Generelle toksicitetsundersøgelser

Introduktion

I toksicitetsforsøg undersøges kandidatstoffets sikkerhedsprofil. De giver også vigtige oplysninger om stoffets absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse (ADME – absorption, distribution, metabolism, excretion) i kroppen. Et kandidatstof skal vurderes i mange forskellige slags non-kliniske toksicitetsundersøgelser, før det kan gives til den første frivillige forsøgsdeltager. Derefter er der brug for endnu flere toksicitetsundersøgelser, inden der gives tilladelse til markedsføring af lægemidlet. Den følgende artikel ser på de forskellige typer af toksicitetsundersøgelser, som det kan være nødvendigt at have med i et non-klinisk program.

Der bliver stolet mere og mere på data fra udviklingstoksicitetsundersøgelser og karcinogenicitetsundersøgelser i forhold til kliniske data i

løbet af udviklingsproces sen og efter markedsføringstilladelsen.

Typer af toksicitetsundersøgelser

Følgende typer af toksicitetsundersøgelser skal udføres under non-klinisk testning:

- Systemiske toksicitetsundersøgelser
  - Undersøgelser af enkeltdosis
  - Undersøgelser af gentagen dosis
- Undersøgelser af reproduktionstoksicitet
  - Undersøgelser af mandlig fertilitet
  - Undersøgelser af kvindelig reproduktions- og udviklingstoksicitet
- Lokale toksicitetsundersøgelser
- Overfølsomhedsundersøgelser
- Genotoksicitetsundersøgelser
- Karcinogenicitetsundersøgelser

Disse undersøgelser er forklaret i afsnittene nedenfor.

Systemiske toksicitetsundersøgelser

I systemiske toksicitetsundersøgelser undersøges kandidatstoffets toksicitetsprofil i alle dyrets væv og organer. Systemiske toksicitetsundersøgelser kan omfatte enten enkeltdosisundersøgelser eller undersøgelser af gentagen dosis.

Undersøgelser af reproduktionstoksicitet

I undersøgelser af reproduktionstoksicitet undersøges kandidatstoffets indvirkning på evnen til at forplante og

udvikle sig normalt. Disse undersøgelser skal udføres under hensyntagen til den population, der skal eksponeres for kandidatstoffet, og i overensstemmelse med følgende retningslinjer:

- Mænd kan inkluderes i kliniske fase I- og II-forsøg, inden undersøgelsen af mandlig fertilitet er gennemført, da der foretages en evaluering af de mandlige reproduktionsorganer i toksicitetsundersøgelserne af gentagen dosis, men disse undersøgelser bør finde sted tidligt i processen, når det er muligt. Under alle omstændigheder skal en undersøgelse af mandlig fertilitet være gennemført, inden der indledes omfattende eller langvarige kliniske forsøg (f.eks. fase III-forsøg).
- Kvinder, der ikke er i den fertile alder (f.eks. permanent steriliserede eller postmenopausale kvinder), kan inkluderes i kliniske forsøg uden reproduktionstoksicitetsundersøgelser, hvis de relevante toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis (som omfatter en vurdering af de kvindelige reproduktionsorganer) er blevet gennemført.
- Hvis kvinder i den fertile alder identificeres som en potentiel brugerpopulation for lægemidlet, skal reproduktionstoksicitetsundersøgelser foretages så tidligt som muligt.

Lokale toleranceundersøgelser

I lokale toleranceundersøgelser undersøges stoffets indvirkning på hud eller øjne. De lokale toksicitetsundersøgelser indgår som regel i de generelle toksicitetsundersøgelser. Til støtte for begrænset administration hos mennesker ad ikke-terapeutiske veje, f.eks. en enkelt intravenøs dosis til bestemmelse af absolut biotilgængelighed, er en lokal enkeltdosis-toleranceundersøgelse hos én enkelt art normalt tilstrækkelig.

Genotoksicitetsundersøgelser

I undersøgelser af genotoksicitet undersøges kandidatstoffets indvirkning på kromosomer og gener. Sådanne undersøgelser er generelt nødvendige som støtte for sikkerhed hos mennesker. Vurdering af genmutation anses for at være tilstrækkelig til støtte for alle kliniske enkeltdosisforsøg. Ved kliniske flerdosisforsøg er en yderligere vurdering af kromosomskader hos pattedyr nødvendig, og der skal udføres en hel række af test for genotoksicitet, inden der indledes kliniske fase II-forsøg. Hvis der observeres positive resultater i genotoksicitetstest, skal behovet for yderligere test overvejes.

Karcinogenicitetsundersøgelser

I karcinogenicitetsundersøgelser vurderes den indvirkning, kandidatstoffet har på udvikling af kræft. Karcinogenicitetsundersøgelser gennemføres normalt som støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse til et nyt lægemiddel. Hvis der er betydelig grund til bekymring, skal karcinogenicitetsundersøgelser dog gennemføres for at styrke sikkerheden i kliniske forsøg. I så fald kan der udføres et længerevarende klinisk forsøg med hyppig kontrol. For lægemidler, der er indiceret til alvorlige sygdomme hos voksne eller pædiatriske patienter, kan karcinogenicitetstest afsluttes efter godkendelsen ud fra den antagelse, at patienternes tidlige adgang til lægemidlerne opvejer den mulige risiko, men jo tidligere disse test kan gennemføres generelt, jo bedre.

Bilag

A2-2.02.4-v1.3