



Fachinformation Tierversuche

Sicherheitsprüfungen 4.01

Inhaltsverzeichnis

1.	Zielsetzung und Rechtsgrundlagen	2
2.	Anwendungs- bzw. Gefährdungsbereiche.....	3
2.1.	Pharmazeutika.....	3
2.1.1.	Pharmazeutika mit wiederholter Anwendung	3
2.1.2.	Biopharmazeutika	5
2.1.3.	Frühe Sicherheitsuntersuchungen in der Arzneimittelentwicklung.....	6
2.1.4.	Pharmakokinetische und mechanistische Untersuchungen Fehler! Textmarke nicht definiert.	
2.2.	Agrochemikalien	6
2.2.1.	Aktivsubstanz.....	7
2.2.2.	Verkaufsprodukte	8
2.3.	Industriechemikalien.....	8
2.4.	Lebensmittel(-zusatzstoffe)	9
2.4.1.	Zusatzstoffe	9
2.4.2.	„Novel Foods“	10
2.5.	Andere spezielle Anwendungs- bzw. Gefährdungsbereiche.....	11
3.	Ersatz, Verminderung und Verfeinerung von Tierversuchen - „3R“	11
4.	Inhalt der Gesuche	12
5.	Bewilligungsgrundsätze	12
6.	Berichterstattung über durchgeführte Prüfungen	13
7.	Appendix 1: Studientypen und entsprechende Richtlinien	15
8.	Appendix 2: Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch.....	16
9.	Appendix 3: Angaben zur Erstellung der Fachinformation	17

1. Zielsetzung und Rechtsgrundlagen

Ziel dieser Fachinformation ist das Vereinheitlichen der Gesuchstellung im Bewilligungsverfahren für Tierversuche im Bereich Sicherheitsprüfungen. Diese Tierstudien sind in Gruppen eingeteilt, für die jeweils separate Gesuche zu stellen sind.

- Die ausführlicheren inhaltlichen Angaben zu den Tierversuchen erleichtern den Behörden durch verbesserte Übersicht die Beurteilung der Gesuche und tragen dazu bei, dass unnötige Studien und Studien nach veralteter Methodik vermieden werden können.
- Der administrative Aufwand ist auf das sachliche Notwendige reduziert.
- Die Fachinformation ist auf die seit 2008 gültigen Formulare für Tierversuche abgestimmt und erlaubt so eine detailliertere statistische Auswertung im Bereich Sicherheitsprüfungen.

Diese Fachinformation gilt für alle Tierstudien, welche im Rahmen von Sicherheitsprüfungen und Risikoeinschätzungen von Stoffen und Erzeugnissen durchgeführt werden. Solche Versuche unterstehen der Bewilligungspflicht¹. Die Behörden prüfen die Rahmenbedingungen für die Durchführung aller Versuche².

Tierversuche, die dem Tier Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen, es in schwere Angst versetzen oder sein Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigen können, sind auf das unerlässliche Mass zu beschränken³. Bei verschiedenen Sicherheitsprüfungen sind Beeinträchtigungen des Wohlbefindens der Tiere versuchsbedingt zu erwarten und nicht zu vermeiden.

Einzelheiten sind in der Tierversuchsverordnung⁴ festgelegt.

Wenn geeignete, validierte und für Registrierungszwecke anerkannte Alternativmethoden zu Tierversuchen vorhanden sind, müssen diese angewandt werden (siehe: Kapitel 3).

Die Zulässigkeit der Tierversuche zur Abklärung des Gefährdungspotentials von Stoffen und Erzeugnissen ist nach den Beurteilungskriterien der Tierschutzverordnung zu prüfen⁵. Die Gesuchstellung (Formular A)⁶ hat detailliert und nach den in der entsprechenden Fachinformation definierten Gesuchseinheiten zu erfolgen, damit die Prüfung der Tierversuchsgesuche vorgenommen und die Statistik⁷ erstellt werden kann. Weitere Angaben über durchgeführte Sicherheitsprüfungen zur Vervollständigung der Statistik müssen bei der Berichterstattung (Formular C) gemacht werden.

Der Rahmen des experimentellen Designs einer Sicherheitsstudie am Tier ist je in nationalen und internationalen Richtlinien beschrieben. Das detaillierte experimentelle Design ist jedoch stark von der Prüfsubstanz abhängig, und ist entsprechend im Einzelnen genau zu beschreiben.

¹ [Tierschutzgesetz \(TSchG\), vom 16. Dezember 2005](#): Art. 18 und Art. 13

² [Tierschutzgesetz \(TSchG\), vom 16. Dezember 2005](#): Art. 17

³ [Tierschutzgesetz \(TSchG\) vom 16. Dezember 2005](#): Art. 20

⁴ [BVET Tierversuchsverordnung vom 12. April 2010](#)

⁵ [Tierschutzverordnung \(TSchV\) vom 23. April 2008](#): Art. 137

⁶ [BVET Tierversuchsformulare](#)

⁷ [Tierschutzgesetz \(TSchG\), vom 16. Dezember 2005](#): Art. 36 und [BVET Tierversuchsverordnung vom 12. April 2010](#): Art. 147

2. Anwendungs- bzw. Gefährdungsbereiche

2.1. Pharmazeutika

Sicherheitsprüfungen und Qualitätskontrolle von Wirk- und Hilfsstoffen, Erzeugnissen bzw. Produkten und Geräten zur Verwendung in der Human- und Veterinärmedizin.

Die Untersuchungen sind neben nationalen auch auf internationale Gegebenheiten auszurichten, z.B.: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH^{8, 9}, US- FDA^{10, 11}, European Medicines Agency - EMA^{12, 13} und Europäische Union - EU¹⁴.

Nationale und internationale Richtlinien und Gesetze weisen darauf hin, dass toxikologische Prüfungen, wo sinnvoll, mittels validierter Alternativmethoden durchzuführen sind (siehe: Kapitel 3).

Weitere wichtige Anforderungen sind in den Arzneibüchern (Pharmakopöen) festgelegt. Hierin sind unter anderem Prüfverfahren aufgelistet, welche teilweise auch Sicherheitsprüfungen (z. B. Prüfung auf genotoxische Verunreinigungen) und Qualitätskontrolle betreffen. Beispielhaft seien das Schweizerische Arzneibuch, die Europäische Pharmakopöe¹⁵ [käuflich zu erwerben], die US Pharmacopeia – National Formulary (USP–NF)¹⁶ [käuflich zu erwerben] und die Japanischen Pharmakopöe genannt.

2.1.1. Pharmazeutika mit wiederholter Anwendung

Sicherheitsstudien, die dazu dienen, Daten über die Eigenschaften eines Prüfgegenstandes und über die Sicherheit für Mensch und Umwelt zu gewinnen, und deren Ergebnisse im Rahmen eines Anmelde- oder Zulassungsverfahrens einer Behörde vorgelegt werden müssen, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

[Der sogenannte LD50 Test (Letale Dosis für 50 % der Tiere) nach einmaliger Verabreichung wird nicht mehr gefordert, und auch die akute Toxizität kann im Rahmen von anderen Toxizitätsuntersuchungen, z.B. im Rahmen von Dosisfindungsstudien ermittelt werden.]

Im Gesuch ist dabei genau anzugeben, für welchen Zweck die Prüfung durchgeführt werden soll und welche Richtlinie angewandt wird.

⁸ [ICH Safety Guidelines](#) unter „S (=Safety)“: Prüfrichtlinien, welche für die drei Regionen Europa, Japan und USA Geltung haben

⁹ [ICH Safety Guidelines](#) unter „M (=Multidisciplinary)“- Joint Safety/Efficacy, Topic M3“: Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung

¹⁰ <http://www.fda.gov/>, <http://www.fda.gov/cder/index.html> (CDER = Center for Drug Evaluation and Research; Einzelheiten: “Guidance, Compliance & Regulatory Information”)

¹¹ [FDA Redbook](#) (detaillierte Angaben zu Zusatzstoffen für Lebensmittel und Farbstoffen in Lebensmitteln)

¹² [EMA Non-clinical Guidelines Human Medicines](#)

¹³ [EMA Veterinary Medicines Toxicology](#): Richtlinien für Toxizitätsprüfungen für Veterinärarzneimittel unter „Toxicology“

¹⁴ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm: Gesetzgebung für die Prüfung von Arzneimitteln unter „Richtlinien“ in Verbindung mit „Humanarzneimittel“

¹⁵ <http://www.edqm.eu/en/European-Pharmacopoeia-1401.html>: Europäische Pharmakopöe

¹⁶ <http://www.usp.org/USPNF/>: US Pharmacopoeia

Solche Studien können (müssen in bestimmten Fällen aber nicht zwingend) nach den Regeln der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt werden¹⁷.

Häufig ist die Durchführung von orientierenden Vorversuchen (auch *Pilotstudien* oder ‚Dose Range-Finding‘-Studien genannt) nötig und empfohlen bevor der definitive Tierversuch für Zulassungszwecke beginnt (z.B. an Kaninchen in Hinsicht auf embryo-fötale Untersuchungen oder an der Ratte vor regulatorischen Kurzzeit-Toxizitätsstudien). Solche Vorversuche dienen der Dosisfindung für nachfolgende regulatorische Studien und können bei der Beurteilung von Risiken für den Menschen eine Rolle spielen. Im Wesentlichen unterscheidet man zwei Design-Varianten: aufsteigende Dosierungen (‚ascending-dose‘) und wiederholte gleiche Dosierungen (‚fixed-dose‘). Vorversuche bedürfen separater Gesuche. Der Antragsteller soll Rahmen und Details genau angeben.

Tabelle 1: Tierversuche zu regulatorischen Zwecken für Pharmazeutika (siehe auch Appendix 1: Studientypen und entsprechende Richtlinien. Die erste Spalte der Tabelle bezeichnet die entsprechenden Studien im Appendix).

(Die Studien werden in allen Tabellen auf Englisch angegeben, da die entsprechenden Bezeichnungen der internationalen Richtlinien allgemein eingeführt sind und in Studienplänen verwendet werden.)

8	Short-term toxicity studies in rodents (2-/4week), including toxicokinetics (may be performed as Extended single-dose toxicity study)	ICH 18
9	Short-term toxicity studies in non-rodents (2-/4week), including toxicokinetics (may be performed as Extended single-dose toxicity study)	18
10	Subchronic toxicity studies in rodents (13- Week), including toxicokinetics	
11	Subchronic toxicity studies in non-rodents (13- Week), including toxicokinetics	
13	Chronic toxicity studies in rodents (6 month), including toxicokinetics	19
13	Chronic toxicity studies in non-rodents (9-12 month), including toxicokinetics	19
17	<i>In vivo</i> Genotoxicity test (e.g. Micronucleus test in rats / mice)	20
16	Fertility study in rodents	21
15	Embryo-fetal development study in rodents and non-rodents	22
	Peri-/postnatal developmental studies in rodents	22
	Studies in juvenile animals (case-by case approach, normally in rodents only) ^{23, 24}	
12	Carcinogenicity study in rats	25

¹⁷ [Verordnung über die Gute Laborpraxis \(GLPV\)](#): vom 18. Mai 2005

¹⁸ [ICH M3 \(R2\) of 11 June 2009](#): Table 3 Footnote: c

¹⁹ [ICH S4 as of 2 September 1998](#)

²⁰ [ICH S2\(R1\) Draft of 6 March 2008](#)

²¹ [ICH Guideline S5\(R2\) of November 2005](#) including Part II: Toxicity to Male Fertility

²² [ICH Guideline S5\(R2\) of November 2005](#)

²³ [FDA Guidance on Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products](#): February 2006

²⁴ [EMA - CHMP Guideline on ...Non-clinical Testing in Juvenile Animals ...](#): 24 January 2008

²⁵ [ICH Guidelines - S1A, S1C\(R2\)](#)

	Carcinogenicity study in mice or 6-month study in transgenic animals ⁴²	26
	Safety Pharmacology Studies (,core battery' in rodents (CNS, Respiratory) and non-rodent species (Cardiovascular)	27
7	Skin sensitization	
	Phototoxicity study (only under certain conditions and in case of a positive <i>in vitro</i> test)	28
	ADME (Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion) Studies	29
	Local tolerance studies for parenteral formulations	
	Ecotoxicological studies (Tiered approach; for potential studies see Appendix 1)	

2.1.2. Biopharmazeutika

Für Biopharmazeutika (z.B. therapeutische Peptide/Proteine und monoklonale Antikörper) für regulatorische Zwecke gibt es Abweichungen zu den in Kapitel 2.1.1 genannten Studien³⁰:

Aufgrund ihrer hohen biologischen Spezifität und Relevanz für den Menschen sind in der Regel Versuche in *nicht-humanen Primaten (Affen)* notwendig. Endpunkte zur *Lokalverträglichkeit, Sicherheitspharmakologie und Fertilität* können in die allgemeinen Toxizitätsstudien am Affen eingebaut werden. Die Dauer der Studien ist analog der für andere Pharmazeutika und richtet sich nach Indikation und Anwendungsdauer in den klinischen Prüfungen.

Sofern eine zweite Tierspezies (Nagetier) biologisch relevant ist, muss vor der ersten Anwendung am Menschen eine Studie mit wiederholter Anwendung durchgeführt werden. Wenn die Befunde im Nager und Affen vergleichbar sind, kann das Prüfprogramm mit einer Tierspezies weitergeführt werden.

Genotoxizitätsstudien sind normalerweise nicht erforderlich.

Karzinogenitätsstudien in Nagetierspezies werden notwendig, wenn diese im Nagetier biologisch aktiv sind. Die Gründe für die Durchführung sind darzulegen.

Studien zur *embryo-fötalen und prä-/postnatalen Entwicklung im Primaten* werden in der Regel in einer Studie als 'Enhanced pre- and postnatal development' (ePPND) Studie durchgeführt.

Für Biopharmazeutika können *weitere Tierstudien* notwendig sein, z.B.

- bei Änderungen im Herstellungsprozess welche zu analytischen und funktionellen Unterschieden des Moleküls zwischen zwei Prozessen führen,
- beim Wechsel der parenteralen Verabreichungsrouten (z.B. von intravenös auf subkutan),
- Nach chemischer Modifizierung (sogenannte nicht-klassischen Biopharmazeutika, z.B. Konjugate, Fusionsproteine).

²⁶ [ICH Guideline S1B](#)

²⁷ [ICH Guidelines - S7A and S7B](#)

²⁸ ICH Guidelines S10 (in preparation)

²⁹ [ICH Guidelines - S3A and S3B](#)

³⁰ [ICH Guideline - S6\(R1\)](#): Addendum of 12 June 2011 to the Guideline of 16 July 1997

2.1.3. Frühe Sicherheitsuntersuchungen in der Arzneimittelentwicklung

In zunehmendem Umfang werden toxikologische Studien nicht nur für Entwicklungs- oder Produktregistrierungszwecke durchgeführt, sondern auch in der frühen Phase zur Auswahl von geeigneten Substanzen. Speziell im Rahmen der Arzneimittelentwicklung können im Sinne eines frühen ‚Screenings‘ oder ‚Rankings‘ verschiedene Substanzen gleichzeitig toxikologisch geprüft und verglichen werden, um geeignete Kandidaten zu identifizieren oder ungeeignete von der Entwicklung auszuschliessen und somit Sicherheitsstudien auf Substanzen fokussiert werden, welche ein reelles Potential für den Patienten besitzen.

Diese frühen Studien werden in enger Zusammenarbeit mit der Forschung (Pharmakologie, Biologie) durchgeführt, unter Einschluss definierter Endpunkte (Messgrössen). Bei diesen Studien kann es sinnvoll oder sogar notwendig sein, ein registriertes oder bekanntes Produkt mitzuführen („Referenzsubstanz“), um einen Vergleich anzustellen, wie sich die Substanzen in ihrem Toxizitätsprofil unterscheiden.

In der Regel ist die Dauer dieser Studien limitiert auf wenige Tage bis wenige Wochen. Mehrere Dosierungen pro Substanz können geprüft werden, aber die Tierzahlen werden klein gehalten. Neben allenfalls speziellen Parametern, die eher pharmakologischen Charakter haben, werden Untersuchungen (Messgrössen) ähnlich oder gleich wie bei den regulatorische geforderten Versuchen durchgeführt.

Diese Studien werden in der Regel nicht für Zulassungszwecke durchgeführt es gibt für hierfür keine definierten Richtlinien. [Sie sind nur dann unter GLP durchzuführen, wenn Daten erhoben werden, die für die Beurteilung der Sicherheit beim Menschen / Patienten in ersten klinischen Studien verwendet werden sollen.]

Der Antragsteller soll den Rahmen des oder der Gesuche, und auch die Detailangaben soweit sinnvoll, entsprechend seinen spezifischen Bedürfnissen genau angeben. Je nach pharmakologischer Wirkung oder der allgemeinen Problemstellung können diese Studien an Nagern (primär Ratte oder Maus) durchgeführt werden, oder auch an Nichtnagern. Es sind getrennte Gesuche einzureichen, mit den entsprechenden Begründungen, warum und wann welche Tierart eingesetzt wird.

2.1.4. Pharmakokinetische und mechanistische Untersuchungen

Pharmakokinetische und mechanistische Untersuchungen unterliegen nicht den Anforderungen der GLP.

Mechanistische Untersuchungen werden dann durchgeführt, wenn es gilt, einen spezifischen Sachverhalt (einen Befund oder eine Toxizität), sei es basierend auf durchgeführten Tierversuchen oder Daten beim Menschen, im Detail abzuklären. Dies kann als Forderung einer Behörde zwingend werden oder ganz grundsätzlich der Risikoabschätzung für eine gezielte oder mögliche Exposition einer Substanz bei Mensch oder Tier dienen (also eine wissenschaftliche und ethische Komponente enthalten).

Für diese Art von Studien ist es sinnvoll, ein Rahmengesuch zu beantragen.

2.2. Agrochemikalien

Umfasst Stoffe und Erzeugnisse, die in der Landwirtschaft (Pflanzenbau) verwendet werden.

Für die Zulassung werden zwei Datenpakete gefordert, eines für die *Aktivsubstanz* und ein weiteres für jedes *Verkaufspräparat*. Im Folgenden sind nur die *in vivo* Versuche aufgelistet.

Im Gesuch ist genau anzugeben, für welchen Zweck die Testung ausgeführt werden soll.

Die Untersuchungen sind gemäss in den folgenden Tabellen aufgelisteten Richtlinien auszuführen auf international Gegebenheiten auszurichten: OECD³¹, US- EPA^{32, 33}, und EU³⁴.

Solche Studien werden i.d.R. nach den Regeln der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt.

2.2.1. Aktivsubstanz

Die Anforderungen an das Datenpaket für die Aktivsubstanz sind weltweit recht weit harmonisiert und umfassen für die Human- und Ökotoxikologie (Konsumenten, Anwender etc. und Umweltrisikobeurteilung) im Minimum wie in Tabelle 2 aufgelistet:

Tabelle 2: Studien für Aktivsubstanz und zugrundeliegende Richtlinien (siehe auch Appendix 1: Studientypen und entsprechende Richtlinien. Die erste Spalte der Tabelle bezeichnet die entsprechenden Studien im Appendix.)

1	Toxicokinetics
2	Acute oral toxicity
3	Acute dermal toxicity
4	Acute inhalation toxicity
5	Acute dermal irritation / corrosion
6	Acute eye irritation / corrosion
7	Skin sensitization
8	(Repeated dose 28-day oral toxicity study in rodents)*
9	Repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents
10	Repeated dose 90-day oral toxicity study in non-rodents
11	Repeated dose dermal toxicity: 21/28-day study
12	Carcinogenicity studies
13	(Chronic toxicity studies)
14	Combined chronic toxicity/ Carcingenicity studies
15	Prenatal developmental toxicity study (rat & rabbit)
16	Two-generation reproduction toxicity study
17	In vivo Genotoxicity tests
18	Neurotoxicity study in rodents
19	Developmental neurotoxicity study
20	Acute avian oral toxicity
21	Avian dietary toxicity
22	Subchronic and reproductive toxicity to birds
23	Acute toxicity to fish
24	Fish, early-life stage toxicity

³¹ [OECD Test Guidelines](#) und [OECD Draft Guidelines](#)

³² <http://www.epa.gov/>

³³ [EPA Test Guidelines Series 870 Health Effects](#) OPPTS Test Guidelines (Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances) [OPPTS-TestGuidelines_MasterList-2010](#)

³⁴ http://www.ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/files/reach/volume4_en.pdf

25	Fish, life cycle test
26	Bioconcentration: flow-through fish test

(* not a formal request but regularly performed as a dose range-finding study)

Im Weiteren können *mechanistische Versuche* verlangt sein (siehe: Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**).

2.2.2. Verkaufsprodukte

Die Anforderungen an das Datenpaket für die Verkaufsprodukte sind weitgehend harmonisiert und umfassen für die „Human-Toxikologie“ (Anwender und Exponierte bei Anwendung) meist die Studien, die in Tabelle 3 zusammengestellt sind:

Tabelle 3: Studien für das Verkaufsprodukt und zugrundeliegende Richtlinien (siehe auch Appendix 1: Studientypen und entsprechende Richtlinien. Die erste Spalte der Tabelle bezeichnet die entsprechenden Studien im Appendix.)

2	Acute oral toxicity
3	Acute dermal toxicity
4	Acute inhalation toxicity
7	Skin sensitization
	Skin absorption: in vivo method *
5	Acute dermal irritation / corrosion
6	Acute Eye irritation / corrosion

(* Alternativ kann eine *in vitro* Methode gemäss Appendix 2 oder eine ‚bridging‘ Studie erwogen werden.)

2.3. Industriechemikalien

Hier sind Haushaltprodukte (Stoffe und Erzeugnisse, die überwiegend in Privathaushalten verwendet werden oder zu einer solchen Verwendung bestimmt sind) eingeschlossen.

Die Anforderungen an Industriechemikalien sind in Europa geregelt durch die EU Regulation bekannt unter REACH³⁵. Obwohl dieses Regelwerk in der Schweiz keine Gesetzeskraft hat, empfiehlt sich die Anwendung.

Die geforderten Studien richten sich nach der Menge hergestellter / importierter Substanz. Hierbei sind zu unterscheiden:

- Mengen von 1 – 10 Tonnen³⁶.
- Mengen von 10 – 100 Tonnen³⁷
- Mengen von 100 – 1000 Tonnen³⁸
- Mengen von 1000 Tonnen und mehr³⁹.

³⁵ [European Parliament and Council Regulation \(EC\) No 1907/2006](#) - REACH: Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals of 1st June 2007

³⁶ REACH - ANNEX VII (Seite 103 ff.)

³⁷ REACH - ANNEX VIII (Seite 107 ff.)

³⁸ REACH - ANNEX IX (Seite 111 ff.)

³⁹ REACH - ANNEX X (Seite 116 ff.)

Im Gesuch ist genau anzugeben, für welchen Mengenbereich die Prüfung durchgeführt und welche der Richtlinien angewandt wird.

Bezüglich der für die verschiedenen Mengebereiche auszuführenden Untersuchungen wird auf die Annexe VII – X von REACH verwiesen. Alle gegebenenfalls geforderten *in vivo* Studientypen sind im Appendix 1 aufgelistet.

Die aufgeführten Studien sind nur durchzuführen, wenn bereits früher, von anderen Produzenten erarbeitete entsprechende Daten, nicht verfügbar sind oder nicht beschafft werden können.

Im Zweifelsfall ist nachzuweisen, dass die entsprechenden Studien von Behörden (z.B. ECHA) gefordert sind.

2.4. Lebensmittel(-zusatzstoffe)

Umfasst Stoffe, die als Zusätze in Lebensmitteln verwendet werden oder zu einer solchen Verwendung bestimmt sind. Darunter einzuordnen sind auch Sicherheitsprüfungen in Zusammenhang mit neuen Herstellungsmethoden für Lebensmittel oder neuartigen Lebensmitteln – ‚Novel foods‘.

Die Untersuchungen sind neben den nationalen auch auf internationale Gegebenheiten auszurichten: US- FDA⁴⁰ und European Union - EU⁴¹.

Alle Toxizitätsstudien sollten nach den aktuellen OECD oder ähnlichen Richtlinien und den Regeln der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt werden.

Grundsätzlich sind Studien mit oraler Applikation durchzuführen, die Darreichungsform sollte der menschlichen Exposition möglichst ähnlich sein. Verabreichung im Futter oder Trinkwasser kommt der Aufnahme mit der Nahrung näher als Verabreichung mittels Schlundsonde (Gavage, „Boluseffekt“).

Mutagenität / Genotoxizität wird zunächst in *in vitro* Versuchssystemen mit Bakterien und Säugetierzellen getestet. Nur bei positiven *in vitro* Tests werden auch *in vivo* Versuche durchgeführt, z.B. ‚*in vivo* micronucleus test‘. (Letzterer wiederum, kann gegebenenfalls auch durch den ‚*in vitro* micronucleus test‘ (siehe Appendix 2) ersetzt werden.)

Ein analoges schrittweises Vorgehen (*in vivo* Tests nur bei positiven *in vitro* Tests) wird bei Prüfung auf endokrine Aktivität angewandt (siehe: Kapitel 2.4.2).

2.4.1. Zusatzstoffe

Folgende erforderliche Tests sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Tabelle 4: Für Lebensmittelzusatzstoffe ggf. geforderte Sicherheitsprüfungen (siehe auch Appendix 1: Studientypen und entsprechende Richtlinien. Die erste Spalte der Tabelle bezeichnet die entsprechenden Studien im Appendix.)

8	2- / 4-Week toxicity studies in rats (dose-range finding)
9	Repeated dose 90-day oral toxicity study in rats
13	Chronic toxicity study in rats

⁴⁰ [FDA Redbook](#) (detaillierte Angaben zu Zusatzstoffen für Lebensmittel und Farbstoffen in Lebensmitteln)

⁴¹ <http://eur-ex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:050:0044:0059:en:PDF>

12	Carcinogenicity studies (2 year in rats or 1 year in Mice)
	Carcinogenicity study in transgenic animal models (6-Month) accepted as Alternative ⁴²
16	Mammalian erythrocyte micronucleus test in vivo (for restrictions see text above)
17	Two-generation reproduction toxicity study in rats

2.4.2. ‚Novel Foods‘

Es ist nicht möglich, eine Standardliste von Toxizitätstests zu erstellen, die in jedem Fall durchzuführen sind. ‚Novel Foods‘ sind sehr unterschiedlich in ihrer chemischen Zusammensetzung, oft handelt es sich nicht um reine Moleküle sondern um komplexe Mischungen (z.B. Extrakte oder ganze Nahrungsmittel, etwa eine „neue“ Frucht wie die Kiwi). Da es sich um Nahrungsbestandteile handelt, ist die Exposition des Konsumenten oft um Größenordnungen höher als bei anderen chemischen Substanzen, wie Pestizide, Medikamente oder Zusatzstoffe.

Die klassischen Toxizitätstests sind in solchen Situationen oft nicht anwendbar. Bei Novel Foods sind Toxizitätsstudien nie die einzige Grundlage zur Abklärung der Lebensmittelsicherheit. Genauso wichtig sind Kenntnisse über die chemische Zusammensetzung, chemische Vorgänge bei der Verarbeitung zum Endprodukt, Erfahrungen aus vergleichbarer bisheriger Verwendung („history of use“), erwartete Anwendung und Exposition⁴³.

Die Notwendigkeit und Eignung von Toxizitätsstudien müssen von Fall zu Fall abgeklärt werden. Deren Ziel muss sein, gezielt Antworten auf offene Fragen zu beschaffen, die nicht mit anderen Mitteln geklärt werden können. Grundsätzlich sind Studien mit oraler Applikation durchzuführen, die Darreichungsform sollte der menschlichen Exposition möglichst ähnlich sein. Verabreichung im Futter oder Trinkwasser kommt der Aufnahme mit der Nahrung näher als Verabreichung mittels Schlundsonde (Gavage; Boluseffekt). Toxizitätstest mit einer Nagetierspezies (im Allgemeinen: Ratte) sind genügend.

Die in Tabelle 5 aufgelisteten Tests kommen in Betracht.

Tabelle 5: Für ‚Novel Foods‘ ggf. geforderte Sicherheitsprüfungen (siehe auch Appendix 1: Studientypen und entsprechende Richtlinien. Die erste Spalte der Tabelle bezeichnet die entsprechenden Studien im Appendix.)

8	2- / 4-Week toxicity studies in rats (dose-range finding)
9	Repeated dose 90-day oral toxicity study in rats (depending on potential use as juvenile toxicity study ^{44, 45})
17	Mammalian erythrocyte micronucleus test in vivo (for restrictions see text above)
Spezielle Studien, abhängig von der Indikation	
1	Toxicokinetics in rats
	Immunotoxicity ⁵²

⁴² [EMA - SWP: Use of genetically modified animal models for carcinogenicity assessment](#)

⁴³ Howlett J., Edwards D.G., Cockburn A., Hepburn P. et al (2003) The safety assessment of Novel Foods and concepts to determine their safety in use. International Journal of Food Sciences and Nutrition 54 (supplement September 2003):1-32

⁴⁴ [Guideline on the Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals of Pharmaceuticals for Paediatric Indications](#): EMEA

⁴⁵ [Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products](#): FDA

18	Neurotoxicity study in rodents
30	Oestrogenic activity in vivo ⁴⁶
16	Two-generation reproduction toxicity study in rats
	Nutritional studies

2.5. Andere spezielle Anwendungs- bzw. Gefährdungsbereiche

- Umweltkontaminanten (umfasst den Bereich der Ökotoxikologie, d.h. die Abklärung potentieller Gefahren von Umweltkontaminanten, inklusive Strahlung)
- Veterinärarzneimittel zur Anwendung an Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen. Hier werden sowohl Verträglichkeitsprüfungen an der Zieltierart ebenso wie Untersuchungen zum Rückstandsverhalten gefordert.
- „Medical Devices“ [ISO-Richtlinien]
- Nanotoxikologie⁴⁷
- Nutzung von Biomarkern und neuen Technologien (z.B. ‚Imaging‘, ‚-omics‘)
- andere.

Die zugrundeliegende Entwicklungsstrategie und das experimentelle Design, die ggf. zutreffenden Richtlinien allfälliger Studien sind in Einzelheiten anzugeben, zu beschreiben und zu begründen. Die sicherheitsrelevanten Untersuchungen sind jedoch im generellen Rahmen der nationalen und internationalen Richtlinien durchzuführen (z.B. Arzneimittelverordnung, OECD, ICH).

3. Ersatz, Verminderung und Verfeinerung von Tierversuchen - „3R“

(„Replace, Reduce, Refine“ – „3R“: Vermeidung, Verringerung und Verfeinerung von Tierversuchen.)

Validierte und *regulatorisch anerkannte Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch* müssen statt des Tierversuches angewandt werden. Erfolgt dies nicht, ist dies der genehmigenden Behörde ausführlich und plausibel zu begründen. Im Appendix 2 sind entsprechende Ersatz- und Ergänzungsmethoden angegeben.

Nicht regulatorisch anerkannte Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch können in einer ersten Phase vor den präklinischen Tests als ‚Screening‘ Methode nützlich sein, um weitergehende Abklärungen bei ungeeigneten Substanzen frühzeitig zu stoppen, Wirkungsmechanismen zu erforschen oder um besonders vielversprechende Substanzen zur weiteren Abklärung auszulesen. Für diese Testmethoden gibt es noch keine standardisierten Richtlinien. Einige werden jedoch von Expertengremien empfohlen^{48, 49, 50}.

Im Sinne der *Verminderung und Verfeinerung von Tierversuchen* wird zunehmend empfohlen, spezifische toxische Endpunkte in die klassischen Standardstudien (subakut, subchronisch, chronisch) zu integrieren, wenn immer möglich und wissenschaftlich vertretbar wie z.B.:

⁴⁶ <http://www.oecd.org/dataoecd/38/15/37773938.pdf> - „Rat uterotropic test“

⁴⁷ [Regulatory Aspects of Nanomaterials: REACH](#)

⁴⁸ [EU-EFSA: In silico Methoden](#) (kommen völlig ohne biologisches Material aus)

⁴⁹ [US-FDA: Nutzung von ‚Toxicogenomics‘](#)

⁵⁰ http://www.oecd.org/document/62/0,2340,en_2649_34377_2348606_1_1_1_1,00.html und <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1932.htm>. Endokrine Aktivität *in vitro*

- *In vivo* Micronukleus Test in 4 Wochen Toxizitätsstudie⁵¹.
- Juvenile Toxizität in subakute oder subchronische Toxizitätsstudie.
- Chronische Toxizitätsstudie und Karzinogenitätsstudie kombiniert.
- Immunotoxische⁵², neurotoxische und reproduktionstoxische (z.B. Spermienanalyse) Parameter im Rahmen einer subchronische Studie.

4. Inhalt der Gesuche

Für jeden Studientyp und Anwendungsbereich ist ein separates Gesuch einzureichen.

Für Nager und Nichtnager sind separate Gesuche einzureichen.

Die einzelnen Gesuche müssen, neben den üblichen, folgende Angaben enthalten:

- Verwendungsbereich oder voraussichtlicher Verwendungsbereich (gemäss Kapitel 2 dieser Fachinformation) der Prüfsubstanzen, auch für ökotoxikologische Studien.
- Alle zur Anwendung kommenden Testrichtlinien, gegebenenfalls Registrierungsvorschriften sind anzugeben und ggf. die Standardprotokolle beizufügen.
- Anzahl der Dosen und Kontrollen, Tierart und -stamm (einschliesslich ggf. Angabe, ob transgene Tiere genutzt), Tierzahl pro Dosis und Gesamtzahl der einzusetzenden Tiere pro Studie.
- Versuchsablauf und vorgesehene Überwachung der Tiere. Wichtig ist dabei, dass klar hervorgeht, was mit den Tieren geschieht.
- Erwartete Schweregrade der Belastung sowie Abbruchkriterien.
- Arten der Applikation der Testsubstanzen und Prüfparameter (klinische Untersuchung, Art und Zahl der Blutentnahmen, Urin- und Kotproben etc.) am Tier.
- Substanzmenge: mg oder ml pro kg Körpergewicht, Applikationsort und –art.
- Blutentnahmen: ml/kg Körpergewicht, Entnahmeort und Entnahmehäufigkeit.
- Gesamtzahl der unter dem Gesuch zur Verwendung beantragten Tiere.
- Variationen bezüglich der Anzahl Tiere, zusätzlicher Gruppen etc., einschliesslich Angabe, unter welchen Bedingungen sie zum Einsatz kommen.
- Ausführliche Begründung der Notwendigkeit des Tierversuchs und plausible Angaben darüber, dass keine Alternativen zum Tierversuch vorhanden sind. Es muss eine ethische Güterabwägung stattfinden, die neben der Erklärung dem Nutzen des Versuchs für die Forschung / den Menschen auch die Leiden des Versuchstiers diskutiert.

5. Bewilligungsgrundsätze

Belastende Tierversuche sind unzulässig, wenn sie der Prüfung von Erzeugnissen (Endprodukten) / Gebrauchsgegenständen dienen und die angestrebte Erkenntnis durch Auswertung der Daten über deren Bestandteile gewonnen werden kann oder das Gefährdungspotential ausreichend bekannt ist⁵³.

Gesuche für die Prüfung von *kosmetischen Mitteln* (Endprodukte, Erzeugnisse) sind nur zu bewilligen, wenn das Bundesamt für Gesundheitswesen deren Notwendigkeit bestätigt.

⁵¹ <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129117.pdf> und http://www.jstage.jst.go.jp/article/jemsg/32/2/37/_pdf

⁵² [US-FDA: Redbook - Immunotoxicity Studies](#)

⁵³ [Tierschutzverordnung \(TSchV\) vom 23. April 2008](#): Art. 138 Abs. 1 b

[Zulässig sein können Versuche im Rahmen der Prüfung von möglichen allergisierenden Effekten der Endprodukte. Vor Erteilung einer allfälligen Bewilligung ist im Einzelfall eine Interessenabwägung vorzunehmen; dabei sollen dem Bedürfnis der Konsumenten und des Herstellers für das betreffende kosmetische Mittel die für die Versuchstiere zu erwartenden Beeinträchtigungen (Schmerz, Leiden, Schäden, Angst, erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens) gegenübergestellt werden.

Gesuchsteller sollen frühzeitig bei den zuständigen ausländischen Gesundheitsbehörden bzw. bei ihren Auftraggebern abklären, welche anderen Methoden ohne Verwendung von Tieren akzeptiert werden.]

Gesuche zur Prüfung von *Tabak und Tabakerzeugnissen* und *anderen Genussmitteln* sind nicht zu bewilligen. Das Gefährdungspotential dieser Genussmittel wird heute als ausreichend bekannt beurteilt oder kann ohne Verwendung von Tieren erforscht werden. Gesuche mit wissenschaftlichen Fragestellungen über chemisch definierte Bestandteile von Tabak und Tabakerzeugnissen können zulässig sein.

Tierversuche für die *Registrierung von Stoffen und Erzeugnissen in einem anderen Staat* können bewilligt werden, wenn die Registrierungsanforderungen internationalen Regelungen entsprechen⁵⁴.

Prüfung von Generika: Generika werden in bestimmten Fällen anders hergestellt / formuliert als die Referenzsubstanz und die Swissmedic fordert gegebenenfalls eine Nachprüfung.

Die *Ökotoxizität von Arzneimitteln* muss bei Einreichen zur Zulassung einer neuen aktiven Substanz abgeklärt werden. Dabei sind bei Überschreiten eines theoretisch zu berechnenden Wertes, experimentelle Studien an Organismen nach behördlicher Vorschrift erforderlich.

Gesuche für *Prüfungen an Fischen zur Überwachung von Abwassereinleitungen* aus Betrieben sind in der Regel abzulehnen. Ausnahmen können gerechtfertigt sein, wenn die Abwässer im Falle auftretender Toxizität an Fischen von der direkten Einleitung zurückgehalten werden können und der Gesuchsteller ausreichend begründen kann, dass chemisch-analytische Methoden oder andere Methoden ohne Verwendung von Tieren keine ausreichende Sicherheit erbringen.

Im Ausland wird seit einigen Jahren der sogenannte Fischeitest als Alternative zum akuten Fischtest in der Abwassertestung eingesetzt⁵⁵. Hierzu gibt es auch eine OECD ‚Draft Guideline‘, um den Fischeitest (jetzt ‚Fish Embryo Test‘ genannt) für die Chemikaliertestung einzusetzen⁵⁶.

Gesuche zur Prüfung der *Ursachenermittlung bei Fischsterben* sind nur zu bewilligen, wenn die Gesuchstellenden ausreichend begründen können, dass chemisch-analytische Methoden oder andere Methoden ohne Verwendung von Tieren keine ausreichenden Resultate erbringen und mit wenigen Tieren pro Test gearbeitet wird.

Gesuche zur Prüfung von *Abläufen aus kommunalen Kläranlagen* im Tierversuch werden nur bewilligt, wenn diese in wissenschaftlicher Hinsicht ausreichend begründet sind oder behördlich gefordert werden.

6. Berichterstattung über durchgeführte Prüfungen

Über die in einem Kalenderjahr eingesetzte Anzahl Tiere ist bis Ende Februar des folgenden Jahres Bericht zu erstatten (Formular C)⁵⁷.

⁵⁴ [Tierschutzverordnung \(TSchV\) vom 23. April 2008](#): Art. 138 Abs. 1 a

⁵⁵ Deutschland: DIN 38 415-6, ISO 15088 (2007)

⁵⁶ <http://www.oecd.org/dataoecd/39/59/36817070.pdf>

⁵⁷ [Tierschutzverordnung von 23. April 2008](#): Art. 145

Der Bericht muss mindestens folgende Angaben enthalten:

- Gesamtzahl der eingesetzten Tiere, aufgegliedert nach Tierarten und Schweregraden⁵⁸.
- Genaue Anzahl der geprüften Substanzen.
- Anzahl Tiere pro geprüfte Substanz, zusammengefasst nach Anzahl Substanzen, für welche gleich viele Tiere eingesetzt wurden; bei Abweichungen vom Standard zusätzlich die Anzahl Dosen und die Anzahl Tiere pro Gruppe. Abweichungen sind zu begründen.
- Für Bewilligungen, die mehrere Protokolle umfassen, zusätzlich Aufgliederung der Angaben für die verschiedenen Protokolle.

Bundesamt für Veterinärwesen

⁵⁸ [Informationen BVET: Einteilung von Tierversuchen nach Schweregraden, 800.116-1.04 und 800.116-1.05](#)

7. Appendix 1: Studientypen und entsprechende Richtlinien

	Guideline	OECD⁵⁹	OPPTS⁶⁰	EU⁶¹
1	Toxicokinetics	417		B36
2	Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method Acute Oral Toxicity – Up-and-Down Procedure	420 , 423 , 425	870.1100	B1bis B1 tris
3	Acute Dermal Toxicity	402	870.1200	B3
4	Acute Inhalation Toxicity	403	870.1300	B2
5	Acute Dermal Irritation/Corrosion	404	870.2400	B4
6	Acute Eye Irritation/Corrosion	405	870.2500	B5
7	Skin Sensitization	406	870.2600	B6
8	Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents	407	-	B7
9	Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodents	408	870.3100	B26
10	Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Non-Rodents	409	870.3150	B27
11	Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study	410	870.3200	B9
12	Carcinogenicity Studies	451	870.4200	B32
13	Chronic Toxicity Studies	452	870.4100	B30
14	Combined Chronic Toxicity/ Carcinogenicity Studies	453	870.4300	B33
15	Prenatal developmental Toxicity Study	414	870.3700	B31
16	Two-Generation Reproduction Toxicity	416	870.3800	B35
17	Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration	474 , 475	870.5385 , 870.5395	B11 B12
18	Neurotoxicity Study in Rodents	424	870.6200	-
19	Developmental Neurotoxicity Study	426	870.6300	-
20	Acute Avian Oral Toxicity	223	850.2100	(1)
21	Avian Dietary Toxicity	205	850.2200	205 (3)
22	Subchronic and Reproductive Toxicity to Birds	206	850.2300	206 (3)
23	Acute Toxicity to Fish	203	850.1075	(2)
24	Early-Life Stage Toxicity in Fish	210	850.1400	210 (3)
25	Life Cycle Test in Fish ⁶²		850.1500	
26	Bioconcentration: Flow-Through Fish Test	305	850.1730	305 (3)
27	Amphibian Metamorphosis (Frog)	231	890.1100	
28	Fish Short Term Reproduction	229	890.1350	
29	Hershberger Assay (Rat)	441	890.1400	
30	Uterotrophic Assay (Rat)	440	890.1600	

(1) SETAC — Procedures for assessing the environmental fate and ecotoxicity of pesticides

(2) 92/69/EEC, Method C

(3) OECD Guideline

⁵⁹ [Vollständige Liste der OECD Richtlinien](#)

⁶⁰ [OPPTS Harmonized Test Guidelines - Master List](#)

⁶¹ [Test Methods Pursuant to Regulation \(EC\) No 1907/2006; Part B: Methods for the Determination of Toxicity and Other Health Effects, Page 143 ff.](#)

⁶² [OECD: Detailed Review Paper on Fish Life-Cycle Tests](#)

8. Appendix 2: Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch

Im Sinne der Vermeidung, Verringerung und Verfeinerung von Tierversuchen („Replace, Reduce, Refine“ – „3R“) sind in den letzten Jahrzehnten zahlreiche alternative Methoden entwickelt, validiert und anerkannt worden (Stand Juni 2011)^{63, 64}.

Tierversuch	OECD	Ersatz- oder Ergänzungsmethode	OECD
Fish, Acute Toxicity Test	203	Short Guidance on the Threshold Approach for Acute Fish Toxicity and OECD Draft Guideline on the Fish Embryo Toxicity Test <i>(currently undergoing round robin testing and validation)</i>	126
Skin Absorption: In Vivo Method	427	Skin Absorption: In Vitro Method	428
Skin Sensitisation	406	Skin Sensitisation	429
Phototoxizität in vivo	-	In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test	432
Acute Dermal Irritation/Corrosion (since 2002 amended by Supplement on ‚weight-of-evidence analysis‘)	404	In Vitro Skin Irritation	439
		In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER)	430
		In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test	431
		In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion	435
Acute Eye Irritation/Corrosion	405	Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	437
		Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants	438
In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test (Micronucleus Test)	473	In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test	487
Two-Generation Reproduction Toxicity	415	Extended One-Generation Test <i>(currently in an advanced stage of evaluation; Release expected in 2011)</i>	

⁶³ [OECD Section 4: Health Effects](#)

⁶⁴ [European Centre for the Validation of Alternative Methods - ECVAM](#): European Commission – Joint Research Centre – Institute for Health and Consumer Protection

9. Appendix 3: Angaben zur Erstellung der Fachinformation

- Die vorliegende Fachinformation wurde zwischen April bis Juni 2011 erstellt.
- Die Arbeitsgruppe sich setzte wie folgt zusammen:

Organisationen / Anwendungsbereiche	Vertreten durch:
Bundesamt für Veterinärwesen	Dr. Ingrid Kohler
Koordination: Schweizerische Gesellschaft für Toxikologie	Prof. Dr. Friedlieb Pfannkuch
Genehmigungsinstanz für Gesuche	Dr. Ignaz Bloch (Kantonstierarzt BL)
Arzneimittelzulassungsbehörde	Dr. Beat Schmid (für Swissmedic)
Pharmazeutika (*)	Dr. Jacques-André Maring (CSL Behring)
	Dr. Rudolf Pfister (Novartis)
	Dr. Marianne Treher (Actelion)
Agrochemikalien / Industriechemikalien	Dr. Werner Kobel (für Syngenta)
	Dr. Helmut Schmid (Harlan Laboratories)
Lebensmittel(-zusatzstoffe)	Dr. Irène Perrin (Nestlé)
Ökotoxikologie	Prof. Dr. Kirstin Schirmer (EAWAG)
Alternativmethoden – „3R“	Dr. Stefanie Schindler (Animalfree Research Zürich)
Universitäre Forschung	Prof. Dr. Hanns Ulrich Zeilhofer (Uni / ETH Zürich)

(*) Spezielle Beiträge: Allgemeine Toxikologie Dr. Georg Schmitt (F. Hoffmann-La Roche)
 Biopharmazeutika Dr. Sven Kronenberg (F. Hoffmann-La Roche)
 Frühe Sicherheitsuntersuchungen Dr. Bernhard Schlaeppli

- Die Arbeitsgruppe empfiehlt, die in dieser Fachinformation angegebenen Referenzen jährlich durch eine Fachperson kontrollieren / aktualisieren zu lassen.