1932 году свою работу, в которой скорость основного метаболизма описывается также степенной функцией, но с показателем степени не  $2/3$ , а  $3/4$  [4].

За последующие 30 лет были предприняты многочисленные попытки теоретического обоснования данного эмпирического правила. При этом споры, какая именно функция лучше описывает взаимосвязь параметров тела и скорости основного метаболизма, не утихают. Ряд ученых считает, что правило, выдвинутое М. Рубнером, в большей степени соответствует действительности. Например, было показано, что эмпирическая зависимость, предложенная М. Клайбером, по большей части основана на данных, полученных с использованием сельскохозяйственных домашних животных (парнокопытных, в том числе и жвачных), которые имеют большие размеры и свои особенности пищеварения. Проанализировав с помощью математических методов данные литературы о взаимосвязи скорости основного метаболизма с массой тела, с температурой тела, полученные на 619 видах млекопитающих (представлено 19 отрядов), австралийские ученые пришли к выводу, что скорость основного обмена лучше описывается функцией, предложенной М. Рубнером, с показателем степени  $2/3$  [5]. Несколько позднее авторы уточнили, что с учетом основных параметров, которые могут оказывать влияние на скорость основного обмена, наиболее точно описывает взаимосвязь массы тела и скорости обмена степенная функция с показателем степени 0,686 [6]. Также разработаны модели, в которых скорость метаболизма рассматривается в зависимости не только от массы тела, но и от длины тела (Mass, metabolism and length explanation, MMLE) [7].

#### МЕЖВИДОВОЙ ПЕРЕНОС ДОЗ НА ОСНОВАНИИ КОЭФФИЦИЕНТОВ, УЧИТЫВАЮЩИХ РАЗНИЦУ В ПЛОЩАДИ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА

Именно зависимость скорости основного метаболизма от массы тела и, следовательно, площади поверхности тела стала отправной точкой при разработке эмпирического правила для межвидового переноса доз фармакологических веществ. Основа этому подходу была заложена прежде всего в работах E. J. Freireich с соавт. [8] и P. S. Schein с соавт. [9], в которых были выведены некоторые закономерности межвидового переноса доз для про-

тивоопухолевых препаратов. Выяснилось, что дозы, вызывающие токсические эффекты у грызунов и у негрызунов, хорошо коррелировали с вызываемыми нежелательными эффектами дозами препарата в клинике, когда дозы были выражены в  $\text{мг}/\text{м}^2$ . Данный метод описан в руководстве, опубликованном Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA), «Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry»<sup>2</sup> (далее — руководство FDA).

Подход, при котором межвидовой перенос доз осуществляется с учетом разницы в площади поверхности тела, часто используется в экспериментальных исследованиях, если надо установить дозу препарата на основании данных, полученных на другом виде животных. Данный метод хорошо применим для веществ, которые мало подвергаются метаболизму в печени, имеют низкий объем распределения и выводятся почками [2].

Как указано в руководстве FDA, для большинства системно вводимых терапевтических средств определение ЭДЧ должно основываться на перерасчете доз, исходя из разницы в площади поверхности тела (ППТ — body surface area, BSA) лабораторных животных и человека. Экстраполяцию дозы, установленной в доклинических исследованиях, на клиническую проводят путем деления NOAEL, полученной на каждом из изученных видов животных, на соответствующий коэффициент. Этот коэффициент пересчета представляет собой число, которое преобразует дозу  $\text{мг}/\text{кг}$  для определенного вида животных в дозу  $\text{мг}/\text{кг}$  для человека, что эквивалентно NOAEL животного, если ее выразить в  $\text{мг}/\text{м}^2$ . Аналогичный подход может быть применен и для переноса дозы в  $\text{мг}/\text{кг}$  для одного вида животных в дозу  $\text{мг}/\text{кг}$  для другого вида животных.

При этом необходимо понимать, что межвидовые различия эффективности того или иного препарата могут быть очень существенными. Так, при изучении токсических свойств леналидомида — представителя нового класса противоопухолевых иммуномодуляторов — в доклинических исследованиях крысы удовлетворительно переносили препарат при внутрижелудочном введении в течение 26 недель в диапазоне доз 75–300  $\text{мг}/\text{кг}$ . Единственным нежелательным эффектом при введении препарата во всех дозах (в основном у самок) являлось развитие умеренной минерализации почечной лоханки, обратимое после отмены препарата. У обезьян пероральное введение препарата в дозах 4 и 6  $\text{мг}/\text{кг}$  в течение 20 недель привело к развитию выраженной картины интоксикации и даже случаям гибели. Токсические эффекты отмечены и при введении более низкой дозы — 1  $\text{мг}/\text{кг}$ , NOAEL составила менее 1  $\text{мг}/\text{кг}$ . Таким образом, для данного

<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/media/72309/download>

препарата крысы оказались малочувствительным видом, выбор доз для клинических исследований был основан на данных, полученных на обезьянах<sup>3</sup>. В клинике препарат применяется в максимальной дозе 25 мг/сут (0,4 мг/кг).

В руководстве FDA указывается, что поскольку межвидовой перенос доз относительно площади поверхности тела применим для установления ЭДЧ, факторы, используемые для преобразования доз для каждого вида, должны быть стандартизированы. В качестве стандарта рекомендуются коэффициенты пересчета, представленные как в зарубежных, так

и в отечественных рекомендациях (табл. 1). В отечественном руководстве<sup>4</sup> подробно описан алгоритм межвидового переноса доз, суммирующий данные литературы и результаты собственных исследований авторов-составителей руководства, приведены иллюстрирующие этот процесс примеры.

Следует отметить, что приведенные в таблице 1 коэффициенты применимы для животных и человека стандартной массы. Недостатком данных коэффициентов является невозможность пересчета на животных с массой тела выше или ниже стандартной. Например, в случае, когда в эксперименте используются

**Таблица 1.** Преобразование доз, установленных в исследованиях на животных, в эквивалентные дозы для человека на основе площади поверхности тела<sup>5</sup>

**Table 1.** Conversion of animal doses to human equivalent doses based on body surface area<sup>5</sup>

Вид Species	Для пересчета дозы для животных или человека (мг/кг) в дозу с учетом площади поверхности тела (мг/м <sup>2</sup> ) нужно дозу в мг/кг умножить на: To convert an animal/human dose in mg/kg to a dose based on body surface area in mg/m <sup>2</sup> , multiply it by k <sub>m</sub>	Для пересчета дозы для животных (мг/кг) в ЭДЧ* (мг/кг) нужно либо: To convert an animal dose in mg/kg to a HED* in mg/kg, either:	
		разделить дозу для животного на: divide the animal dose by	умножить дозу для животного на: multiply the animal dose by
Человек / Human	37		
Ребенок (20 кг)** / Child (20 kg)**	25		
Мышь / Mouse	3	12,3	0,08
Хомяк / Hamster	5	7,4	0,13
Крыса / Rat	6	6,2	0,16
Хорек / Ferret	7	5,3	0,19
Морская свинка Guinea pig	8	4,6	0,22
Кролик / Rabbit	12	3,1	0,32
Собака / Dog	20	1,8	0,54
Приматы: / Primates:			
Мартышковые*** Monkeys***	12	3,1	0,32
Мартышки**** Marmoset****	6	6,2	0,16
Беличьи обезьяны Squirrel monkey	7	5,3	0,19
Павиан Baboon	20	1,8	0,54
Карликовая свинья (микро-пиг) Micro-pig	27	1,4	0,73
Карликовая свинья (мини-пиг) Mini-pig	35	1,1	0,95

\* Исходя из предположения, что масса человека 60 кг.

\*\* Значение приведено справочно (дети практически никогда не участвуют в клинических исследованиях 1 фазы).

\*\*\* Приматы семейства мартышковые, например макаки-крабоеды, макаки-резусы, медвежьи макаки.

\*\*\*\* Приматы рода мартышки семейства мартышковые.

\* Assumes 60 kg human.

\*\* This k<sub>m</sub> value is provided for reference only since healthy children will rarely be volunteers for Phase 1 trials.

\*\*\* Monkey family primates, for example, cynomolgus, rhesus, and stump-tail.

\*\*\*\* Guenon-like monkeys of the Old World monkey family.

<sup>3</sup> Revlimid. Scientific discussion. EMEA; 2007. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/revlimid-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/revlimid-epar-scientific-discussion_en.pdf)

<sup>4</sup> Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1, гл. 58. М.: Гриф и К; 2013.

<sup>5</sup> Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Guidance for Industry. Rockville: Food and Drug Administration; 2005.

животные с маленькой массой тела при изучении препаратов, предназначенных для педиатрической практики, или, наоборот, используются животные с большой массой тела при изучении препаратов, предназначенных для гериатрической практики. Для видов, не указанных в таблице 1, или если масса тела выходит за пределы стандартных диапазонов, ЭДЧ можно рассчитать по следующей формуле<sup>6</sup>:

$$\text{ЭДЧ} = \text{доза для животного в мг/кг} \times \left( \frac{\text{масса животного в кг}}{\text{масса человека в кг}} \right)^{0,33} \quad (1)$$

Так, например, если в эксперименте на крысах, средняя масса которых составляет 450 г, получено значение NOAEL 2 мг/кг, то ЭДЧ для человека массой 70 кг составит:

$$\text{ЭДЧ} = 2 \text{ мг/кг} \times (0,45 \text{ кг} / 70 \text{ кг})^{0,33} = 0,39 \text{ мг/кг.}$$

Если использовать стандартизованные коэффициенты таблицы 1, данная доза составила бы:

$$\text{ЭДЧ} = \frac{2 \text{ мг/кг}}{6,2} = 0,32 \text{ мг/кг,}$$

где 6,2 — соответствующий коэффициент из таблицы 1 (столбец 3).

Этот метод в ряде случаев применим и для межвидового переноса доз, если требуется определить диапазон доз препарата для проведения экспериментальных исследований с использованием определенного вида животных на основании данных о клинических терапевтических дозах или на основании данных об эффективных дозах препарата/субстанции, полученных в экспериментах на другом виде животных.

Так, например, если необходимо найти диапазон доз препарата для проведения экспериментального исследования на крысах, при этом имеются данные о токсических дозах, полученных в исследованиях на кроликах (например, 200 мг/кг), то для расчета предположительной дозы, вызывающей сопоставимые эффекты у крыс, проводят следующие вычисления:

$$\text{Эквивалентная доза для крысы} = \frac{200 \times 12}{6} = 400 \text{ мг/кг,}$$

где 200 — токсическая доза, установленная в исследованиях на кроликах (мг/кг); 12 — коэффициент для пересчета дозы в мг/м<sup>2</sup> для кролика; 6 — коэффициент для пересчета дозы в мг/м<sup>2</sup> для крысы.

Если необходимо выполнить межвидовой перенос доз на основании данных, полученных в экспериментах на животных нестандартной массы, то можно воспользоваться формулой:

$$\text{Эквивалентная доза для вида В} = \text{доза для животного вида А в мг/кг} \times \left( \frac{\text{масса животного вида А в кг}}{\text{масса животного вида В в кг}} \right)^{0,33} \quad (2)$$

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> Там же.

При выборе дозы для проведения доклинического исследования важно учитывать межвидовую вариабельность в чувствительности к фармакологическому/токсическому действию препаратов, обусловленную, например, различиями в биодоступности<sup>7</sup>.

Таким образом, межвидовой перенос доз должен проводиться с учетом специфических особенностей того или иного вида животных.

**Ограничения метода межвидового переноса доз с применением коэффициентов, учитывающих разницу в площади поверхности тела.** Метод трансляции доз, основанный на разнице в ППТ, широко используется, при этом надо учитывать, что он не универсален и имеет некоторые ограничения. По мнению ряда авторов, концепция о четкой взаимосвязи различных физиологических параметров с величиной площади поверхности тела сформировалась в XIX веке из-за отсутствия в то время корректных методов и стандартов измерений.

Однако не все физиологические параметры изменяются пропорционально ППТ. Например, объем крови мало различается между биологически ми видами, если его рассматривать по отношению к массе тела. Так, для мыши и человека объем крови составляет 5–8% от массы тела, но будет серьезно отличаться, если рассматривать его как пропорциональный ППТ, в этом случае у человека объем крови составит 5% от массы тела, а у крысы при пересчете пропорционально разнице в ППТ — 40% от массы тела [10]. Концентрация белков в плазме крови сходна у крыс, мышей и людей — около 60 г/л, при этом 40–50% приходится на альбумины. В целом же объем плазмы крови, а также концентрация белков плазмы наиболее тесно связаны с мышечной массой [10]. Нельзя утверждать, что и функциональная активность органов сопряжена с ППТ, поскольку гораздо большее значение могут иметь видовые особенности физиологии, оказывающие иногда критическое влияние на метаболизм изучаемого лекарственного средства. Так, у грызунов присутствует ряд специфических механизмов, которые позволяют им адаптироваться к изменениям окружающей среды, что совершенно не зависит от ППТ. Например, они способны накапливать мочу в условиях отсутствия достаточного количества воды (увеличивается медуллярная зона почек) [11]. Клиренс ряда молекул у крыс и мышей выше, чем у человека, это зависит от скорости кровотока в печени и почках, которая у грызунов в 4 раза превышает скорость кровотока человека [10], что также непропорционально разнице в ППТ.

Надо отметить, что среди ученых-токсикологов нет однозначного мнения о том, какой именно подход предпочтительнее. Одни утверждают,

что межвидовой перенос доз с использованием коэффициентов, основанных на разнице ППТ, может быть использован практически в любом случае [12], другие приводят аргументы, подтверждающие, что данный метод надо использовать с большой осторожностью, и он применим далеко не всегда [10].

Действительно, подход для межвидового переноса доз, основанный на разнице ППТ, не лишен недостатков. При выборе дозы для первой фазы клинического исследования на основании данных, полученных в экспериментах на животных, всегда существует риск того, что межвидовые различия в физиологии, которые существенным образом могут изменить фармакодинамический профиль препарата, могут привести к негативным последствиям. В литературе описаны подобные случаи. Одним из таких примеров было проведение клинических исследований 1 фазы препарата TGN1412 (разработчик «TeGenero», Германия), представляющего собой моноклональные антитела к белку CD28. В доклинических моделях стимуляция CD28 TGN1412 (или аналогами мышинных антител) приводила к временному лимфоцитозу без каких-либо токсических или провоспалительных эффектов. Исследования проводили на макаках-крабоедах и макаках-резусах, поскольку у этих видов обезьян и у людей аффинность TGN1412 к CD28-рецептору сходна благодаря 100% гомологии последовательности внеклеточного домена рецептора CD28. По полученным на этих видах обезьян данным NOAEL составляла 50 мг/кг. До начала клинических испытаний был проведен необходимый комплекс доклинических исследований как *in vivo*, так и *in vitro*, на основании чего было получено разрешение от регуляторных органов Великобритании и Германии на проведение клинических испытаний фазы 1. Но при проведении клинических исследований внутривенное введение дозы, которая составляла 1/500 от NOAEL, полученной в исследованиях на животных, привело к развитию полиорганной недостаточности у шести здоровых добровольцев (100% получивших препарат), которые участвовали в этом исследовании. Эти люди провели от 8 до 16 суток в отделении интенсивной терапии. Это говорит о том, что если бы в данном случае был использован коэффициент безопасности 10 для расчета начальной дозы для проведения КИ, то, вероятно, спасти этих людей было бы уже невозможно. У людей, как выяснилось, внутривенная инфузия TGN1412 вызвала внезапное и быстрое высвобождение провоспалительных цитокинов, чего не наблюдалось в ходе проведения доклинических исследований, в том числе и на приматах [13, 14].

При проведении межвидового переноса доз надо учитывать данные о межвидовых различиях ФК препарата. Например, клинические данные по ФК препарата дерамциклан почти на порядок отличались от значений, которые рассчитывались

на основании межвидового переноса доз с учетом различий ППТ [10]. В этом исследовании величина AUC (площадь под фармакокинетической кривой) составила 0,3, 13 и 21% для крыс, кроликов и собак соответственно по сравнению с клиническими данными, что наглядно демонстрирует существенные межвидовые различия в метаболизме вещества [15]. С другой стороны, ФК препарата Купамго® (антисмысловой олигонуклеотид для лечения дислипидемии, производитель «Genzyme Corporation», США) была полностью сопоставима между лабораторными животными (мышь, крыса, обезьяна) и человеком при межвидовом переносе доз в мг/кг массы тела [16]. Не исключены и другие крайности: по мнению ряда ученых, при применении подхода, основанного на разнице в ППТ, иногда может происходить занижение доз для первой фазы КИ [17].

Еще одной иллюстрацией некорректной трансляции доз на основе разницы ППТ может служить межвидовой перенос доз для препаратов группы нестероидных противовоспалительных средств. Крысы — часто используемый вид лабораторных животных — очень чувствительны к эффектам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как фармакологическим, так и токсическим. Поэтому, с одной стороны, эти животные являются хорошей и высокочувствительной тест-системой для оценки фармакологических и токсических эффектов НПВП, но с другой стороны, межвидовой перенос доз с учетом разницы в ППТ в данном случае не является информативным. Так, например, в нашей лаборатории при изучении токсических эффектов препарата кеторолака трометамин (из группы НПВП) его внутримышечное введение крысам в течение 1 недели в дозах 5 и 10 мг/кг привело к гибели 5 и 35% животных соответственно. При использовании коэффициентов, основанных на разнице ППТ, доза, соответствующая 48 мг, уже рассматривалась бы как вызывающая угрожающие последствия для человека. Фактически, с учетом того что в данном исследовании на крысах NOAEL не была установлена, для расчета максимальной рекомендованной начальной дозы для клинических исследований применялся бы коэффициент более 10, соответственно клиническая доза составила бы менее 4,8 мг в сутки. На самом же деле в клинической практике препарат применяется парентерально в диапазоне терапевтических доз 30–90 мг в сутки. Для диклофенака показаны схожие закономерности. Доза 4 мг/кг является максимально переносимой при многократном внутривенном введении диклофенака крысам, при использовании дозы 6 мг/кг наблюдались случаи гибели животных. С учетом разницы ППТ и применяемого коэффициента безопасности клиническая доза составила бы около 4 мг диклофенака в сутки, в то время как эта доза, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, — 150 мг/кг.

Важно: в руководстве FDA указывается, что применение подхода, основанного на разнице ППТ, не является обязательным. Подчеркивается, что руководство описывает существующие на настоящий момент времени представления специалистов по данной проблематике, и все изложенное в руководстве должно рассматриваться только как рекомендация, а не обязательные требования.

Надо отметить, что эти рекомендации не относятся к эндогенным гормонам и белкам (например, рекомбинантным факторам свертывания крови), используемым в физиологических концентрациях, или к профилактическим вакцинам, а также препаратам генной и клеточной терапии, что связано с особенностями физиологического ответа на терапию вышеописанными препаратами (например, выработка антител).

Как указано в руководстве FDA, межвидовой перенос доз в  $\text{мг}/\text{м}^2$  рекомендуется для препаратов системного действия и не рекомендуется для следующих категорий лекарственных средств:

1) лекарственные средства (препараты для кожного, интраназального, подкожного, внутримышечного введения и т.д.), для которых доза ограничена развитием местных токсических эффектов в области нанесения/введения (например, раздражающим действием в месте нанесения/введения). Межвидовой перенос доз для таких лекарственных средств должен осуществляться по расчетам концентрации в месте введения ( $\text{мг}/\text{площадь}$  нанесения);

2) если лекарственное средство вводят в анатомически обособленные области, что ограничивает его дальнейшее системное поступление. Примерами являются интратекальное, интравезикальное, внутриглазное или внутриплевральное введения. Межвидовой перенос доз для таких лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с объемами и концентрациями лекарственного препарата;

3) белки с молекулярной массой более 100 кДа, которые предназначены для внутрисосудистого введения. Межвидовой перенос доз для таких лекарственных средств осуществляется путем пересчета количества препарата на единицу массы тела.

#### ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЕРЕНОСА ДОЗ, ВЫРАЖЕННЫХ В ЕДИНИЦАХ МАССЫ ТЕЛА

Коэффициенты в таблице 1, которые можно использовать для межвидового переноса доз, основаны на предположении, что дозы соотносятся как 1:1 между биологическими видами с учетом разницы в площади поверхности тела. Однако возможны случаи, когда пересчет доз, основанный на массе тела (то есть доза ( $\text{мг}/\text{кг}$ ) для вида А = доза ( $\text{мг}/\text{кг}$ ) для вида Б), может быть более целесообразным.

<sup>8</sup> Там же.

Применять этот подход можно, например, если NOAEL в  $\text{мг}/\text{кг}$  одинакова для разных видов лабораторных животных. Тем не менее следует отметить, что одинаковые NOAEL в  $\text{мг}/\text{кг}$  могут быть получены у разных видов только из-за различий в биодоступности, а не одинаковой эффективности препарата. Нужно учитывать, что, например, для крыс пересчет доз на единицу массы ( $\text{мг}/\text{кг}$ ), а не на единицу ППТ ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ) на основе данных, полученных в экспериментах на мышах, приводит к результатам в два раза большим, чем стандартный подход при пересчете в  $\text{мг}/\text{м}^2$  с мышей на крыс.

Если для межвидового переноса доз используется прямое приравнивание, то отступление от переноса на основе разницы в ППТ должно быть научно обосновано<sup>8</sup>.

На настоящий момент можно утверждать, что для межвидового переноса доз подход, основанный на расчете дозы в миллиграммах на килограмм массы тела, в большинстве случаев некорректен. В то же время и подход, основанный на разнице в ППТ, не является универсальным. Интенсивность физиологических процессов, структура тела не входят в четкой зависимости от площади поверхности тела, еще есть многие факторы, кроме различий в размерах организма, от которых зависят эффекты того или иного лекарственного средства. Например, при энтеральном поступлении абсорбция малых молекул может очень сильно различаться между лабораторными животными и человеком ввиду различий в ферментных системах, участвующих в метаболизме исследуемой субстанции.

В любом случае для корректного межвидового переноса дозы необходимо учитывать все аспекты ФК, включая абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию, а также имеющиеся данные по фармакологическим и токсическим эффектам препарата.

#### МЕЖВИДОВОЙ ПЕРЕНОС ДОЗ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРЕПАРАТА

В этом разделе кратко рассмотрены два подхода на основании данных ФК, с помощью которых можно осуществлять межвидовой перенос доз, — аллометрический подход и компартментная модель.

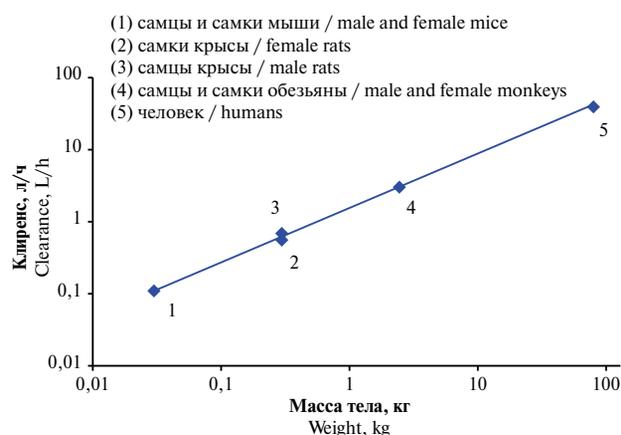
Использование аллометрического подхода для прогнозирования параметров ФК основано на концепции о взаимосвязи интенсивности метаболизма и массы тела согласно формуле  $Y = aW^b$ , где  $Y$  — интересующий параметр ФК,  $W$  — масса тела,  $a$ ,  $b$  — коэффициент и показатель степени соответственно. При логарифмировании этого уравнения получаем следующее:  $\lg Y = \lg a + b \times \lg W$ , где  $\lg a$  — точка пересечения с осью  $y$ ,  $a$ ,  $b$  — наклон [18, 19].

Аллометрический подход при прогнозировании параметров ФК для человека требует наличия ФК-

данных, полученных по меньшей мере на двух видах лабораторных животных. Тем не менее этот метод при межвидовом переносе доз для малых молекул многими учеными признается как более точный, чем перенос доз на основе разницы в ППТ [18].

В качестве иллюстрирующего примера можно привести прогноз клинических параметров ФК экспериментального препарата бисифадин, который относится к классу ненаркотических анальгетиков, а по химической структуре является производным фенилпиперидина. На основании доклинических данных, полученных в экспериментах на трех видах животных — мышах, крысах и обезьянах, была определена зависимость (определены коэффициент  $a$  и показатель степени  $b$ ) интересующих параметров ФК (в данном случае, клиренс и объем распределения). Далее были спрогнозированы параметры ФК для человека [20]. На рисунке 1 приведены экспериментальные данные по значению клиренса бисифадина при внутривенном введении животным, а также спрогнозированное значение клиренса для человека.

При наличии ФК данных, полученных на разных видах животных, целесообразно использовать именно аллометрический подход для расчета клинических доз. Этот метод имеет различные модификации и корректирующие факторы для прогнозирования, которые можно использовать для быстрой аппроксимации фармакокинетических параметров, таких как время циркуляции, клиренс или кровотока [18]. Во многих случаях метод себя хорошо зарекомендовал, но необходимо помнить, что он не учитывает межвидовые физиологические особенности.



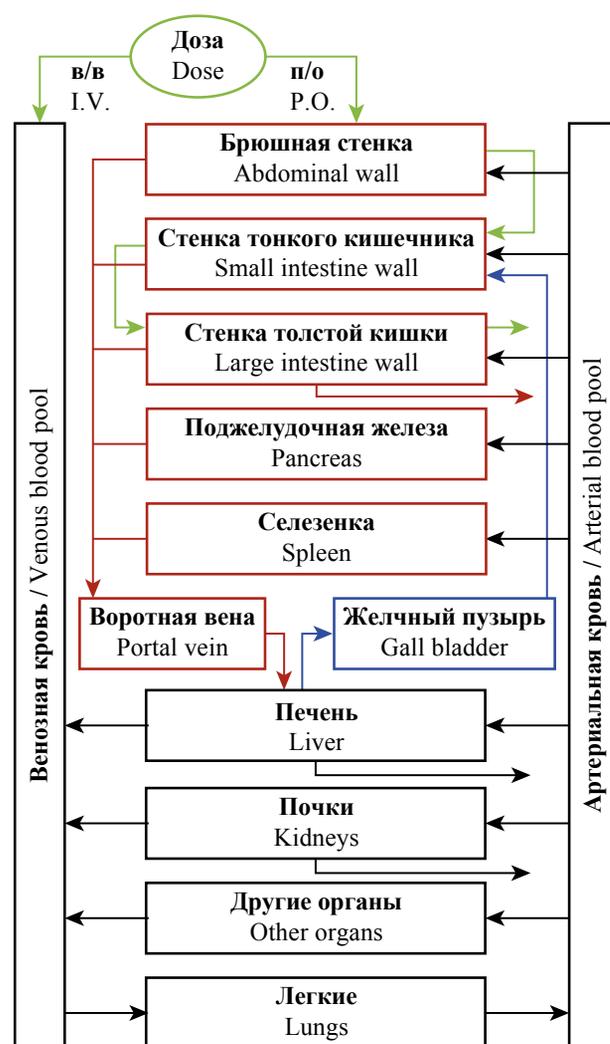
**Рис. 1.** Прогнозирование клиренса бисифадина для человека на основании зависимости  $1.525W^{0.742}$  ( $R^2 = 0.9989$ ), установленной с использованием данных, полученных на самцах и самках лабораторных животных при внутривенном введении (по N.R. Srinivas с соавт. [20], с изменениями)

**Fig. 1.** Prediction of bicifadine clearance for humans based on the following dependence  $1.525W^{0.742}$  ( $R^2 = 0.9989$ ) established based on the data obtained for male and female laboratory animals after intravenous administration (adapted from N.R. Srinivas et al. [20])

Это может существенно повлиять на точность расчетов и не исключает вероятность ошибки.

Компартментная модель, которая начала развиваться еще в 30-х годах XX века, позволяет учитывать большее количество факторов, которые могут оказывать влияние на параметры ФК [21]. Современные подходы к ФК-моделированию с учетом физиологических особенностей (modern physiologically based pharmacokinetic modeling, РВРК), хотя и являются непростыми с математической точки зрения, стали шире применяться по мере развития компьютерного моделирования.

Этот метод моделирования рассматривает организм как множество компартментов (отдельные органы и ткани). При описании распределения того



**в/в** — внутривенное введение  
I.V.—intravenous administration  
**п/о** — пероральное введение  
P.O.—peroral administration

**Рис. 2.** Схема компартментной модели организма (по F. Khalil с соавт. [22], с изменениями)

**Fig. 2.** Compartmental model of the organism (adapted from F. Khalil et al. [22])

или иного соединения в организме учитывается, что органы взаимодействуют между собой посредством системы артериального и венозного кровотока (рис. 2). Специфическая для каждого органа скорость кровотока обеспечивает характерное для каждого органа изменение концентрации исследуемого вещества. С учетом этих особенностей строится отдельная для каждого органа зависимость «концентрация—время», а также математически описывается взаимосвязь между органами [22]. При этом орган и ткань также могут быть разделены на несколько компартментов. Большинство моделей РВРК включают от одного до четырех компартментов для каждой ткани или органа. Деление на компартменты основано на информации по кинетике исследуемого вещества в ткани и биохимического процесса, который происходит после попадания вещества в ткань. При моделировании принимаются во внимание физические характеристики изучаемого вещества, а также межвидовые особенности его метаболизма. На основании полученных данных, а также установленных экспериментально межвидовых различий создается математическая модель, с помощью которой можно прогнозировать абсорбцию, объем распределения, клиренс и другие параметры ФК в клинических условиях [21, 23]. Преимуществом метода является и то, что он также позволяет оценить степень надежности и точности прогнозирования [10].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве основных методов, которые могут быть использованы для выбора и обоснования доз при планировании и проведении доклинических исследований, можно рассматривать следующие: межвидовой перенос доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела, прямой перенос доз в пересчете на единицу массы тела, межвидовой перенос доз на основании данных фармакокинетических исследований.

Все существующие подходы к межвидовому переносу доз нацелены на максимально корректную экстраполяцию безопасной и эффективной клинической дозы лекарственного средства на основании данных, полученных в доклинических исследованиях. Тем не менее использование разработанных подходов по межвидовому переносу доз позволяет провести при необходимости и обратную процедуру — определение диапазона доз для проведения доклинического исследования. В зависимости от целей исследования это может

быть прогнозирование диапазона токсических доз (например, для исследований безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов) или установление диапазона терапевтически эффективных доз (например, для изучения фармакологических свойств лекарственного препарата на различных экспериментальных моделях *in vivo* с целью установления предиктивной валидности модели).

Несмотря на широкое использование подхода для межвидового переноса доз, основанного на разнице ППТ, необходимо понимать, что этот подход не всегда дает корректные результаты. Нет каких-либо обязательных требований, которые предписывают применение именно этого метода для межвидового переноса доз. Следует подчеркнуть, что и согласно рекомендациям Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (FDA) данный метод не рассматривается как обязательный. В любом случае для корректного межвидового переноса доз нужно учитывать весь объем информации относительно изучаемого препарата, в том числе особенности его химической структуры, способ его планируемого применения, фармакокинетические параметры, данные доклинического и клинического изучения фармакодинамических параметров, наличие межвидовых особенностей фармакокинетики и фармакодинамики.

**Вклад авторов.** *Е.В. Шекунова* — идея, существенный вклад в концепцию работы, написание текста; *М.А. Ковалева* — работа с литературными источниками, написание текста, редактирование текста; *М.Н. Макарова* — ответственность за все аспекты работы, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи; *В.Г. Макаров* — научное консультирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации

**Authors' contributions.** *Elena V. Shekunova*—idea, substantial contribution to the concept of the work, writing the text; *Maria A. Kovaleva*—literature review, writing the text, revising the text; *Marina N. Makarova*—overall responsibility for all aspects of work, handling of questions related to the accuracy and integrity of all parts of the paper; *Valery G. Makarov*—scientific advice and final approval of the version to be published.

**Благодарности.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто ЕВ. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. *Трансляционная медицина*. 2014;(1):5–18. [Shlyakhto EV. Translational research as a model of progress in current medical science. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2014;(1):5–18 (In Russ)]
2. Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J Basic Clin Pharm*. 2016;7(2):27–31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
3. Rubner M. Ueber den Einfluss der Körpergröße auf Stoff- und Kraftwechsel. *Z Biol*. 1883;19:535–62.

4. Kleiber M. Body size and metabolism. *Hilgardia*. 1932;6(11):315–53. <https://doi.org/10.3733/hilg.v06n11p315>
5. White CR, Seymour RS. Mammalian basal metabolic rate is proportional to body mass  $2/3$ . *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(7):4046–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0436428100>
6. White CR, Seymour RS. Allometric scaling of mammalian metabolism. *J Exp Biol*. 2005;208(Pt 9):1611–9. <https://doi.org/10.1242/jeb.01501>
7. Frasier CC. An explanation of the relationship between mass, metabolic rate and characteristic length for placental mammals. *Peer J*. 2015;3:e1228. <https://doi.org/10.7717/peerj.1228>
8. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep*. 1966;50(4):219–44. PMID: 4957125
9. Schein PS, Davis RD, Carter S, Newman J, Schein DR, Rall DP. The evaluation of anticancer drugs in dogs and monkeys for the prediction of qualitative toxicities in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1970;11(1):3–40. <https://doi.org/10.1002/cpt19701113>
10. Blanchard OL, Smoliga JM. Translating dosages from animal models to human clinical trials — revisiting body surface area scaling. *FASEB J*. 2015;29(5):1629–34. <https://doi.org/10.1096/fj.14-269043>
11. al-Kahtani MA, Zuleta C, Caviedes-Vidal E, Garland T Jr. Kidney mass and relative medullary thickness of rodents in relation to habitat, body size, and phylogeny. *Physiol Biochem Zool*. 2004;77(3):346–65. <https://doi.org/10.1086/420941>
12. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J*. 2008;22(3):659–61. <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
13. Attarwala H. TGN1412: from discovery to disaster. *J Young Pharm*. 2010;2(3):332–6. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.66810>
14. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltzis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1018–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063842>
15. Klebovich I, Kanerva H, Bojti E, Urtti A, Drabant S. Comparative pharmacokinetics of deramciclane in rat, dog, rabbit and man after the administration of a single oral dose of 3 mg/kg. *Pharm Pharmacol Commun*. 1998;(4):129–36.
16. Yu RZ, Kim TW, Hong A, Watanabe TA, Gaus HJ, Geary RS. Cross-species pharmacokinetic comparison from mouse to man of a second-generation antisense oligonucleotide, ISIS 301012, targeting human apolipoprotein B-100. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(3):460–8. <https://doi.org/10.1124/dmd.106.012401>
17. Gurney H. How to calculate the dose of chemotherapy. *Br J Cancer*. 2002;86(8):1297–302. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600139>
18. Lin JH. Applications and limitations of interspecies scaling and in vitro extrapolation in pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos*. 1998;26(12):1202–12.
19. Mahmood I, Balian JD. The pharmacokinetic principles behind scaling from preclinical results to phase I protocols. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):1–11. <https://doi.org/10.2165/00003088-199936010-00001>
20. Srinivas NR, Ahlawat P. Prediction of human pharmacokinetic parameters using animal data and principles of allometry. A case using bicifadine, a non-narcotic analgesic, as an example. *Arzneimittelforschung*. 2009;59(12):625–30. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296450>
21. Rescigno A. Compartmental analysis and its manifold applications to pharmacokinetics. *AAPS J*. 2010;12(1):61–72. <https://doi.org/10.1208/s12248-009-9160-x>
22. Khalil F, Laer S. Physiologically based pharmacokinetic modeling: methodology, applications, and limitations with a focus on its role in pediatric drug development. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:907461. <https://doi.org/10.1155/2011/907461>
23. Atkinson AJ Jr, Smith BP. Models of physiology and physiologically based models in clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):3–6. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.67>

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Шекунова Елена Васильевна**, канд. биол. наук. *Elena V. Shekunova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2689-6891>

**Ковалева Мария Александровна**, канд. биол. наук. *Maria A. Kovaleva*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0740-9357>

**Макарова Марина Николаевна**, д-р мед. наук. *Marina N. Makarova*, Dr. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

**Макаров Валерий Геннадьевич**, д-р мед. наук, проф. *Valery G. Makarov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Статья поступила 24.07.2019

После доработки 30.09.2019

Принята к печати 20.01.2020

Article was received 24 July 2019

Revised 30 September 2019

Accepted for publication 20 January 2020