

### Untersuchung der akuten Toxizität ist nicht mehr notwendig für neue Arzneistoffe

Klaus Olejniczak,  
Non-clinical Regulatory Consultant, Berlin

Für die Entwicklung neuer Arzneimittel wird derzeit gefordert, dass vor der ersten Anwendung am Menschen Sicherheitsstudien durchgeführt werden. Toxikologische Studien an einer geeigneten Tierspezies sind essentielle Bestandteile solcher Untersuchungen. Prüfungen auf akute Toxizität an Nagern sind ein Element der Untersuchungen und dienen unter anderem zur Feststellung der letalen Dosis des Arzneistoffes. Historisch gesehen wurden die Untersuchungen an zwei Nagerspezies und mit zwei unterschiedlichen Verabreichungswegen durchgeführt: üblicherweise unter Anwendung der therapeutisch vorgesehenen Applikationsform und der intravenösen Gabe. Falls für die spätere Verwendung des Arzneimittels die intravenöse Verabreichung vorgesehen war, wurde die akute Toxizitätsprüfung ausschließlich mit intravenöser Gabe des Stoffes durchgeführt. Die regulatorischen Anforderungen an Verabreichungswege und die Auswahl der Spezies variierten von Behörde zu Behörde (Tab. 1)<sup>1</sup>

Tab. 1: Regulatory framework

	EU	USA	JAPAN
Species	2*	2 (1 non-rodent)	2 (1 non-rodent)
Routes	2** Clinical + another ensuring exposure	2** (as EU)	1 Clinical route
Days of Observation	7 -14	14	14

\*usually rat and mouse

\*\* only study type where a second route (intravenous) is routinely required

Traditionell dienten die Resultate die aus den Prüfungen auf akute Toxizität erhalten wurden folgendem Zweck: 1) Dosisfindung für weitere toxikologische Studien und 2) Informationen über mögliche Wirkungen bei Überdosierungen beim Patienten. Mögliche weitere Informationen könnten bei der Erstanwendung eines Arzneimittels bei Freiwilligen oder bei Patienten berücksichtigt werden oder frühe Erkenntnisse über mögliche Zielorgane der toxischen Wirkungen liefern.

Kollegen aus der pharmazeutischen Industrie werteten die Erkenntnisse aus Prüfungen auf akute Toxizität systematisch aus. Es zeigte sich, dass lediglich Berechnungen hinsichtlich der letalen Dosis und der maximalen nicht-letalen Dosis durchgeführt wurden. Pathologische Unter-

suchungen wurden auf die makroskopische Bewertungsebene beschränkt, mögliche Zielorgane wurden üblicherweise nicht identifiziert. Zur Dosisermittlung für Studien mit wiederholter Verabreichung wurden nicht die Ergebnisse der Prüfung auf akute Toxizität, sondern die Ergebnisse von Dosis-Findungs-Studien oder Dosis-Steigerungs-Studien herangezogen. Die Leitlinie „ICH M 3 (R2)“ hat die oben genannten Auswertungen in die revidierte Fassung in modifizierter Form aufgenommen - unter anderem ist die Ermittlung der letalen Wirkung des Arzneistoffs kein Endpunkt der eine Studie auf akute Toxizität rechtfertigt.<sup>2</sup>

Andererseits wurde in die Leitlinie folgender Passus aufgenommen: „Information on the acute toxicity of pharmaceutical agents could be useful to predict the consequences of human overdose situations and should be available to support Phase III“. In Untersuchungen von Chapman u.a. wurde festgestellt, dass Ergebnisse von Prüfungen auf akute Toxizität keine relevanten Ergebnisse hinsichtlich Vergiftungen oder Überdosierungen beim Menschen liefern.<sup>3</sup> Die Leitlinie in der EU zur Prüfung auf akute Toxizität wurde 2010 zurück gezogen und in einem Dokument wurde erklärend darauf hingewiesen, dass aus regulatorischer Sicht Studien zur akuten Toxizität für Arzneimittel keine sicherheitsrelevanten Erkenntnisse liefern.<sup>4</sup>

Toxikologische Untersuchungen nach einmaliger Applikation zur Dosisfindung bei Erstanwendungen in der Onkologie oder Studien zur Sicherheitspharmakologie können andererseits sehr wohl für die Sicherheit von Nutzen für die Arzneimittelentwicklung sein.

### Fazit

Die kritische Überprüfung regulatorischer Anforderungen in der Toxikologie hinsichtlich der Reduzierung der Prüfungen auf akute Toxizität von Arzneimitteln kann einen Beitrag für den Tierschutz leisten.

1) Chapman, K., Robinson, S. Challenging the Regulatory Requirement for Acute Toxicity Studies in the Development of New Medicines: A Workshop Report. NC3Rs, (2007).

2) ICH M 3 (R2) Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)

3) Chapman, K., Creton, S., Kupferschmidt, H., Bond, G.R., Wilks, M.F., Robinson, S. The value of acute toxicity studies to support the clinical management of overdose and poisoning: A cross-discipline consensus. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2010; 58: 354-359

4) Questions and answers on the withdrawal of the 'Note for guidance on single dose toxicity' (EMA/CHMP/SWP/81714/2010)