

vfa-Positionspapier

„Einsatz von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch in der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten“

ZUSAMMENFASSUNG

Die Mitgliedsunternehmen des vfa leisten Beiträge für die Verbesserung der Lebensqualität von Menschen und Tieren, indem sie neue Therapien gegen Erkrankungen bei Menschen und Tieren erforschen und entwickeln. Für diese Forschung sind Tierversuche immer noch unerlässlich.

Seite 1/16

Die Prinzipien zur Reduzierung, Verbesserung und zum Ersatz von Tierstudien (3R-Prinzip: **R**educe, **R**efine **R**eplace) werden von den vfa-Mitgliedsunternehmen dabei konsequent angewendet und durch eigene Forschungsanstrengungen zur Entwicklung von tierfreien Versuchsmethoden aktiv vorangetrieben. Im Sinne des Tierschutzes werden bereits heute Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch bei der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten wo immer möglich eingesetzt. Und die Arzneimittelhersteller unterstützen weiterhin die Entwicklung und den Einsatz von Ersatz- und Ergänzungsmethoden, um Tierversuche zu ersetzen, die erforderliche Zahl der Tiere pro Versuch zu reduzieren oder die Belastung der Labortiere vor, während und nach dem Einsatz auf ein Minimum zu beschränken.

Die vfa-Mitgliedsunternehmen und akademische Forschungseinrichtungen sind daran interessiert, mit möglichst wenig Tieren auszukommen. Behörden, Industrie und Tierschutzorganisationen suchen deshalb gemeinsam nach Wegen, mit Hilfe von Alternativmethoden bzw. Ersatz- oder Ergänzungsmethoden die Zahl der Versuchstiere oder deren Belastung dabei zu verringern, ohne die Patientensicherheit – bei der späteren Erstanwendung am Menschen in klinischen Prüfungen – zu beeinträchtigen. Wenn eine Alternativmethode geeignet und behördlich anerkannt ist, wird sie auch unverzüglich in der Forschung eingesetzt.

Eine Reihe von tierfreien oder tiersparenden Testmethoden wartet allerdings noch darauf, von den Behörden international als Ersatz für die bislang vorgeschriebenen Tierversuche akzeptiert zu werden. Auch ist der Prozess zur internationalen Anerkennung von Alternativmethoden sicherlich verbesserungsfähig. Hier bemühen sich alle Beteiligten um einen rascheren Fortschritt, und hier gibt es ein gemeinsames Anliegen von Tierschutzverbänden und vfa bzw. seinen Mitgliedsunternehmen.

Inhalt

Seite 2/16

ZUSAMMENFASSUNG	1
Hintergrund	3
Ausgangslage.....	3
vfa-Position	6
TABELLEN.....	7
ANHÄNGE	9
Literaturverzeichnis	14
Glossar	15

Hintergrund

Seite 3/16

Für die Entwicklung neuer Wirkstoffe werden in Abhängigkeit von der jeweiligen Entwicklungsstufe sowohl *in vitro*- (tierfreie Labormethoden) (3) als auch *in vivo*- (Tierversuche) Methoden eingesetzt. Die erhobenen Daten müssen den Zulassungsbehörden vorgelegt werden, um den erforderlichen Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels zu erbringen.

Dabei sind Art und Umfang der den Behörden vorzulegenden Daten weitestgehend durch nationale und internationale Gesetze und Richtlinien geregelt (5, 6).

Ausgangslage

Wo immer möglich, wird der Einsatz von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch entsprechend dem 3-R-Prinzip nach Russel und Burch (11) (**R**educe, **R**efine, **R**eplace) gefördert, um die Zahl der benötigten Versuchstiere sowie die Belastung der Tiere so gering wie möglich zu halten (4, 10).

Die Entwicklung von Arzneimitteln lässt sich in drei Stufen unterteilen:

1. Forschungsphase
2. Entwicklungsphase
3. Vermarktungsphase

In der Forschungsphase werden neue Wirksubstanzen bzw. Wirkmechanismen gesucht, die in der zweiten Phase zu neuen Medikamenten entwickelt werden. Auch in der sich anschließenden Vermarktungsphase müssen weitere vorgeschriebene Untersuchungen, wie z. B. die Überprüfung von Impfstoffchargen, durchgeführt werden. In allen drei Phasen dieses Entwicklungszyklus kommen Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch zum Einsatz bzw. sind vom Gesetzgeber sogar vorgeschrieben (7).

1.) Forschungsphase

In dieser Phase der Entwicklung werden sowohl neue Wirksubstanzen als auch neue Wirkmechanismen gesucht. Dies beinhaltet i. d. R. den Test von mehreren Hunderttausend Substanzen in *in vitro*-Systemen mit Hilfe automatisierter Screeningverfahren (High Throughput Screening). Dabei erfolgen die Tests fast ausschließlich versuchstierfrei auf subzellulärer oder zellulärer Ebene. Dies kann z. B. die Bindung an bestimmte Rezeptoren, die Aktivitätsmessung in einem Enzymtest, die Wirkung auf isolierte Ionenkanäle oder

auch die Wirkung auf Mikroorganismen in einer Nährlösung beinhalten. Die weiterführende qualitative Wirkstoffprüfung wird häufig durch den Einsatz von QSAR-Systemen (**Q**uantitative-**S**tructure-**A**ctivity-**R**elationship) unterstützt. Dabei handelt es sich um Computerprogramme (*in silico*), die z. B. eine neue chemische Struktur mit einer Vielzahl bekannter chemischer Strukturen und ihren biologischen Wirkungen vergleichen. Aufgrund dieses Vergleiches werden Annahmen zur pharmakologischen Wirksamkeit, Kinetik, Metabolismus und Toxizität getroffen. Auf absehbare Zeit wird jedoch kein validiertes QSAR-System zur Verfügung stehen, das *in vivo*-Sicherheitsprüfungen vollständig ersetzen kann.

Tierversuche zum pharmakologischen Wirknachweis werden erst dann durchgeführt, wenn sich erfolgversprechende Substanzen mit dem gesuchten Wirkprofil aus den *in vitro*-/*in silico*-Untersuchungen herauskristallisiert haben. Bei der Etablierung innovativer Therapieprinzipien hat der enorme technische Fortschritt dazu beigetragen, dass Versuche zielgerichteter durchgeführt und damit insgesamt weniger Tiere eingesetzt werden. Genomics und Proteomics und bestimmte bildgebende Verfahren sind dabei neue Technologien, die erhebliches Potenzial zur Optimierung und Einsparung von Tierversuchen haben, da man nun Mechanismen auf Genom- und Proteinebene zielgerichtet untersuchen sowie mehr und aussagekräftigere Daten aus einem Tier gewinnen kann. Ein weiteres Beispiel ist die Mikrodialyse, die gleichermaßen im Tier wie im Mensch zur Untersuchung von körpereigenen Botenstoffen eingesetzt wird und damit auch den direkten Vergleich von Substanzwirkungen ermöglicht. ([Anhang 3](#)).

Die hier aufgeführten Beispiele zeigen, dass durch den Einsatz neuester Technologien in der Wirkstofffindung der Einsatz von Tieren sowie deren Belastung reduziert werden kann. Da diese Methoden vielfach auch im Menschen Anwendung finden, sind sie in besonderem Maße geeignet, die Übertragbarkeit von Daten zwischen den Spezies zu prüfen und eine Aussage zur Relevanz der Daten zu geben ([Tabelle 1](#)).

Am Ende dieser Forschungsphase steht eine "Leitstruktur", deren Wirkungs- und Nebenwirkungseigenschaften im Rahmen der sich anschließenden Entwicklungsphase geprüft werden.

2.) Entwicklungsphase

Neben der pharmakologischen Wirksamkeit muss zunächst auch die Sicherheit von neuen Wirkstoffen genau untersucht werden. Testverfahren zur Überprüfung der Wirkung, Nebenwirkungen und möglicher toxischer Eigenschaften von Substanzen sind durch internationale Richtlinien festgelegt. Ebenso sind Art und Umfang der Testverfahren durch den Gesetzgeber bestimmt ([6](#), [9](#)). Eine Reduzierung von Tieren in bestimmten Sicherheitsprüfungen sowie

Verminderung der Belastung des Einzeltieres wurden bereits durch die Einführung neuer Teststrategien erreicht ([Tabelle 3](#)). Versuchstierfreie Ersatzmethoden zum Nachweis der Arzneimittelsicherheit werden von den Zulassungsbehörden aber erst dann akzeptiert, wenn sie ein sehr aufwendiges, oft über mehrere Jahre dauerndes Validierungsverfahren durchlaufen haben ([1](#), [4](#)). Dabei muss nachgewiesen werden, dass sich mit der versuchstierfreien Methode mindestens so verlässliche Ergebnisse erzielen lassen wie mit dem bisher anerkannten Tierversuch. Die validierten und von den Behörden anerkannten versuchstierfreien Verfahren, die zur Sicherheitstestung eingesetzt werden können, sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Treibende Kräfte, weitere Ersatz- und Ergänzungsmethoden zu validieren, sind ZEBET (**Z**entralstelle für die **E**rfassung und **B**ewertung von **E**rsatz- und **E**rgänzungsmethoden zum **T**ierversuch) sowie ECVAM (**E**uropean **C**enter for the **V**alidation of **A**lternative **M**ethods). Die Pharmafirmen unterstützen diese Bemühungen in erheblichem Maße durch finanzielle Mittel sowie Mitwirkung bei Validierungsversuchen.

Nach Abschluss dieser Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfungen am Tier und anschließend am Menschen kann das Arzneimittel mit dem neuen Wirkstoff zur Zulassung bei den Behörden eingereicht werden.

3.) Vermarktungsphase

Selbst nach der Zulassung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff wird dessen Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum weiterhin sehr genau kontrolliert. Dazu sind z.B. für Impfstoffe – zur Qualitätskontrolle von Herstellungschargen – weiterhin Sicherheitsprüfungen durch Tierversuche vorgeschrieben. Der Test von Infusionen auf Pyrogenfreiheit ist dabei eine wichtige Untersuchung, um sicherzustellen, dass es beim Patienten nach der Anwendung nicht zu Fieberreaktionen kommt. Ferner müssen zur Chargenkontrolle von Hormonen (z.B. FSH, LH, EPO), Versuche zur Wirksamkeit durchgeführt werden. Die notwendigen Testverfahren – in vielen Fällen Tierversuche – sind in den entsprechenden Arzneibuchmonographien beschrieben. Für einige dieser Prüfpunkte stehen inzwischen aber in vitro-Methoden zur Verfügung. Eventuell können auch noch nach der Zulassung eines Arzneimittels weitere mechanistische Untersuchungen (der Wirksamkeit) notwendig werden um z.B. Indikationserweiterungen zu ermöglichen.

vfa-Position

Seite 6/16

Im Sinne des Tierschutzes werden bereits heute Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch bei der Erforschung und Entwicklung von Medikamenten wo immer möglich eingesetzt. Diese Methoden bieten oft die Möglichkeit, eine Wirkung oder Nebenwirkung spezifischer zu untersuchen als im Tierversuch. Daher tragen sie in erheblichem Maße dazu bei, das Verständnis für biologische Vorgänge zu erweitern und eröffnen die Möglichkeit, das Nebenwirkungspotenzial besser abzuschätzen.

Ein Aus des Tierschutzes wird die Entwicklung weiterer Ersatz- und Ergänzungsmethoden aktiv von den Pharmafirmen unterstützt. So fördert der vfa konkrete Forschung an Alternativen durch Unterstützung der Stiftung Ersatzmethoden für Tierversuche (set). Diese Stiftung fördert Projekte im Sinne von 3R, beispielsweise die Validierung eines in-vitro-Systems, mit dem sich die Toxizität von Chargen des Wirkstoffs Botulinum-Toxin A bestimmen lässt (wozu bislang Ratten benötigt werden). Weiterhin unterstützt der vfa den Forschungspreis zur Förderung der Entwicklung von Ersatz und Ergänzungsmethoden des Landes Berlin. Prämiert werden Forscher mit Projekten zur Entwicklung oder Validierung von Methoden im Sinne von 3R. Der Preis wurde im August 2011 erstmals verliehen, und zwar für ein Testsystem zur Untersuchung von Lungenentzündungen mit Lungengewebe, das ohnehin bei Operationen anfällt - und mit dem die dafür bislang benötigten Mäuse und Ratten eingespart werden können.

Auf absehbare Zeit wird man jedoch bei der Entwicklung von Medikamenten auf Tierversuche nicht vollständig verzichten können. Dies liegt darin begründet, dass es zurzeit noch keine wissenschaftliche Alternative gibt bzw. bestimmte Tierversuche z.B. zur Sicherheitsprüfung, von den Zulassungsbehörden gefordert werden.

Beiliegende Dokumente: Tabellen, Anhänge, Glossar

TABELLEN

Tabelle 1

Techniken, die in der Wirkstofffindung als Standard eingesetzt werden und Tierversuche ersetzen/reduzieren/verbessern

Testverfahren	in vivo	in vitro/ in silico	Ersetzt Tierversuche <i>Replace</i>	Reduziert Tierversuche <i>Reduce</i>	Verbessert Tierversuche <i>Refine</i>
Datenbanken	-	+	+	+	+
QSAR	-	+	+	+	+
Subzelluläre Systeme (z. B. Rezeptorbindung, isolierte Ionenkanäle)	-	+	+	+	+
Zellkulturen	-	+	+	+	+
Isolierte Organe	-	+	+	+	+
Genomics	+	+	-	+	+
Proteomics	+	+	-	+	+
Metabonomics	+	+	-	+	+
Mikrodialyse	+	-	-	+	+
Bildgebende Verfahren	+	+	-	+	+
Transgene Tiere	+	-	-	+	+
Teratogenitätstest mit Zebrafischembryonen	+	+	+	+	-

Tabelle 2

Endpunkte, die in der Sicherheitsprüfung ohne Tierversuch getestet werden können

Endpunkt	In vitro
Mutagenität/ Genotoxizität	Ames-Test, Maus-Lymphoma-Test, Chromosomen-Aberrationstest, u.a. Anmerkung: Für die Arzneimittelzulassung fordert der Gesetzgeber mindestens einen zusätzlichen Tierversuch.
Phototoxizität	3T3 Zelltest
Fieberreaktion	Limulustest (LAL-Test; nur zum Endotoxinnachweis geeignet) Vollbluttest mittels Humanblut (Monozyten)
Embryotoxizität (Screening)	Maus-Stammzelltest
Haut-/Augenreizung (Screening)	Chorionallantois-Membrantest am bebrüteten Hühnerei (HET-CAM) *
Hautverätzung	Biotechnologisch hergestellte menschliche Hautmodelle

*von Behörden nicht generell akzeptiert

Tabelle 3

Testverfahren, die in der Sicherheitsprüfung den Einsatz von Tieren reduzieren und die Belastung für das Einzeltier vermindern

Endpunkt	Methode
Akute Toxizität (früher: LD 50 Test)	Fixed dose oder up-and -down Methode
Sensibilisierung	Lokaler Lymphknotentest in der Maus LLNA
Embryotoxizität (Screening)	Limb-bud oder whole embryo culture

ANHÄNGE

Anhang 1: Allgemeine Methoden

Methode	Vorteile	Nachteile
Datenbanken	<p>Schnelle Gesamtübersicht</p> <p>Leichte Zugänglichkeit</p>	<p>Ergebnisse nicht immer nachvollziehbar</p> <p>Widersprüchliche Datenlage</p> <p>Rohdaten stehen nicht zur Verfügung</p> <p>Keine validierten Daten</p> <p>Kritische Daten stehen nicht zur Verfügung</p>
QSAR	<p>Spezifische Endpunkte (Mutagenität, Reproduktionstoxizität, Kanzerogenität,) können selektiv überprüft werden</p> <p>Überprüfung zahlreicher Substanzen in kurzer Zeit</p> <p>Innerhalb einer Klasse von Substanzen ist ein Ranking möglich</p>	<p>Bisher nicht als Ersatzmethode anerkannt</p> <p>Vorhersagekraft nur so gut wie zugrunde liegender Datensatz</p> <p>Bisher kein System mit einem allgemeingültigen Datensatz</p> <p>Aussagekraft zur Kinetik und Metabolismus nicht oder nur eingeschränkt möglich</p> <p>Vielzahl unterschiedlicher Systeme erschwert Vergleichbarkeit der Daten</p> <p>Nicht für alle Arten von neuen Wirkstoffen geeignet (z.B. therapeutische Proteine)</p>
Subzelluläre Systeme	<p>Ermöglicht Aufklärung des Wirkmechanismus</p> <p>Spezifische Endpunkte können untersucht werden</p> <p>Gute Verfügbarkeit der Systeme</p> <p>Geringe Kosten</p> <p>Untersuchungen sind standardisierbar</p>	<p>Übertragung der Ergebnisse auf zelluläre Ebene nicht immer möglich</p> <p>Auswirkungen auf Gesamtorganismus können nicht abgeschätzt werden</p> <p>Langzeiteffekte können nicht untersucht werden</p>

Zellkulturen	<p>Organspezifische Untersuchungen möglich</p> <p>Untersuchung von spezifischen Fragestellungen</p> <p>Verfügbarkeit der Systeme</p> <p>Geringe Kosten</p> <p>Hoher Durchsatz</p>	<p>Auswirkungen für ein Gesamtorgan nicht immer klar</p> <p>Übertragbarkeit auf Gesamtorganismus nicht immer gegeben</p> <p>Interaktion mehrerer Organsysteme kann nicht abgebildet werden</p> <p>Stabilität der Zellsysteme über einen längeren Zeitraum nicht immer gegeben</p> <p>Langzeiteffekte können nicht überprüft werden</p>
Isolierte Organe	<p>Organspezifische Untersuchungen möglich</p> <p>Funktionsprüfungen am Gesamtorgan möglich</p>	<p>Aussage über Effekte auf den Gesamtorganismus nicht möglich</p> <p>Langzeituntersuchungen sind nicht oder nur eingeschränkt möglich</p> <p>Nicht alle Organsysteme einsetzbar (ZNS)</p>
Genomics, Proteomics und Metabonomics	<p>Aufklärung molekularer Mechanismen auf Gen und Proteinebene</p> <p>Erkennung von Reaktionsmustern lässt Rückschlüsse auf Wirkungen/ Nebenwirkungen zu</p>	<p>Hohe technische Anforderungen, insbesondere an Informationsverarbeitung</p> <p>Zeit- und Dosisabhängigkeit von Veränderungen nur eingeschränkt vorhersagbar</p> <p>Korrelation zwischen Gen- und Proteinebene nicht immer gegeben (Prädiktivität von Genomics- Daten)</p>
Transgene Tiere	<p>Direkte Untersuchung am relevanten Tiermodell</p> <p>Verbesserung der Vorhersage therapeutischer Ansätze</p> <p>Testung neuer Stoffe im relevanten Krankheitsmodell</p>	<p>Hoher Aufwand zur Etablierung neuer Modelle (Zeit und Kosten)</p> <p>Belastung der Tiere kann erhöht sein</p>

Anhang 2: Spezielle Testverfahren

Seite 11/16

Methode	Vorteile	Nachteile
Chorionallantois-Membran-Test am bebrüteten Hühnerei	Einfache und schnelle Durchführung Ersetzt Tierversuch am Kaninchen	Nicht für alle chemischen Substanzklassen geeignet Reversibilität kann nicht geprüft werden Kein generell akzeptiertes Prüfverfahren (in Deutschland akzeptiert)
Embryonaler-Stammzelltest (EST)	Einsatz von Zelllinien Identifikation embryotoxischer Substanzen	Rein teratogene Wirkungen können nicht detektiert werden Späte fetotoxische und maternale Endpunkte können nicht untersucht werden
Limb-bud-Micromass Test	Parallele Testung von Substanzen anhand weniger Embryonen möglich Geeignet zum Screening von Substanzen innerhalb einer Klasse (z. B. Retinoide)	Keine validierte Methode Nicht alle teratogene Endpunkte werden erfasst Testung nur in einem bestimmten Zeitabschnitt der Entwicklung möglich Keine Aussage über fetotoxische und maternal toxische Wirkung

Teratogenitätstest mit	Parallele Testung von	Keine validier-
------------------------	-----------------------	-----------------

Zebrafischembryonen	Substanzen möglich. <i>In vivo</i> Teratogenitätstestung: etwa 100 trächtige Ratten und 100 trächtige Kaninchen sind für die Testung einer einzigen Substanz nötig, diese können vollständig ersetzt werden. Momentan das einzige <i>in vitro</i> Vertebratenmodell, das sowohl eine mögliche metabolische Aktivierung, als auch die gesamte Organogenese berücksichtigt	te Methode Weiterhin Fischembryonen nötig
---------------------	---	---

Anhang 3: Erläuterung einiger Beispiele

Seite 13/16

1.) Beschreibung der Mikrodialyse

In der Arzneimittelforschung stellt sich häufig die Frage, wie neue Substanzen die Konzentration von körpereigenen Stoffen wie zum Beispiel im ZNS aber auch in anderen Geweben wie Fettgewebe, Leber, Niere oder Muskeln beeinflussen.

Zur Beantwortung dieser Fragen wird in zunehmendem Maße die Mikrodialysemethode eingesetzt. Hierzu wird zunächst eine kleine Sonde mit einer semipermeablen Membran in das zu untersuchende Gewebe implantiert und diese dann mit einer in der Zusammensetzung des Gewebes angepassten Nährlösung perfundiert. Die Sonde ist wenige Millimeter lang und nur 0,25 bis 0,5 Millimeter dick. Sie kann daher in einer Vielzahl von Geweben und Organen implantiert werden, ohne große traumatische Veränderungen zu induzieren. Die Methode ist so wenig invasiv, dass sie schon routinemäßig am Menschen angewendet wird (8).

Durch die Möglichkeit, von einem Tier in kurzen Zeitabständen Proben zu bekommen, ohne dass dazu Körperflüssigkeiten entnommen werden müssen und durch den Vergleich von vor und nach der Behandlung kann ein Tier als seine eigene Kontrolle dienen und auch damit notwendige Tierzahlen im Versuch reduzieren helfen. Weiter kann so auch die Konzentration der zu untersuchenden Substanz im relevanten Zielgewebe untersucht werden.

2.) Bildgebende Verfahren

Anwendung bei wissenschaftlichen Fragestellungen, bei denen nach der Gabe eines neuen potentiellen Wirkstoffes zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Effekt nachgewiesen werden soll. In der Vergangenheit wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt eine Gruppe von Versuchstieren eingesetzt (z.B. vier Gruppen für vier Zeitpunkte). Der Effekt konnte erst nach Tötung der Tiere durch aufwendige labordiagnostische Verfahren dargestellt werden.

Die Kleintierbildgebung erlaubt die Reduzierung auf eine Gruppe, die fortlaufend beobachtet wird und damit sogar mehr pharmakologische Daten in fast Echtzeit liefert. Damit ist auch ein wissenschaftlicher Gewinn gegenüber der alten Anwendung gegeben. Die Zahl der benötigten Tiere wird um drei Viertel reduziert.

Die heute verfügbaren Kleintierbildgebungsverfahren ermöglichen die Darstellung aller morphologischen, funktionellen, metabolischen und molekularen Prozesse bei Ratte und Maus, wie sie beim Menschen möglich sind. Dies erlaubt eine Übertragung von klinischen Ergebnissen in das Maus-Modell und der dort erhobenen Befunde zurück in die Klinik („translationale Bildgebung“).

Literaturverzeichnis

Seite 14/16

- 1.) Branton et al.; A Summary Report of the COLIPA International Validation Study on Alternatives to the Draize Rabbit Eye Irritation Test; Toxicology in vitro, 11 1997, 141 - 179
- 2.) Parsons et al.; In vitro micromass teratogen test: Interpretation of results from a blind trial of 25 compounds using three separate criteria; Toxicology in vitro, 4, 1990, 609-611
- 3.) JV Castell & MJ Gomes-Lechon; In Vitro Methods in Pharmaceutical Research; Academic Press, 1997, pages 1 – 53
- 4.) Committee for Proprietary Medicinal Products; Replacement of Animal Studies by in Vitro Models; CPMP/SWP/728/95
- 5.) Committee for Proprietary Medicinal Products; Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95 - Mod. released November 2000)
- 6.) Bekanntmachung der Neufassung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien; Bundesanzeiger, Nr. 96 a, 1995
- 7.) Deutsches Tierschutzgesetz i.d.Fassung der Bekanntmachung v.25.Mai 1998 BGBl,I S.1105
- 8.) B. Stahl et al.; Human Microdialysis, Current Pharmaceutical Biotechnology 3, 165, 2003
- 9.) US FDA; Guidance for Industry, M3 Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals, 1997; http://ocw.jhsph.edu/courses/drugdevelopment/PDFs/FDA_Guidance_on_NonClinical_Safety_Studeis.pdf
- 10.) Tierschutzbericht 2003 BMVEL 321-0869-1/8
- 11.) W.M.S. Russell ,Burch,R.L.; The Principles of Human Experimental Techniques; In London, Methuen, 1959

Glossar

Seite 15/16

ECVAM European Centre for the Validation of Alternative Methods; Europäisches Zentrum für die Validierung von Alternativer Methoden

Genomics, Proteomics, Metabonomics Identifizierung von Genen, Proteinen sowie zellulären und metabolischen Veränderungen, die mit der Einwirkung einer Substanz in Verbindung stehen

In silico Untersuchungen mit Hilfe von Computerprogrammen

Limulus-Test Test zur Untersuchung von Proben (insbesondere injizierbare Arzneimittel) auf Verunreinigung mit Endotoxin. Dabei wird das Blut eines Pfeilschwanzkrebsses verwendet. Der Test ist hochspezifisch für Endotoxin, erkennt andere Pyrogene nicht.

Mikrodialyse Gewinnung von Körperflüssigkeiten mit Hilfe kleiner Gewebesonden

Photo-Toxizität Akute Hautreaktionen nach Lichtexposition

Pyrogen Stoff, der Fieber auslösen kann

QSAR Computergestützte Vorhersage von toxikologischen, pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Stoffen auf der Grundlage von Strukturwirkungsbeziehungen

Reduce Die Zahl der Tiere pro Versuch und die Zahl der Tierversuche soll auf ein Minimum reduziert werden

Replace Tierversuche sollen nach Möglichkeit durch alternative Methoden ersetzt werden

Refine Die Methodik von Tierversuchen soll so verbessert werden, dass die Belastung des Einzeltieres nach Möglichkeit eliminiert oder verringert wird

Screening Vor- oder Suchtest

Sensibilisierung Auslösung einer Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber einem Stoff

Stammzellen Zellen, die noch nicht zu einem speziellen Zelltypus ausdifferenziert und noch nicht auf spezielle Aufgaben festgelegt sind

Seite 16/16

Validierung Nachweis, dass ein System oder Testverfahren vorher definierten Anforderungen entspricht

ZEBET Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch

Stand: Juli 2018