Ogólne badania toksyczności

Wprowadzenie

Przedmiotem badań toksyczności jest profil bezpieczeństwa związku „kandydującego”. Dostarczają one także ważnych informacji o absorpcji, dystrybucji, metabolizmie i eliminacji (ADME) tego związku w organizmie. Zanim będzie można podać związek „kandydujący” pierwszym ochotnikom (ludziom), musi on zostać poddany wielu różnym rodzajom nieklinicznych badań toksyczności, a jeszcze więcej takich badań trzeba przeprowadzić przed uzyskaniem przez lek pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W tym artykule przedstawiono różne rodzaje badań toksyczności, które mogą być konieczne do przeprowadzenia w ramach programu badań nieklinicznych.

W okresie rozwoju leku i po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wiarygodność danych z badań toksyczności rozwojowej i rakotwórczości nadal przewyższa wiarygodność

danych klinicznych.

Rodzaje badań toksyczności

Podczas testowania nieklinicznego muszą zostać przeprowadzone następujące rodzaje badań toksyczności:

- Badania toksyczności układowej
  - Badania po podaniu dawki pojedynczej
  - Badania po podaniu dawek wielokrotnych
- Badania toksyczności reprodukcyjnej
  - Badania płodności mężczyzn
  - Badania toksycznego wpływu na rozrodczość kobiet i badania toksyczności rozwojowej
- Badania toksyczności miejscowej
- Badania nadwrażliwości
- Badania genotoksyczności
- Badania kancerogenności (rakotwórczości)

W kolejnych sekcjach poniżej przedstawiono szczegółowe objaśnienia dotyczące tego podziału.

Badania toksyczności układowej

Badania toksyczności układowej analizują profil toksycznego wpływu związku „kandydującego” na wszystkie tkanki i narządy zwierzęce. Badania toksyczności układowej mogą być prowadzone po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych.

Badania toksyczności reprodukcyjnej

Przedmiotem badań toksyczności reprodukcyjnej jest wpływ związku „kandydującego” na zdolność do rozrodu i normalnego rozwoju. Badania te powinny być prowadzone w sposób odpowiedni dla populacji narażonej na działanie związku „kandydującego” i zgodnie z następującymi uwagami:

- Można włączyć mężczyzn do badań klinicznych Fazy I i II przed wykonaniem badań płodności mężczyzn, ponieważ ocena męskich narządów rozrodczych jest przeprowadzana za pomocą badań toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, choć te badania, o ile to możliwe, powinny zostać wykonane na wczesnym etapie procesu. W każdym przypadku badania płodności mężczyzn powinny zostać przeprowadzone przed rozpoczęciem długotrwałych lub dużych badań klinicznych (na przykład badań Fazy III).
- Kobiety niemogące mieć dzieci (na przykład po zabiegu trwałej sterylizacji lub po menopauzie) można włączać do badań klinicznych bez badań toksyczności reprodukcyjnej, jeśli przeprowadzono odpowiednie badania toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych (obejmujące badanie żeńskich narządów rozrodczych).
- Jeśli kobiety w wieku rozrodczym stanowią potencjalną populację użytkowników leku, badania toksyczności reprodukcyjnej muszą zostać przeprowadzone możliwie jak najwcześniej.

Badania tolerancji miejscowej

Przedmiotem badań tolerancji miejscowej jest wpływ związku „kandydującego” na skórę lub oczy. Badania toksyczności miejscowej są zwykle częścią badań toksyczności ogólnej. Jako uzupełnienie dla ograniczonych możliwości podawania leku ludziom drogami nieterapeutycznymi, np. pojedynczej dawki dożylnej w celu wyznaczenia bezwzględnej biodostępności, zwykle wystarczające jest zbadanie tolerancji lokalnej po podaniu jednej dawki wykonywane na jednym gatunku zwierząt.

Badania genotoksyczności

Przedmiotem badań genotoksyczności jest wpływ związku „kandydującego” na chromosomy i geny; takie badania są potrzebne, aby zwiększyć bezpieczeństwo ludzi. Ocena mutacji

genowych jest uważana za wystarczające uzupełnienie wszystkich badań klinicznych po podaniu jednej dawki. W przypadku badań klinicznych po podaniu dawek wielokrotnych konieczna jest dodatkowa ocena uszkodzeń chromosomów u ssaków, a przed rozpoczęciem badań klinicznych Fazy II należy przeprowadzić pełny zestaw testów genotoksyczności. W przypadku pozytywnych wyników badań genotoksyczności należy rozważyć wykonanie dodatkowych testów.

Badania kancerogenności (rakotwórczości)

Badania kancerogenności służą do oceny wpływu związku „kandydującego” na zachorowania na raka. Badania kancerogenności są zwykle przeprowadzone w celu wspierania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nowego leku. Jeśli jednak istnieją poważne obawy, należy przeprowadzić badania kancerogenności, aby zwiększyć bezpieczeństwo w badaniach klinicznych. W takim wypadku można przeprowadzić długotrwałe badania kliniczne z częstym monitorowaniem uczestników. Ogólnie, w przypadku leków wskazanych do stosowania w ciężkich chorobach dorosłych i dzieci badania dotyczące rakotwórczości mogą zostać zakończone po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ponieważ zakłada się, że wczesny dostęp pacjentów do leków jest ważniejszy niż możliwe ryzyko, jednak im wcześniej takie badania zostaną przeprowadzone, tym lepiej.

Załączniki

- Prezentacja: Rozwój niekliniczny
  Size: 396,742 bytes, Format: .pptx
  Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi

dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.

- Prezentacja: Rozwój niekliniczny

  Size: 396,742 bytes, Format: .pptx

  Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.

A2-2.02.4-v1.3