

Klinische Arzneimittelprüfung

Angewandte GCP für Prüfärzte und Studienteams
mit Multiple Choice Fragen, Checklisten und SOPs

Zweite, aktualisierte Auflage

Christian Hinze, Christoph H. Gleiter
und Paul Meng



EDITIO CANTOR VERLAG

Klinische Arzneimittelprüfung

Angewandte GCP
für Prüfarzte und Studententeams
mit Multiple Choice Fragen,
Checklisten und SOPs

Zweite, aktualisierte Auflage,
unter Berücksichtigung des zweiten Gesetzes
zur Änderung arzneimittelrechtlicher und
anderer Vorschriften („16. AMG-Novelle“)

Christian Hinze, Christoph H. Gleiter und Paul Meng



EDITIO CANTOR VERLAG AULENDORF

Inhalt

Geleitwort von Prof. Dr. med. Thomas D. Bethke	10
Vorwort der Herausgeber und Dank an die Co-Autoren	12
Hinweis: Dokumente zum kostenlosen Download	14
1 Einführung in die Thematik	
1.1 Phasen der Arzneimittelentwicklung	15
1.1.1 Substanzfindung und -optimierung	16
1.1.2 Präklinische Entwicklung	16
1.1.3 Toxikologie	17
1.1.4 Mutagenität	19
1.1.5 Reproduktionstoxikologie / Teratogenität	20
1.1.6 Kanzerogenität	20
1.1.7 Festlegung der Dosis zur Erstanwendung	20
1.1.8 Weitere präklinische Untersuchungen	21
1.2 Klinische Entwicklung	22
1.2.1 Phase I	22
1.2.2 Phase II	26
1.2.3 Phase III	27
1.2.4 Alternative Entwicklungskonzepte	27
1.2.5 Zulassung	29
1.3 Studien nach der Zulassung	30
1.3.1 Phase IV	30
1.3.2 Nicht-interventionelle Prüfung	30
1.3.3 Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen	31
1.3.4 Therapieoptimierungs-Studien (TOS), Investigator Initiated Trials (IIT)	32
1.3.5 Therapieversuch	32
1.4 Durchführung klinischer Studien	33
1.5 Pharmakovigilanz	34
1.5.1 Pharmakovigilanz-Systeme	35
1.5.2 Pharmakovigilanz in der EU	36
1.5.3 WHO Programme for International Drug Monitoring	36
1.5.4 Maßnahmen zur Risikoabwehr	36
1.6 Good Clinical Practice	36

2 Klinische Prüfung: Angewandte Good Clinical Practice

2.1	Vorbereitung der klinischen Prüfung	38
2.1.1	Kontaktaufnahme / Site Selection Visit.....	38
2.1.2	Vertragliche Regelungen.....	40
2.1.3	Studienteam.....	41
2.1.4	Studienunterlagen.....	49
2.1.5	Studienmedikation – Prüfpräparat	57
2.1.6	Weitere Studienmaterialien.....	61
2.1.7	Investigator Site File.....	61
2.1.8	Ethik-Votum.....	62
2.1.9	Meldung bei der Landesbehörde nach § 67 AMG.....	63
2.1.10	Rekrutierung und Werbung.....	63
2.1.11	Ablaufplanung.....	64
2.2	Durchführung der klinischen Prüfung	66
2.2.1	Aufklärung und Einwilligung	66
2.2.2	Aufklärung über die Probandenversicherung	68
2.2.3	Aufklärung über den Datenschutz.....	69
2.2.4	Datenschutz und Verschwiegenheit.....	70
2.2.5	Screening.....	71
2.2.6	Behandlung und Betreuung.....	72
2.2.7	Labor.....	72
2.2.8	Verabreichung der Prüfmedikation	76
2.2.9	Unerwünschte Ereignisse – Adverse Events	77
2.2.10	Vorbereitung von Monitoring, Audit und Inspektion.....	83
2.2.11	Studienabbruch	83
2.2.12	Maßnahmen am Ende der klinischen Prüfung.....	84
2.2.13	Close-out.....	85
2.2.14	Archivierung.....	85
2.3	Sponsor	87
2.3.1	Prüfpräparate	89
2.3.2	Auswahl des Prüfers / der Prüfzentren.....	90
2.3.3	Versicherung.....	91
2.3.4	Anzeigen und Genehmigungen.....	92
2.3.5	Dokumentations- und Meldepflichten des Sponsors	94
2.3.6	Monitoring.....	95
2.3.7	Problemfelder.....	99
2.4	Dokumentation	101
2.4.1	Trial Master File	101
2.4.2	Archivierung.....	102

2.5	Qualitätsmanagement	103
2.5.1	Auditoren	105
2.5.2	Audits	106
2.6	Aufklärung bei klinischen Prüfungen (Michael Kölch)	107
2.6.1	Aufklärung und Informed Consent	107
2.6.2	Aufklärung von Minderjährigen und ihren Eltern	109
2.6.3	Regelungen	110
2.6.4	Assent	111
2.6.5	Generelles zur Aufklärung Minderjähriger	112
2.6.6	Inhalt der Aufklärung bei Minderjährigen	112
2.6.7	Art der Aufklärung bei Minderjährigen	114
2.6.8	Überprüfung des Verständnisses	114
2.6.9	Strukturierung der Aufklärung bei Minderjährigen	115
2.6.10	Dokumentation der Aufklärung	115
2.6.11	Literatur	120
2.7	Netzwerke für Studienpraxen	120
2.7.1	Background	120
2.7.2	Grundlagen bei der Etablierung	121
2.7.3	Rechtsformen	122
2.7.4	Voraussetzungen bei den Studienpraxen	130
2.7.5	Vorteile für Praxis und Patienten	132
2.7.6	Aufgaben des Sponsors	132
2.7.7	Rolle einer Site Management Organisation	133
2.7.8	Weiterführende Literatur	133
3	Behörden und Ethik-Kommissionen	
3.1	Bundesoberbehörden (BOB)	134
3.2	Zuständige Behörden (Aufsichtsbehörden)	134
3.3	Ethik-Kommissionen	135
3.4	Genehmigungsverfahren / Anzeigepflichten	135
3.4.1	Grundzüge des Bewertungsverfahrens durch eine Ethik-Kommission	137
3.4.2	Grundzüge des Genehmigungsverfahrens durch eine BOB	138
3.4.3	Nachrangige Genehmigungen	139
3.4.4	Anzeigepflicht bei der zuständigen Aufsichtsbehörde	139

3.5	Inspektionen	141
3.5.1	Inspektionen durch Länderbehörden.....	141
3.5.2	Inspektionen durch eine BOB	142
3.5.3	Inspektionen der US Food and Drug Administration (FDA).....	143
3.6	Freiwilliges Harmonisierungsverfahren für klinische Prüfungen in Europa (VHP)	146
3.6.1	Ablauf des VHP	146

4 Kinderarzneimittel

4.1	Regulatorisches Umfeld in der EU	149
4.2	Pädiatrieausschuss	150
4.3	Pädiatrisches Prüfkonzept	151
4.4	Änderung eines pädiatrischen Prüfkonzepts	152
4.5	Zurückstellungen	152
4.6	Freistellungen	153
4.7	Klinische Prüfungen in der Pädiatrie	153
4.7.1	Studienplanung.....	154
4.7.2	Ethik-Kommission	155
4.7.3	Aufklärung und Einwilligung	155
4.8	Zulassungsverfahren und Bonusse	156
4.9	Pharmakovigilanz	158
4.10	Verbundene Rechtsakte	159
4.11	Kommission des BfArM für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche	159

5 Grundzüge der biometrischen Statistik

5.1	Deskriptive Statistik	162
5.1.1	Population, Stichprobe	162
5.1.2	Arithmetisches Mittel.....	163
5.1.3	Median.....	164
5.1.4	Spannweite (Range)	166
5.1.5	Streuumaße	166
5.1.6	Standardabweichung	166
5.1.7	Varianz.....	168
5.1.8	Standardfehler	168

5.1.9	Perzentile / Quartile.....	168
5.2	Analytische Statistik	170
5.2.1	Grundverständnis der konfirmatorischen Statistik	171
5.2.2	Hypothesen und statistische Testverfahren	173
5.2.3	Varianzanalyse – ANOVA	176
5.3	Grundlagen der Fallzahlschätzung	176
5.4	Studiendesign	178
5.4.1	Interindividuelle Vergleiche	178
5.4.2	Intraindividuelle Vergleiche	178
5.4.3	Sonderformen von Gruppenvergleichen.....	179
5.4.4	Verblindung	181
5.5	Randomisierung	182
5.5.1	Einleitung.....	182
5.5.2	Blockrandomisierung	183
5.5.3	Stratifizierte Randomisierung	184
5.5.4	Einhaltung des Randomisierungsschemas.....	185
5.6	Statistische Verzerrung (Bias)	185

6 Klinische Prüfungen in Österreich

6.1	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)	188
6.2	Österreichische Arzneimittelagentur (AGES PharmMed)	189
6.3	Arzneimittelbeirat	190
6.4	Gesetzliche Grundlagen für die Durchführung klinischer Prüfungen	191

7 Klinische Prüfungen in der Schweiz

7.1	Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic)	192
7.2	Klinische Prüfungen	192
7.3	Heilmittelgesetz	192
7.4	Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln	193
7.5	Internationale Richtlinien	193
7.6	Notifikationsdossier für klinische Versuche	193

7.7	Zusammenfassung	196
7.7.1	Grundlagen	196
7.7.2	Verfahren	196

Anhang

I. Ausgewählte Abkürzungen	198
II. Nützliche Links	207
Behörden	207
Verbände und Gesellschaften	207
Medizinische Suchmaschinen und Suchmaschinen-Pools	209
Literatur	209
III. Weiterführendes Schrifttum	210
IV. Nationale und internationale Regelwerke	211
National	211
Ethik-Kommissionen	213
International (Europa)	213
International	215
ICH	215
FDA	215
V. Multiple Choice Fragen zum Inhalt des Buches	216
Kapitel 1	216
Kapitel 2	218
Kapitel 3	222
Kapitel 4	223
Kapitel 5	225
Lösungen	227
VI. Muster-SOPs und Checklisten	228
Vorwort	234
SOP 00: Master-SOP	235
SOP 01: Planung und Organisation einer klinischen Prüfung	239
SOP 02: Studienteam – Verantwortungsbereiche	246
SOP 03: Studienordner	250
SOP 04: Prüferverträge	254
SOP 05: Prüferinformation / Investigator Brochure	256
SOP 06: Prüfplan	258
SOP 07: Änderungen des Prüfplans	267

SOP 08: Prüfbogen / Case Report Form.....	270
SOP 09: Schätzung der zur Verfügung stehenden Patienten.....	274
SOP 10: Antragstellung, Genehmigungsverfahren – Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission	278
SOP 11: Versicherungsschutz	292
SOP 12: Audit und Inspektion	294
SOP 13: Labor	297
SOP 14: Rekrutierung.....	300
SOP 15: Aufklärung und Einwilligung.....	302
SOP 16: Studienmedikation	306
SOP 17: Unerwünschte Ereignisse	309
SOP 18: Abschlussbericht einer klinischen Prüfung	316
SOP 19: Data/Work Sheets.....	321
SOP 20: Archivierung	323
Stichwortverzeichnis	326

Alles Wissen stammt aus Erfahrung
(Immanuel Kant)

Moderne Arzneimittel sind Hightech-Produkte. Neueste Methoden sind nötig, um sie zu erforschen und zu entwickeln: innovative Analyse- und Synthesetechnik, gentechnische Labors, leistungsfähige Computersysteme, Analyseroboter – um nur einige zu nennen.

Die gleichen hohen wissenschaftlichen Anforderungen gelten aber auch für die moderne klinische Arzneimittelentwicklung, um den neuesten biomedizinischen Erkenntnissen den Weg zu den Medikamenten von morgen zu ebnen.

Die Arzneimittelforscher und -entwickler in den Hochschulen, bei den Arzneimittelherstellern und bei den Auftragsforschungsinstituten haben ein gemeinsames Interesse an einer qualifizierten klinischen Forschung und einer Verbesserung der Qualitätsstandards in der Gesundheitsforschung in Deutschland. Aktuelle Statistiken zeigen, dass Deutschland bei den klinischen Studienaktivitäten weltweit immer noch eine wichtige Rolle spielt. Ein neues Molekül, einen neuen Antikörper, ein neues Diagnostikum richtig zu entwickeln, ist mehr als nur Wissenschaft, Technik und gutes operatives Projektmanagement, es ist eher eine Kunst. Aber diese ist glücklicherweise erlernbar.

Insbesondere müssen die zulassungsrelevanten und kostenintensiven Phase II- und III- Studien gut geplant und - mindestens genauso wichtig - die Untersuchungen qualitativ hochwertig durchgeführt werden, um den therapeutischen Nutzen und die Sicherheit zu belegen. Nur dann wird das Studienprogramm auch die notwendige Behördenakzeptanz erlangen und eine Zulassung möglich sein.

Möglichst viele Menschen, die an diesem wissensgenerierenden Prozess der Arzneimittelentwicklung beteiligt sind, zu qualifizieren und gut über den aktuellen Stand der klinischen Forschung zu informieren, ist daher ein wichtiges Ziel. Zahlreiche Weiterbildungsprogramme, Master-Studiengänge, Vortragsreihen und Prüfer-Weiterbildungen werden in Deutschland zu diesem Thema angeboten. Es gibt allerdings nur wenige aktuelle Lehrbücher und Nachschlagewerke zu dem Thema 'Arzneimittelentwicklung'.

Die Neuauflage des Buches 'Klinische Arzneimittelprüfung' ist die Fortführung des bewährten Werkes, das in der 1. Auflage von Christian Hinze, Josef Kolman und Paul Meng herausgegeben wurde. Es gibt den aktuellen Stand des Wissens wieder, befasst sich mit wesentlichen Inhalten der Durchführung von klinischen Prüfungen, bietet wertvolle Hinweise und ist ein gut strukturiertes Nachschlagewerk für alle diejenigen, die sich mit der „Kunst“ der klinischen Forschung auseinandersetzen.

Sehr sinnvoll ist es, dass auch ein Einblick in die Situation der klinischen Prüfung in Österreich und der Schweiz vermittelt wird, da häufig Studien in den deutschsprachigen Ländern unter einem Dach durchgeführt werden. Die Herausgeber sind anerkannte Experten auf ihrem Gebiet.

Prof. Dr. med. Thomas D. Bethke, MBA, FFPM, Konstanz

Vorwort der Herausgeber und Dank an die Co-Autoren

Bevor ein Prüfarzt mit der klinischen Prüfung eines Arzneimittels beginnt, muss er sich in vollem Umfang über die sich daraus ergebenden Anforderungen bewusst sein. Dies gilt natürlich in gleicher Weise für alle anderen Angehörigen eines Studienteams.

Dies stand sinngemäß bereits im Vorwort der ersten Auflage von 1998, und es gilt auch heute noch. Neben den wissenschaftlichen bzw. medizinischen Aspekten der klinischen Prüfung werden insbesondere am Anfang der administrative Aufwand und die Tätigkeiten, die nicht zur klinischen Routine gehören, oftmals unterschätzt. Good Clinical Practice (GCP) ist die Grundlage jeder klinischen Prüfung und der Maßstab, an dem diese gemessen wird. GCP dient der Sicherstellung ethischer Aspekte und der standardisierten Erhebung, Verarbeitung und Dokumentation reproduzierbarer, qualitativ hochwertiger Studiendaten.

Unser Ziel war es nicht, ein weiteres umfassendes Standardwerk zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zu schreiben, sondern den Studienteams einen Leitfaden zum schnellen Einstieg in die klinische Prüfung und zum bequemen Nachschlagen an die Hand zu geben. Die zugehörigen Regularien werden deshalb in allgemein verständlicher Sprache mit Bezug zur praktischen Umsetzung wiedergegeben und nur dort, wo absolut erforderlich wörtlich zitiert. Ergänzt wird der Inhalt durch Checklisten, Hinweise auf weiterführende Inhalte sowie durch einen Fragenkatalog zur selbständigen Überprüfung des Gelernten. Eine Auswahl einfacher Standard Operating Procedures (SOPs) soll als Anregung dienen, Arbeitsabläufe sinnvoll zu strukturieren. Durch seine Ausrichtung an der praktischen Durchführung klinischer Prüfungen ist das Buch auch Begleitlektüre für Prüfarztkurse und die Ausbildung zur Study Nurse.

Es entstand in enger Zusammenarbeit mit der Study Nurse Akademie (vormals Arbeitskreis Study Nurse) der Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie e. V. (AGAH), die zu den Pionieren der Ausbildung von Assistenzpersonal für klinische Prüfungen gehört. Die Autoren haben das Curriculum der seit vielen Jahren erfolgreichen Study Nurse Kurse mitentwickelt und sind dort als Referenten tätig:

Dr. med. Kerstin Breithaupt-Grögler, -kbr- clinical pharmacology services Frankfurt/Main

Dr. med. Doris Heger-Mahn, Dincox GmbH, Berlin

Dr. rer. medic. Christine Kleinmond, Freelance Pharma Consultant, Eurasburg

PD Dr. med. Thomas Sudhop, BfArM, Wissenschaftlicher Service, Bonn

Prof. Dr. med. Georg Wensing, Bayer HealthCare, Bayer Pharma AG, Wuppertal

Sie haben aus ihrer langjährigen Erfahrung die Kapitel 2 bis 5 wesentlich mitgestaltet. Besonderer Dank gilt Prof. Wensing für die umfassende Einführung (Kapitel 1) in die Thematik.

Als Gastautor hat mit großem Engagement für die Entwicklung von geeigneten Medikamenten für die Pädiatrische Population aus seinen einschlägigen, reichhaltigen Kenntnissen der Materie

PD Dr. med. Michael Kölch, Leitender Oberarzt an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm

den Beitrag zu Aufklärung und Einverständnis bei Minderjährigen und nicht geschäftsfähigen Erwachsenen als Teilnehmer an klinischen Prüfungen (Kapitel 2.6) beigesteuert.

Weiter zu erwähnen ist die Mitarbeit von Herrn Roland Zwerschke, CRA, medcom drug development services GmbH, Rheinau, der sich bei der Entwicklung der Multiple Choice Fragen ebenso eingebracht hat wie bei der Durchsicht und Überarbeitung der Unterlagen für den Anhang.

Wir danken allen Autoren für ihr Engagement und ihre Bereitschaft, ihr Wissen und ihre Erfahrung in die Neuauflage dieses Buches einzubringen.

Im Oktober 2012

Christian Hinze, Facharzt für Anästhesie, FFPM, medcom drug development services GmbH, Rheinau

Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter, Abteilung Klinische Pharmakologie, Department für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Tübingen, und CenTrial GmbH, Tübingen und Ulm

Dr. med. Paul Meng, Dr. Paul Meng Consultant, Wien (Österreich)

Die Arzneimittelentwicklung ist in den letzten Jahren unter zunehmenden wirtschaftlichen Druck geraten. Aufgrund längerer Entwicklungszeiten sowie deutlich gestiegener Ausgaben für Forschung und Entwicklung belaufen sich die Kosten für die Entwicklung und Zulassung eines neuen Arzneimittels heutzutage auf mehr als 800 Millionen Euro. Obwohl aufgrund moderner Technologien immer mehr chemische Substanzen für die Entwicklung bereitstehen, stagniert die Zahl der jährlich neu zugelassenen innovativen Medikamente. Nach wie vor erreicht nur eines von zehn in die klinische Entwicklung am Menschen eingebrachten Medikamenten die Marktzulassung. Während sich die pharmakokinetischen Eigenschaften neuer Arzneimittel mittlerweile gut vorhersagen lassen und der Anteil der aus Gründen mangelnder Sicherheit aus der Entwicklung genommenen Substanzen konstant bleibt, scheitern die meisten Entwicklungskandidaten an einem fehlenden Wirksamkeitsnachweis in der Phase II oder III, d.h. in den kostenintensiven klinischen Entwicklungsphasen. Auch nach der Marktzulassung sieht sich die pharmazeutische Industrie einer Reihe von Problemen gegenüber. Hierzu zählen verkürzte Patentlaufzeiten durch immer länger dauernde Entwicklungszeiten, zunehmende Preisregulierungen, nicht zuletzt aber auch unbefriedigende Ansprechraten in der Zielpopulation und Marktrücknahmen von Medikamenten aufgrund von im Rahmen der Arzneimittelentwicklung nicht vorhersehbaren bzw. nicht aufgetretenen Nebenwirkungen. Die pharmazeutische Industrie steht somit unter dem Druck, frühzeitig in der Arzneimittelentwicklung die potentielle Wirksamkeit und Sicherheit neuer Substanzen aufzuzeigen. Dies hat erhebliche Veränderungen in der praktischen Ausgestaltung der Arzneimittelentwicklung nach sich gezogen.

1.1 Phasen der Arzneimittelentwicklung

Die Arzneimittelentwicklung lässt sich in drei große Bereiche aufteilen:

- Substanzfindung und -optimierung
- Präklinische Entwicklung
- Klinische Entwicklung

1.1.1 Substanzfindung und -optimierung

In der Phase der Substanzfindung wird zunächst eine Vielzahl chemischer Moleküle oder biologischer Stoffe auf ihre Wirkung an Zielstrukturen (Targets), z.B. Rezeptoren, untersucht. Dies geschieht mit Hochdurchsatz-Roboter-Methoden (High Throughput Screening), die es erlauben, in kurzer Zeit eine Vielzahl von Substanzen zu testen. Bei den getesteten Substanzen handelt es sich vielfach um bekannte chemische Moleküle, deren Struktur öffentlichen oder firmeneigenen Datenbanken ('Bibliotheken') entnommen und die chemisch oder gentechnisch für die Prüfung hergestellt werden. Alternativ wird die Methode des 'Rational Drug Design' angewandt. Hierbei werden neue Substanzen mittels Computerprogrammen so modelliert, dass sie wie ein Schlüssel in ein Schloss exakt auf bekannte Zielstrukturen (z.B. Rezeptoren) passen.

In der Phase der Substanzfindung werden häufig 10.000 und mehr unterschiedliche Moleküle getestet. Substanzen, die ausreichende Wirkung und Selektivität zeigen, werden mittels orientierender tier- und zellexperimenteller Untersuchungen zu Wirkung (Pharmakologie), Verhalten im Körper (Pharmakokinetik) und Sicherheit (Toxikologie) in ihrer Struktur chemisch so verändert, dass die Substanzeigenschaften dem gewünschten Substanzprofil entsprechen. Die auf diese Weise optimierte Substanz wird dann in formal den Anforderungen für eine spätere Arzneimittelzulassung entsprechenden Studien präklinisch (tier- und zellexperimentell) und klinisch (human-experimentell) weiter untersucht.

1.1.2 Präklinische Entwicklung

Präklinische und klinische Untersuchungen erfolgen zeitlich überwiegend nacheinander, teilweise auch überlappend. Zentrale Aufgabe sämtlicher Studien in der präklinischen und klinischen Phase der Arzneimittelentwicklung ist die Erfassung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit. Da grundsätzlich jedes wirksame Arzneimittel auch unerwünschte Wirkungen haben kann, beinhaltet der Begriff der Sicherheit nicht wie im allgemeinen Sprachgebrauch die vollständige Abwesenheit von Risiko, sondern die Frage, ob der erwartete Nutzen des Medikamentes in einem vertretbaren Verhältnis zu einem möglichen Schaden steht. Während in klinischen Studien alle genannten Aspekte überprüft werden, liegt der Schwerpunkt der präklinischen Studien in erster Linie auf der Risikoermittlung. Eine Guideline der ICH 'Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals' (ICH M3(R2), CPMP/ICH/286/95) definiert die präklinischen Untersuchungen, die für die Durchführung klinischer Studien mit neuen Arzneimitteln bei Menschen notwendig sind. Die Toxikologie stellt den wichtigsten präklinischen Teil der Risikoermittlung dar. Sie ver-

sucht zu klären, mit welcher Wahrscheinlichkeit mögliche Schäden auftreten und wie schwer der zu erwartende Schaden sein könnte.

1.1.3 Toxikologie

Um das Risiko neuer Substanzen für die Anwendung am Menschen aufzuzeigen, muss die 'Giftigkeit' (Toxizität) einer Substanz zunächst am Tier untersucht werden. Grundsätzlich lassen sich allgemeine (systemische) Verträglichkeitsprüfungen nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung von speziellen Untersuchungen auf Störung der Fortpflanzungsfähigkeit (Reproduktion), auf Schädigungen des Erbgutes (Mutagenität) und krebsauslösender Eigenschaften (Kanzerogenität) unterscheiden. Um das Risiko einer Substanz ausreichend beschreiben zu können, liegen die in diesen Untersuchungen eingesetzten Dosen z.T. weit über denen, die später beim Menschen real zum Einsatz kommen. Alle Untersuchungen sind in der Regel nach den Grundsätzen der Good Laboratory Practice (GLP) durchzuführen.

Testspezies

Zweckmäßigerweise erfolgen toxikologische Untersuchungen an derjenigen Tierart, die auf das Arzneimittel ähnlich wie der Mensch reagiert. Da die Reaktionsweise in der Regel am Anfang der Arzneimittelentwicklung jedoch nicht bekannt ist, wählt man zwei Tierspezies aus, die genetisch möglichst unterschiedlich sind und damit erlauben, ein erweitertes Spektrum von Befunden zu erfassen. Gewöhnlich sind dies die Ratte als eine Nagerspezies und der Hund als eine Nichtnager-Spezies, wobei jeweils beide Geschlechter untersucht werden. Weitere typischerweise eingesetzte Spezies sind: Hamster, Mäuse, Meerkatzen, Schweine und ggf. Affen.

Art der Verabreichung

Die Art der Verabreichung und die Zubereitung (Galenik) des Arzneimittels sollen weitestgehend der für den Menschen vorgesehenen (z.B. oral, subkutan) entsprechen, womit eine Vergleichbarkeit der präklinischen Untersuchungen mit der späteren Situation beim Menschen ermöglicht wird. Daneben sollte immer auch eine intravenöse Verabreichung erfolgen um sicherzustellen, dass eine ausreichende Substanzmenge in den Körper gelangt, damit mögliche Organschädigungen auch wirklich erkannt und erfasst werden können.

Versuchsdauer

Die Versuchsdauer richtet sich nach der vorgesehenen Anwendungsdauer beim Menschen und der Phase der Arzneimittelentwicklung. Details hierzu beschreibt die ICH M3(R2)-Guideline. Für die Einmalgabe am Menschen ist im Bereich der Europäischen Union (EU) in der Regel eine zweiwöchige

toxikologische Untersuchung an zwei Spezies notwendig. Um Studien der Phase I und II toxikologisch zu unterstützen, müssen für eine Anwendungsdauer von bis zu 6 Monaten toxikologische Studien von gleicher Dauer an zwei Spezies vorliegen. Für längere Studien sollen eine 6-monatige Untersuchung an einer Nager-Spezies und eine 9-monatige Untersuchung an einer Nichtnager-Spezies vorliegen (siehe Tabelle 1).

Bei Studien der Phase III müssen die toxikologischen Studien die geplante Anwendungsdauer beim Menschen in der Regel um das Doppelte überschreiten; für Anwendungen von länger als 6 Monaten gelten die Studiendauern wie für Phase I/II-Studien (siehe Tabelle 2).

Wahl der Dosis

Es werden mindestens 3 Dosen der Substanz sowie eine Kontroll- oder Placebogruppe getestet. Die Dosen sollen so gewählt werden, dass die niedrige

Tabelle 1: Phase I und II: Anwendungsdauer einer neuen Substanz am Menschen in Abhängigkeit von der Dauer der durchgeführten toxikologischen Untersuchungen (EU, USA und Japan) (* weitere Erläuterungen siehe CPMP/ICH/286/95).

Anwendung am Menschen	Mindestdauer der toxikologischen Untersuchungen	
	Nager	Nichtnager
Bis zu 2 Wochen	2 Wochen*	2 Wochen*
2 Wochen bis 6 Monate	Wie Studiendauer*	Wie Studiendauer*
Über 6 Monate	6 Monate*	9 Monate*

Tabelle 2: Dauer der durchgeführten toxikologischen Untersuchungen für Studien der Phase III und die Zulassung in allen drei ICH-Regionen (* weitere Erläuterungen siehe CPMP/ICH/286/95).

Anwendung am Menschen	Mindestdauer der toxikologischen Untersuchungen	
	Nager	Nichtnager
Bis zu 2 Wochen	1 Monat	1 Monat
>2 Wochen bis zu 1 Monat	3 Monate	3 Monate
>1 Monat bis zu 3 Monaten	6 Monate	6 Monate
Über 3 Monate	6 Monate*	chronisch*

Dosis keine unerwünschten Effekte zeigt (gewünschte therapeutische Effekte dürfen jedoch auftreten), die mittlere Dosis gerade an der Verträglichkeitsgrenze liegt und die hohe Dosis schädliche Effekte erfasst.

Eine wichtige Größe ist der sog. 'No Observed Adverse Effect Level' (NOAEL); das ist die höchste Dosis, bei der keine schädlichen Effekte gesehen wurden. Diese Dosis stellt eine wichtige Orientierungsgröße für die Erstanwendung beim Menschen dar. Es werden z. B. 1/10, 1/50 bis 1/100 der NOAEL-Dosis in Abhängigkeit von der Schwere der beobachteten Schäden gewählt.

Toxizität nach einmaliger Verabreichung (akute Toxizität)

Das Ziel der akuten Toxizitätsprüfung ist die qualitative und quantitative Beschreibung des Vergiftungsbildes an einer Spezies, in der Regel Ratte oder Maus. Bestehen bei der ersten Prüfung keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, können sich weitere Untersuchungen auf nur ein Geschlecht beschränken. Die Beobachtungszeit beträgt in der Regel 14 Tage. Diese Ergebnisse erlauben, das Risiko einer akuten Überdosierung abzuschätzen. Eine typisch während dieser Phasen ermittelte Größe zur Abschätzung der Toxizität ist die sog. LD50 (lat.: letale, tödliche Dosis). Die LD50 bezeichnet diejenige Dosis, bei der 50 % der behandelten Tiere versterben. Diese Dosis wird meist in Dosis pro kg Tiergewicht angegeben und ist speziespezifisch. In zunehmendem Maße wird häufig eine sog. 'annäherungsweise LD50' bestimmt, die es erlaubt, weniger Tiere in den Prüfungen einzusetzen.

Toxizität nach wiederholter Verabreichung

Man unterscheidet subakute (2 bis 4 Wochen), subchronische (13 Wochen) und chronische (6, 9 und ggf. 12 Monate) Untersuchungen. Die Tiere werden täglich beobachtet und klinisch untersucht. In regelmäßigen Abständen erfolgen zusätzliche Untersuchungen, die den später beim Menschen zum Einsatz kommenden entsprechen sollen (z. B. Körpergewicht, Blutbild, Leberwerte, EKG, Blutdruck). Am Ende der Untersuchung werden die Tiere – wenn möglich in Narkose – getötet und die Organe einschließlich feingeweblicher (histologischer) Aufarbeitung auf Schäden untersucht.

1.1.4 Mutagenität

Mit Mutagenität wird die Eigenschaft einer Substanz bezeichnet, Veränderungen am Erbgut (Mutationen) hervorzurufen. Mutationen sind Veränderungen des Erbgutes durch Änderung der Folge der Nukleotidbausteine der DNA, der Struktur der Chromosomen oder der Zahl der Chromosomen, die zu einer veränderten Ablesung des Erbmaterials führen.

Der wichtigste Mutagenitätstest ist der Ames-Test, der an bestimmten Bakterienstämmen (z. B. *Salmonella typhimurium*) durchgeführt wird. Dabei

werden Kulturen dieses Stammes mit der Testsubstanz inkubiert ('bebrütet') und auf Leberzellkulturen gezüchtet. Aufgrund einer Besonderheit dieser speziellen Stämme können nur Bakterien, die eine oder mehrere Neu-Mutationen aufweisen, auf dem Nährmedium wachsen. Erste Mutagenitätsuntersuchungen müssen vor der Erstanwendung am Menschen vorliegen.

1.1.5 Reproduktionstoxikologie / Teratogenität

Reproduktionstoxikologie bezeichnet die Toxizität einer Substanz mit Bezug auf die Fortpflanzungsfähigkeit, Teratogenität mit Bezug auf das ungeborene Leben. Dabei werden im standardisierten Tierversuch an verschiedenen Spezies die Fortpflanzungsfähigkeit und die Fortpflanzungsqualität über mehrere Generationen untersucht. Internationale Richtlinien hierzu sind in CPMP/ICH/386/95 und CPMP/ICH/136/95 festgelegt.

1.1.6 Kanzerogenität

Untersuchungen zur Feststellung, ob Substanzen krebsauslösend (kanzerogen) sind, müssen durchgeführt werden, wenn diese zur Langzeiteinnahme (in der Regel länger als 6 Monate) vorgesehen sind, die Mutagenitätsuntersuchungen positiv ausgefallen oder verwandte Medikamente als krebsauslösend bekannt sind. Diese Untersuchungen finden üblicherweise an zwei Nagetier-Spezies statt. Der Zeitraum der Anwendung beträgt 21 oder 24 Monate, umfasst also die gesamte Lebensdauer der Nager. Die höchste Dosis sollte im Bereich der MTD (Maximal Tolerierte Dosis) liegen, um zu gewährleisten, dass die Tiere nicht an anderen Schäden versterben.

1.1.7 Festlegung der Dosis zur Erstanwendung

Die Festlegung der Dosis zur Erstanwendung beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen der toxikologischen Untersuchungen. Dabei wurde früher als erster Richtwert in Abhängigkeit von der Schwere der beobachteten Schäden häufig 1/10, 1/50 bis 1/100 der NOAEL oder 1/600 der LD50 der empfindlichsten Tierart als Dosis zur Erstanwendung angenommen. Derzeit wird die erste Dosis auf Basis der in Tierversuchen schädlichen Arzneimittelmenge auf eine für den Menschen angepasste Dosis hochgerechnet (Scaling). Nach dem FDA-HED (Human Equivalent Dose) Approach wird basierend auf dem NOAEL in der sensitivsten oder geeignetsten Tierart eine dem Menschen äquivalente Dosis berechnet, die unter Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors (in der Regel mindestens 10) die Dosis zur

Erstanwendung ergibt (HED/Sicherheitsfaktor). Die Dosisumwandlung für den Menschen erfolgt in der Regel auf Basis der Körperoberfläche (mg/m^2). Die Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors soll der Tatsache Rechnung tragen, dass Menschen möglicherweise sensitiver für toxikologische Effekte sind als Tiere. Für Arzneimittel, für die ein besonderes Risiko gesehen wird, z.B. aufgrund des Wirkungsmechanismus oder des Fehlens adäquater Tiermodelle, wird der MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level) Approach bevorzugt. MABEL ist die minimale Dosis, die irgendeinen biologischen Effekt im Organismus hervorruft. In die Berechnung des MABEL werden alle relevanten Informationen aus Zell- und Tierversuchen einschließlich Pharmakodynamik (PD) und Pharmakokinetik (PK) sowie adäquater PK/PD-Modelle einbezogen. Der MABEL ist häufig niedriger als der NOAEL. Die Dosis zur Erstanwendung ergibt sich wiederum durch Scaling unter Einbeziehung eines Sicherheitsfaktors.

1.1.8 Weitere präklinische Untersuchungen

Die Guideline ICH M3(R2) (CPMP/ICH/286/95) beinhaltet weitere präklinische Untersuchungen zur Sicherheit, die vor Freigabe eines Medikaments am Menschen bzw. in bestimmten Abschnitten der Arzneimittelprüfung vorliegen müssen:

Sicherheitspharmakologie

Die Sicherheitspharmakologie untersucht nicht die Toxizität, sondern unerwünschte pharmakodynamische/pharmakologische Effekte auf normale (physiologische) Vorgänge im Körper im erwarteten therapeutischen Bereich oder darüber hinaus und versucht, deren Ursachen aufzuklären. Dies beinhaltet z.B. Untersuchungen der Vitalfunktionen wie die Herz-, Kreislauf- und Lungenfunktion oder des Zentralnervensystems. Sie können an Zellen oder am Tier erfolgen; die Ergebnisse sollen in der Regel vor der Erstanwendung am Menschen vorliegen.

Toxikokinetik / Pharmakokinetik

Im Rahmen von toxikologischen Studien muss die Menge der neuen Substanz bestimmt werden, der die Tiere in den Untersuchungen bei bestimmten Dosen ausgesetzt waren (Exposition). Das Verhältnis der Menge zu den beobachteten Schäden soll eine Risikoabschätzung für die Erstanwendung beim Menschen ermöglichen. Bis zum Ende der Phase I sollen zudem Daten über Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung (ADME) der Substanz im Tier vorliegen. Die an der Verstoffwechslung beteiligten Enzyme sowie die an der Überwindung von Zellmembranen beteiligten Arzneimitteltransporter lassen sich durch In-vitro-Tests in Zellkulturen ebenso identifizieren wie Enzym-hemmende oder -induzierende Eigenschaften der Substanz. Durch einen Vergleich der

Abbauprodukte in unterschiedlichen Spezies lässt sich eine 'Most Human Like'-Spezies identifizieren, was wiederum für die Beurteilung toxikologischer Befunde von Bedeutung ist.

1.2 Klinische Entwicklung

Die klassische Einteilung der klinischen Arzneimittelprüfungen am Menschen geht von vier aufeinander folgenden Phasen (Phase I–IV) aus, in denen jeweils bestimmte Fragestellungen abgearbeitet werden. In neuerer Zeit hat sich allerdings eine Aufteilung in eine sog. 'explorative Phase' (allgemeine Erforschung des Wirk- und/oder Nebenwirkungsprinzips) und eine 'konfirmatorische Phase' (Beweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit) durchgesetzt. Dennoch folgt in aller Regel die Zuordnung der Arzneimittelprüfungen bis zur Zulassung immer noch dem klassischen Konzept der Aufteilung in die Phasen I–IV (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Phasen der klinischen Arzneimittelprüfung.

Phase	Teilnehmer	Dauer	Hauptziel
I	Ca. 50–150 gesunde/ Symptom-tragende Probanden	■ Wochen	Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik/- dynamik
II	Ca. 50–500 Patienten	■ Wochen bis Monate	Proof of Concept, Dosisfindung
III	Ca. 200 bis mehrere tausend Patienten	■ Monate bis Jahre	Nachweis der Wirksamkeit (Pivotal Study)
IV	Über 1.000 Patienten	■ Jahre	z.B. zur Pharmakovigilanz

1.2.1 Phase I

Mit Phase I im engeren Sinn wird häufig der Abschnitt der klinischen Prüfung bezeichnet, der zwischen der Erstanwendung einer neuen Substanz am Menschen und dem Start der Phase II liegt. Die wesentlichen Ziele sind die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik (Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung, Ausscheidung) des neuen Wirkstoffes. Es werden aber auch pharmakodynamische Parameter

zum ersten Nachweis einer pharmakologischen Wirkung und zur Erstellung einer Dosis-/Konzentrations-Wirkungs-Beziehung der Substanz mitgeführt.

Pharmakokinetik / Pharmakodynamik

Die Wirkung eines Arzneimittels im Körper ergibt sich aus einem komplexen Wechselspiel zwischen Arzneimittelformulierung (Galenik), Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Die Eigenschaften der Arzneimittelzubereitung bestimmen bei oral gegebenen Arzneimitteln (z.B. Tablette oder Kapsel) den Zerfall der Arzneiform und die Lösung des Wirkstoffs im Magen-Darm-Trakt. Nur der aus der Arzneiform freigesetzte und gelöste Wirkstoff kann in den Körper aufgenommen werden.

Pharmakokinetik

Um Wirkung zu entfalten, muss der Wirkstoff sein Zielorgan erreichen. Hierzu muss er z.B. aus dem Magen-Darm-Trakt in den Körper aufgenommen (Resorption; engl.: absorption) und im Körper vom Blut in die Gewebe verteilt werden (engl.: distribution). Die Abnahme der Wirkung folgt mit einigen Ausnahmen der Abnahme der Wirkstoffkonzentration im Blut. Dies erfolgt über den Abbau (Metabolismus) des Wirkstoffs durch Arzneimittel abbauende Eiweiße (z.B. Cytochrom P450-Enzyme) vorwiegend in der Leber, aber auch in anderen Organen, wie z.B. dem Darm, oder durch die Ausscheidung aus dem Körper über die Nieren oder die Galle. Abbau und Ausscheidung werden unter dem Begriff 'Elimination' zusammengefasst.

Die Pharmakokinetik beschreibt Absorption, Distribution, Metabolismus und Exkretion (ADME) – also das, „was der Körper mit dem Arzneimittel macht“.

In den meisten Fällen ist die Wirkung eines Arzneimittels von der im Körper vorhandenen Menge abhängig. Durch die Messung der Arzneimittelkonzentration im Blut (z.B. im Plasma) kann die Menge des Wirkstoffs im Körper abgeschätzt werden. Hierzu wird die Konzentration zu den verschiedenen Messzeitpunkten gegen die Zeit als Konzentrations-Zeit-Kurve aufgetragen. Aus dieser lassen sich verschiedene Messgrößen direkt ableiten, weitere werden aus abgeleiteten Größen berechnet. Zu den abgeleiteten Größen gehören die maximale im Plasma gemessene Konzentration C_{\max} (Spitzenkonzentration) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Spitzenkonzentration (t_{\max}). Hieraus lassen sich Aussagen über die Wirkstärke und den Zeitpunkt der stärksten Wirkung ableiten. Eine weitere wichtige Größe ist die Halbwertszeit ($t_{1/2}$). Sie bezeichnet die Zeit, nach der die Konzentration auf die Hälfte des Ausgangswertes abgenommen hat. Die Halbwertszeit erlaubt eine Aussage über die Verweildauer der Substanz im Körper. Nach 2 Halbwertszeiten sind 75 % der Substanz eliminiert worden, nach 3 Halbwertszeiten 87,5 %, und nach etwa 5 Halbwertszeiten ist die Substanz nahezu vollständig ausgeschieden.

Die AUC (Area Under the Curve) gibt die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve an. Sie wird mathematisch berechnet und ist ein Maß für die im Körper vorhandene Gesamtmenge des Arzneimittels. Über den Vergleich der AUC einer Substanz nach oraler und intravenöser Gabe kann die Bioverfügbarkeit ermittelt werden. Sie gibt an, wie viel Prozent einer oral verabreichten Menge eines Arzneimittels tatsächlich im systemischen Kreislauf erscheinen. Die Bioverfügbarkeit eines i. v. verabreichten Arzneimittels ist immer 100 %.

Die Clearance (CL; Elimination) ist ein Maß für die Fähigkeit des Körpers, eine Substanz pro Zeiteinheit aus dem Körper zu entfernen. Die Clearance einer Substanz steht im umgekehrten Verhältnis zur AUC: je größer die AUC, um so kleiner die Clearance; je kleiner die AUC, umso größer die Clearance. Als First-Pass-Effekt ('Effekt des ersten Durchgangs') wird der Verlust einer Teilmenge eines oral verabreichten Arzneimittels auf dem Weg durch den Verdauungstrakt zum Blut (systemischer Kreislauf) und/oder bei der ersten Leberpassage bezeichnet. Viele Arzneimittel werden bereits bei der Aufnahme in die Darmwand oder in der Leber teilweise abgebaut, inaktiviert oder im Darm bzw. über die Galle teilweise ausgeschieden und erreichen somit nicht vollständig den systemischen Blutkreislauf.

Pharmakodynamik

Der Begriff der Pharmakodynamik bezeichnet die Lehre von der Arzneimittelwirkung im Organismus – also das, „was das Arzneimittel mit dem Körper macht“. Dies beinhaltet insbesondere die Fragen nach dem Wirkort und dem Wirkmechanismus. Die meisten pharmakodynamischen Wirkungen lassen sich im Wesentlichen durch Bindung an Rezeptoren, die Aktivierung oder Hemmung von Enzymen, die Öffnung oder Schließung von Ionenkanälen, die Beeinflussung von Transportsystemen an Membranen, den Eingriff in die Regulation von Genen oder die Beeinflussung der Integrität von Mikroorganismen erklären.

Pharmakodynamische Effekte von Arzneimitteln (Nachweis der Wirkung oder Wirksamkeit) lassen sich häufig nicht direkt durch pharmakodynamische Messgrößen ableiten. Man orientiert sich daher insbesondere in Bezug auf die Wirksamkeit an sog. 'Biomarkern'. Biomarker sind ganz allgemein klinische oder im Labor bestimmte Messgrößen, die physiologische oder pathophysiologische Vorgänge im Körper widerspiegeln, z.B. Fieber bei Entzündungen, Gelbsucht bei Lebererkrankungen oder die Lungenfunktion bei Asthma. Es werden auch bildgebende Verfahren oder Labormessgrößen eingesetzt, die sehr frühzeitig und sensitiv schon beim gesunden Probanden Veränderungen anzeigen können. Ebenso auch pharmakokinetische und pharmakogenetische Untersuchungen. Biomarker können allerdings nicht mit letzter Sicherheit auf Wirksamkeit oder Sicherheit einer Substanz hinweisen, sondern nur die Sicherheit für die spätere Entwicklung erhöhen, solange sie nicht gegen klinische Endpunkte validiert sind (Surrogate).