

## Toxikologische Prüfungen von Arzneimitteln an juvenilen Tieren

Klaus Olejniczak  
Non-clinical Regulatory Consultant, Berlin

### Einleitung

Bis zum Jahre 2008 erfolgte die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern häufig im „Off-Label-Use“, wobei die Ergebnisse klinischer Prüfungen an Erwachsenen einfach auf Kinder übertragen werden. Kinder sind aber keine kleinen Erwachsenen! Seit Juli 2008 ist europaweit für jedes neu zuzulassende Arzneimittel mit dem Zulassungsantrag ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorzulegen, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung an Kindern beschrieben wird.<sup>1</sup>

### Notwendigkeit von Studien an juvenilen Tieren

Das oben beschriebene Prüfkonzept wirft auch die Frage auf: „Müssen juvenile Tierstudien zusätzlich zu den klassischen toxikologischen Prüfungen durchgeführt werden?“ Die Antwort auf diese Fragestellung bedarf einer vielfältigen Betrachtung.<sup>2,3</sup> Generell sollten die üblichen toxikologischen Untersuchungen auf Genotoxizität, reproduktionstoxikologische Effekte und toxikologische Studien nach wiederholter Verabreichung vorliegen, bevor klinische Studien an Kindern durchgeführt werden. Folgende Punkte sind essentiell sowohl für die Durchführung der juvenilen toxikologischen Studien als auch für die Betrachtung der Notwendigkeit.

1) Toxikologische Studien an juvenilen Tieren sind machbar, aber nicht trivial. Generell soll der in der Klinik vorgegebene Verabreichungsweg auch in den juvenilen toxikologischen Studien zur Anwendung kommen. Die Wahl der Spezies, Alter der Tiere, Verabreichungsweg z.B. Inhalation und Volumina (z.B. größere Volumina bei parenteraler Ernährung) des zu verabreichenden Arzneimittels können limitierende Faktoren sein und bedürfen eines nicht routinemäßigen Designs.

2) Die Übertragbarkeit von klinischen Studien an Erwachsenen kann maßgebend sein, inwieweit juvenile Tierstudien notwendig sind. Es ist eher unwahrscheinlich, dass für die Anwendung des potentiellen Arzneimittels bei Jugendlichen (11-17 Jahre), zusätzlich Studien an juvenilen Tieren benötigt werden, da die Studien von Erwachsenen auf Jugendliche übertragbar sind. Ergebnisse aus juvenilen Tierstudien können andererseits hilfreiche Interpretationen liefern, wenn Neugeborene oder „Frühchen“ Arzneimittel benötigen, da die Übertragbarkeit der klinischen Studienergebnisse vom Erwachsenen auf diese Population fraglich ist.

Das modifizierte Design einer peri-/postnatalen Tierstudie spiegelt die frühe kindliche Entwicklung sehr gut wieder. Liegen Erkrankungen vor, die nur

bei Kindern auftreten und nicht bei Erwachsenen so besteht eine hohe Forderung nach Ergebnissen aus juvenilen Tierstudien. Des Weiteren können potentielle Wirkungen des Arzneimittels auf die Entwicklung und das Wachstum des kindlichen Organismus die Notwendigkeit von Studien an juvenilen Tieren erfordern. Das Design der Studie ist so zu wählen, dass die Dauer der Behandlung bis zum erwachsenen Alter der Tiere reicht. Ergebnisse aus anderen toxikologischen Studien können auf Effekte hinweisen die den jugendlichen Organismus beeinträchtigen und die daher eine erweiterte Prüfung an juvenilen Tieren notwendig erscheinen lassen.

### Die Wahl der Spezies

Üblicherweise werden Studien nach wiederholter Verabreichung in der Arzneimittelentwicklung an zwei Spezies durchgeführt. Zeigt das Prüfkonzept des potentiellen Arzneimittels auf, dass Studien an juvenilen Tieren notwendig sind, wirft es weitere Fragen auf: „Sollen juvenile toxikologische Studien an einer – oder zwei Spezies (Nager und Nichtnager) durchgeführt werden?“ Die Antwort auf diese Frage wird wissenschaftlich und aus regulatorischer Sicht überaus kontrovers diskutiert, eine klare, eindeutige Antwort auf die Frage kann nicht gegeben werden und in vielen Fällen wird von Fall zu Fall entschieden. Zwei Spezies sind eher gefordert, falls ein neuer, bisher unbekannter pharmakologischer Mechanismus vorliegt oder klinische Erfahrungen beim Erwachsenen fehlen. Aus pragmatischen Gründen und angesichts einer umfangreichen historischen Kontrolle werden vorzugsweise Ratten und Beagle Hunde eingesetzt.

### Fazit

Ergebnisse von toxikologischen Studien an juvenilen Tieren können die Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder hilfreich unterstützen. Die Notwendigkeit der Studien sollte sorgfältig geprüft werden hinsichtlich klinischer und präklinischer Erfahrung mit dem potentiellen Arzneimittel. Machbarkeit und Design solcher Studien bedürfen einer sorgfältigen Planung.

### Referenzen

1) VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 Amtsblatt der Europäischen Union L 378/1

2) EMEA/CHMP/SWP/169215/2005 Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animal of pharmaceuticals for paediatric indication 2008

3) Soellner, L., Olejniczak, K. The need for juvenile animal studies – A critical review. Regul Toxicol Pharmacol 2013; 65: 87–99