Allmänna toxicitetsstudier

Inledning

I toxicitetsstudier undersöker man en kandidatförenings säkerhetsprofil.Man får också viktig information om kroppens absorption, distribution, metabolism och utsöndring (ADME) av föreningen.En kandidatförening måste utvärderas genom många olika slags icke-kliniska toxicitetsstudier innan den kan administreras till den första frivilliga personen. Därefter krävs ytterligare toxicitetsstudier innan läkemedlet godkänns för försäljning.I följande artikel beskrivs de olika typerna av toxikologistudier som kan vara nödvändiga i ett icke-kliniskt program.

Typer av toxikologistudier

Följande typer av toxikologistudier måste utföras under icke-klinisk testning:

- Systemiska toxikologistudier
  - Studier med engångsdos
  - Studier med upprepad dos
- Reproduktionstoxikologistudier
  - Studier av manlig fertilitet
  - Studier av kvinnlig reproduktion och utvecklingstoxikologi
- Lokala toxikologistudier
- Överkänslighetsstudier
- Gentoxicitetsstudier
- Karcinogenicitetsstudier

Dessa beskrivs i avsnitten nedan.

Systemiska toxicitetsstudier

I systemiska toxikologistudier undersöker man kandidatföreningens toxicitetsprofil i alla djurets vävnader och organ.Systemiska toxikologistudier kan antingen utföras med engångsdos eller upprepad dos.

Reproduktionstoxicitetsstudier

I studier över reproduktionstoxicitet undersöker man effekten från en kandidatförening på förmågan att fortplanta sig och utvecklas normalt.Dessa studier bör utföras på ett sätt som passar populationen som ska exponeras för kandidatföreningen och med följande förbehåll:

- Män kan inkluderas i fas I och II kliniska prövningar innan en studie över manlig fertilitet utförts, då en utvärdering av de manliga reproduktionsorganen utförs i toxicitetsstudierna med upprepad dos. De studierna bör dock i möjliga fall utföras tidigt i processen.I samtliga fall helst bör en studie över manlig fertilitet vara slutförd före start av kliniska prövningar i stor skala eller med lång duration (t.ex. fas III-prövningar).
- Kvinnor som inte är fertila (t.ex. steriliserade eller efter övergångsåldern) kan inkluderas i kliniska prövningar utan studier över reproduktionstoxicitet om de relevanta toxicitetsstudierna med upprepad dos (som innefattar en utvärdering av kvinnliga könsorgan) har utförts.
- Om kvinnor som är potentiellt fertila har identifierats som en potentiell användarpopulation för läkemedlet måste studier över reproduktionstoxicitet utföras så tidigt som möjligt.

Lokala toleransstudier

I lokala toleransstudier undersöker man effekten från en förening på hud eller ögon.Sådana studier över lokal toxicitet ingår vanligen i de allmänna toxicitetsstudierna.För att stödja begränsad human administrering av icke-terapeutisk dos, t.ex. en intravenös engångsdos för att bestämma absolut biotillgänglighet, är en lokal toleransstudie med engångsdos i ett enda prov vanligen tillräckligt.

Gentoxicitetsstudier

I studier över gentoxicitet undersöker man effekten från en kandidatförening på kromosomer och gener, vilket vanligen krävs för att påvisa human säkerhet.Utvärdering av genmutation anses tillräckligt för att stödja alla kliniska prövningar med engångsdos.För kliniska prövningar med upprepad dos behövs ytterligare bedömning av kromosomskador på däggdjur. Alla tillgängliga tester för genotoxicitet bör slutföras före start av kliniska prövningar i fas II.Om genotoxicitetstesterna ger positiva fynd måste ytterligare testning övervägas.

Karcinogenicitetsstudier

I karcinogenicitetsstudier bedömer man effekten från kandidatföreningen på canceruppkomst.Karcinogenicitetsstudier utförs vanligen för att stödja ansökan om försäljningsgodkännande av ett nytt läkemedel.Om det finns en signifikant orsak till oro bör dock karcinogenicitetsstudier utföras för extra säkerhet i kliniska prövningar.I detta fall kan en klinisk prövning med längre duration och frekvent monitorering utföras.Vanligen, för läkemedel som är indikerade för allvarliga sjukdomar på vuxna och barn, kan karcinogenicitetstester utföras efter godkännandet, baserat på förmodandet att tidig åtkomst av läkemedlet till patienter väger tyngre än möjliga risker. Det är dock bäst om testerna utförs så tidigt som möjligt.

Bilagor

A2-2.02.4-v1.3