

Toxikologische Anforderungen

Autor(en): **Zbinden, G.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **29 (1973)**

PDF erstellt am: **04.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307936>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Toxikologische Anforderungen

G. ZBINDEN

I. Grundsätzliches

Jedes Medikament muss vor seiner ersten Verwendung am Menschen in Tierexperimenten auf Verträglichkeit untersucht werden. Vor der Ausweitung der klinischen Prüfung und besonders vor der kommerziellen Einführung sind zusätzliche toxikologische Untersuchungen notwendig.

Obwohl man über Art und Umfang des Testverfahrens verschiedener Meinung sein könnte, haben die Toxikologen und Gesundheitsbehörden ein bestimmtes Schema einmütig akzeptiert. Es stellt eine eigenartige Sammlung von genauen und umfangreichen Messdaten dar und bleibt trotzdem auf viele Fragen, besonders der klinischen Pharmakologen, die Antwort schuldig. Dem Kritiker hält man entgegen, dass die Vorschriften lediglich wohlgemeinte Empfehlungen darstellen, die keineswegs wortwörtlich zu befolgen seien. Diese Ausflucht entspricht nicht den Tatsachen, bestehen doch schon jetzt verschiedene verbindliche Vorschriften, die genau regeln, wie und wann bestimmte toxikologische Versuche durchgeführt werden müssen. Dazu kommt, dass die Toxikologen – nicht ohne Grund – befürchten, dass jede Abweichung vom üblichen Prüfungsschema bei gewissen Gesundheitsbehörden auf Ablehnung stossen könnte. Um Zeitverluste zu vermeiden, wird deshalb die Prüfung häufig nach den umfangreichsten Empfehlungen durchgeführt. Damit verschafft man sich auch die Gewissheit, dass das neue Mittel die Anforderungen eines jeden Landes erfüllt.

Empfehlungen, Guidelines und Standardverfahren haben auch ihre Vorteile. Durch sie erhält der Arzt die Gewissheit, dass jedes neue Mittel einer umfassenden, wenn auch nicht perfekten, toxikologischen Prüfung unterzogen wurde. Sie ermöglichen den Vergleich mit klinisch erprobten Medikamenten, und dem Toxikologen dienen sie als willkommenes Alibi, sollten sich einmal unerwartete und unerkannte Nebenwirkungen einstellen. Schliesslich erleichtert die Standardisierung toxikologischer Untersuchungsmethoden die Verwendung automatisierter Laboratoriumstechniken und den Einsatz eines fachlich wenig geschulten Personals.

II. Methodik der toxikologischen Arzneimittelprüfung

Als die Pioniere der Toxikologie sich entschlossen, die Verträglichkeit neuer Medikamente nicht mehr im heroischen Selbstversuch, sondern an Tieren zu erproben, standen ihnen zwei grundsätzlich verschiedene Möglichkeiten offen. Die eine war die pharmakologische Methode, welche für jeden toxischen Effekt einen speziell entwickelten Modellversuch verlangte. Bei der Vielzahl der schädlichen Arzneimittelwirkungen erschien dieser Weg jedoch zu aufwendig. Man entschloss sich deshalb für ein scheinbar zweckmässigeres Vorgehen, das man als die medizinische Methode bezeichnen könnte. Es handelt sich um ein Omnibusverfahren, das versucht, die klinische Verwendung des Medikaments im Tierversuch nachzuahmen und das sich auch auf die in der Klinik gebräuchlichen Beobachtungen und Laboratoriumsmethoden verlässt. Um möglichst viele Nebenwirkungen zu erfassen, weicht das Testverfahren in vier wesentlichen Punkten vom klinischen Vorbild ab: 1. Medikamente werden absichtlich überdosiert. 2. Die Behandlungsdauer wird stark ausgedehnt. 3. Die Verabreichungsart kann von der zur Therapie verwendeten abweichen, damit möglichst hohe Blut- und Gewebsspiegel erreicht werden. 4. Die Behandelten werden am Schluss der Untersuchung zum Zweck der Autopsie und histopathologischen Verarbeitung getötet.

Die eigentliche Methodik der toxikologischen Arzneimittelprüfung ist in mehreren ausführlichen (BARNES und DENZ, 1954; LEHMAN u. Mitarb., 1955; ZBINDEN, 1963) und kurzgefassten (GOLDENTHAL, 1968; WHO, 1966; HEBOLD, 1972) Arbeiten zugänglich, so dass sich eine erneute Darstellung an dieser Stelle erübrigt.

III. Zeitpunkt und Umfang der toxikologischen Prüfung eines Arzneimittels

Was sollte man von einem neuen Medikament wissen, bevor es zum ersten Mal einem Menschen verabreicht wird? Wie umfangreich müssen toxikologische Untersuchungen sein, um klinisch-pharmakologische Versuche oder ausgedehnte klinische Prüfungen zu verantworten? Wieviel ist notwendig, um eine kommerzielle Einführung zu gestatten? Die Antwort auf diese Fragen ist von Medikament zu Medikament verschieden, da die toxikologischen Anforderungen von der Art des Präparates, seiner Wirkungsweise und seinen pharmakologischen und chemischen Eigenschaften bestimmt werden. Das bedeutet: Was man wissen sollte, ist nicht für alle Medikamente gleich und dazu oft nicht leicht zu beschaffen. Was man jedoch auf Papier geschrieben zum Amte tragen muss, kann in wenigen Worten erläutert werden, denn dafür bestehen mancherlei Richtlinien, die von Expertenkommissionen aufgestellt wurden und an die sich Gesundheitsbehörden und Kontrollbehörden strikte halten.

Diese Richtlinien haben dazu beigetragen, dass toxikologische Untersuchungen heute in allen Ländern gleichartig durchgeführt werden. Es be-

stehen einige bedeutsame Unterschiede vor allem in bezug auf die Dauer der Versuche. HEBOLD (1972) hat eine umfassende Bestandesaufnahme durchgeführt, in der sich diese weitgehende Vereinheitlichung der Methodik und die Unterschiede in den Anforderungen klar zu erkennen geben. Seine zusammenfassende Darstellung über die subakuten und chronischen Toxizitätsversuche ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Bei der Betrachtung dieser Tabelle fällt auf, dass das Ausmass der toxikologischen Information, das von Regierungsstellen und Experten als notwendig erachtet wird, ausschliesslich von der Dauer der zu erwartenden therapeutischen Anwendung des Medikamentes abhängig sein soll. Vom wissenschaftlichen Standpunkt aus ist eine solche Schematisierung wenig sinnvoll. Sie ersetzt zielgerichtete toxikologische Forschung, klinisch-pharmakologische Erfahrung und wissenschaftliches Verantwortungsbewusstsein durch einen starren Formalismus. Solche Vorschriften führen in manchen Fällen zu unnötiger Verschwendung von Zeit und Geld, während sie andererseits einer gefährlichen Missachtung wichtiger toxikologischer Eigenschaften Vorschub leisten.

Es wäre bestimmt vernünftiger, zur Festsetzung der toxikologischen Anforderungen neben der mutmasslichen Dauer der therapeutischen Anwendung auch andere Gesichtspunkte zu beachten. Dazu gehört als wichtigster Faktor das «toxikologische Potential». Darunter sind alle chemischen, physikalischen, pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften zu verstehen, die bei der Wirkung des Medikaments eine Rolle spielen. Ebenfalls zu berücksichtigen sind die Umstände, unter denen die neue Verbindung bei Menschen voraussichtlich angewendet wird. Ob das Mittel bei Säuglingen oder Greisen, während einer Narkose oder eines Herzkatheterismus, bei Leber- und Nierengeschädigten oder gesunden Sportlern verwendet werden soll, muss auf den Umfang und die Zeitwahl der präklinischen toxikologischen Untersuchung einen wesentlichen Einfluss ausüben.

Die Ausarbeitung eines umfassenden toxikologischen Programms wird damit zum wichtigsten Schritt in der präklinischen Vorbereitung eines neuen Medikaments. Alle mit dem Medikament gewonnenen Daten, die Kenntnisse über die Wirkungen chemisch und pharmakologisch verwandter Substanzen und die Ergebnisse bereits durchgeführter toxikologischer Experimente müssen zusammengefasst werden. Nur so können Untersuchungen geplant werden, welche die beste Aussicht haben, die wichtigsten schädigenden Wirkungen zu erkennen. Mit dieser Schlussfolgerung sind wir zu der bereits erwähnten ersten Möglichkeit der toxikologischen Arzneimittelprüfung zurückgekehrt. Es ist die pharmakologisch orientierte, zielgerichtete Methode, welche die Pioniere der Toxikologie seinerzeit zugunsten der medizinisch-klinischen zurückgestellt haben. Dass sie dies nicht leichtfertig getan haben, bezeugt das folgende Zitat von BARNES und DENZ aus dem Jahre 1954: «A chronic toxicity test is always a makeshift affair to be replaced as soon as possible by a more permanent structure of knowledge built on the foundations of physiology, biochemistry and other fundamental sciences.»

Tabelle 1
Zusammenstellung der Dauer von Toxizitätsstudien an Tieren in verschiedenen Ländern¹

Dauer bei Verabreichung am Menschen	Dauer bei Verabreichung am Tier								
	USA	GB	BRD	Schweden	Schweiz	UdSSR	EWG	WHO	ESSDT ²
einmalige Dosis		21 Tage	2-4 Wo.	2-4 Wo.	nicht we- niger als 14 Tage		2-4 Wo.	weniger als 3 Mte.	1-3 Wo.
mehrere Tage bis 1 Woche	2 Wo.	39 Tage		3 Mte.		10 Tage			1 Mt.
bis zu 2 Wochen	2 Wo. bis 3 Mte.				nicht mehr als 3 Mte.	30 Tage			3 Mte.
bis zu 1 Monat		90 Tage				2-6 Mte.		3-6 Mte.	
mehr als 1 Monat		180 Tage	3-6 Mte.				3-6 Mte.		
bis zu 3 Monaten	4 Wo. bis 6 Mte.								
6 Monate bis unbeschränkt	3-12 Mte. (Hunde) 3-18 Mte. (Ratten)								

¹ Aus G. HEBOLD, 1972; mit freundlicher Genehmigung des Verfassers.

² European Society for the Study of Drug Toxicity.

IV. Der unbeschränkte chronische Toxizitätsversuch

Trotz grosser Anstrengungen zahlreicher Wissenschaftler konnte der vor fast 20 Jahren ausgesprochene Wunsch, die toxikologischen Routineuntersuchungen durch wissenschaftlich fundierte Methoden zu ersetzen, nur in bescheidenem Masse erfüllt werden. Wir müssen uns deshalb weiterhin mit ihren Problemen auseinandersetzen. An dieser Stelle soll nur die umstrittene Frage nach der notwendigen Dauer chronischer Toxizitätsversuche angeschnitten werden. HEBOLDS Zusammenfassung (1972; Tab. 1) zeigt, wie sehr sich die Auffassung verschiedener Expertengremien und Gesundheitsbehörden unterscheiden. Wissenschaftliche Argumente lassen sich für die arbiträr gewählten Versuchszeiten kaum ins Feld führen. Jede am Tier erzeugte schädliche Wirkung ist ja von der Dosis, der Dauer der Behandlung, der Applikationsart und -häufigkeit, der Tierspezies und anderen Faktoren abhängig. Unter den gewählten experimentellen Bedingungen folgt jede toxische Wirkung der ihr eigenen Gesetzmässigkeit, wobei das Maximum der Schädigung bereits nach der ersten Verabreichung oder aber erst nach monate- oder jahrelanger täglicher Behandlung erreicht werden kann. Zudem können sich selbst schwerste Schädigungen im chronischen Tierversuch trotz fortgesetzter Behandlung teilweise oder ganz zurückbilden. Schliesslich sei noch erwähnt, dass bei sehr langer Versuchsdauer degenerative und entzündliche Spontanerkrankungen gehäuft auftreten und die arzneimittelbedingten Veränderungen teilweise überdecken.

Um die Nachteile einer arbiträr festgelegten Versuchsdauer chronischer Verträglichkeitsversuche zu vermeiden, soll auf die Möglichkeit einer unbegrenzten chronischen Toxizitätsprüfung (Discretionary Toxicity Studies, ZBINDEN 1973) hingewiesen werden.

Bei diesem Verfahren werden Gruppen von Versuchstieren in logarithmischen Zeitabständen (z. B. nach 2, 4, 8, 16 usw. Tagen) hämatologisch und klinisch-chemisch untersucht, getötet und sofort der histopathologischen Untersuchung unterworfen. Die kontinuierlich eintreffenden toxikologischen Ergebnisse werden laufend ausgewertet, so dass das Experiment wenn nötig jederzeit modifiziert oder durch Spezialuntersuchungen erweitert werden kann. Der Entscheid, die erste Phase der klinischen Prüfung zu beginnen, kann oft schon nach kurzer Zeit gefasst werden. Und nach Abschluss dieser Phase ist bereits wieder so viel toxikologische Information eingetroffen, dass die klinische Prüfung weiter ausgedehnt werden kann. Umgekehrt besteht auch die Möglichkeit, das Tierexperiment zur Abklärung besonderer, während der frühen klinischen Prüfung am Menschen beobachteter Befunde zu modifizieren oder zu ergänzen. Schwere Schädigungen können zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfasst werden, so dass die klinische Prüfung rechtzeitig unterbrochen oder gar das ganze Projekt beendet werden kann.

V. Das Problem der teratogenen, karzinogenen und mutagenen Wirkungen

Die ersten klinischen Untersuchungen eines neuen Medikaments sind nicht mit wesentlichen akuten Risiken verbunden, sofern sie in spezialisierten Spitalabteilungen und mit ausgebildetem Personal durchgeführt werden. Aber selbst unter den günstigsten Bedingungen ist es unmöglich, gewisse Formen toxischer Arzneimittelwirkungen rechtzeitig zu erkennen. Dazu gehören teratogene, karzinogene und mutagene Wirkungen. Es müssen deshalb Vorkehrungen getroffen werden, um diese Gefahren auf ein Mindestmass zu reduzieren.

Um teratogene Schädigungen zu vermeiden, werden schwangere Frauen grundsätzlich von der ersten klinischen Prüfung ausgeschlossen. Die Verantwortung, dass diese Vorsichtsmassregel eingehalten wird, dass die weiblichen Probanden entsprechend orientiert und eventuell durch regelmässige Laboratoriumsuntersuchungen überwacht werden, trägt der klinische Pharmakologe. In späteren Phasen der klinischen Prüfung ist ein so enger Kontakt mit den Patienten oft nicht mehr möglich. Zu diesem Zeitpunkt sollten denn auch die Ergebnisse der teratologischen Tierversuche vorliegen. Zwar gibt auch ein negativer Tierversuch noch keine absolute Sicherheit, dass das Medikament bei Menschen unter keinen Umständen teratogene Wirkungen haben könnte. Trotzdem darf in solchen Fällen, wenn eine therapeutische Indikation vorliegt, die Verwendung bei der Schwangeren verantwortet werden. Eine sorgfältige Protokollierung solcher Behandlungen mit Nachkontrolle des Neugeborenen ist jedoch unerlässlich.

Ein viel schwierigeres Problem stellen die karzinogenen und mutagenen Gefahren dar. Mit Ausnahme einiger weniger Stoffklassen besitzen wir keine Möglichkeit, diese Wirkungen im Tierversuch mit Sicherheit zu erkennen. Es ist ja auch kaum möglich, sich über die Grösse des Gefahrenmoments realistische Vorstellungen zu machen. Starke Karzinogene und Mutagene verraten sich häufig durch ihre chemischen und pharmakologischen Eigenschaften. Sofern es sich bei diesen Substanzen um Arzneimittel handelt, kommen sie fast ausschliesslich zur Behandlung bösartiger Tumoren in Frage. Es besteht keine zwingende Notwendigkeit, solche Mittel vor der ersten klinischen Prüfung auf karzinogene und mutagene Wirkung zu testen, sofern ihr therapeutisches Potential so bedeutend ist, dass sie auch bei positivem Ausfall der Versuche klinisch untersucht würden. Nur wenn ihr therapeutischer Wert erwiesen ist, lohnt es sich, sie auch den entsprechenden Tests am Tier zu unterwerfen. Eine Ausdehnung der klinischen Prüfung auf nicht-maligne Erkrankungen darf jedoch erst nach Abschluss ausgedehnter Tierexperimente ins Auge gefasst werden.

Die Situation wird noch unübersichtlicher, wenn es sich um schwache Karzinogene und Mutagene handelt. Man kann als solche jede Substanz bezeichnen, bei der eine karzinogene oder mutagene Wirkung beim Menschen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen wurde. In den gebräuchlichen Tierversuchen würden solche Verbindungen entweder keine positive Wirkung er-

reichen (weil das Testsystem nicht genügend empfindlich ist) oder würden nur bei exzessiver Überdosierung und unter unphysiologischen Versuchsbedingungen positive Ergebnisse zeigen. Mit dieser überspitzten Definition soll angedeutet werden, dass sehr viele Substanzen unserer Umwelt einschliesslich Arzneimittel schwache Karzinogene oder Mutagene sein könnten. Somit ist die Frage nach der Zulässigkeit eines neuen Medikaments für die klinische Prüfung nur ein kleines Detail in einem viel grösseren Problemkreis.

Für die Zukunft der Arzneimittelforschung ist dieses kleine Detail jedoch von grosser Bedeutung. Die modernen Testmethoden zur Erfassung karzinogener und mutagener Wirkungen sind meist sehr aufwendig und brauchen viel Zeit. Ausserdem ist ihre Aussagekraft noch keineswegs erwiesen. Würde man eine vollständige Durchführung solcher Testprogramme für jedes Medikament vor seiner ersten klinischen Erprobung am Menschen verlangen, dann würde die Entwicklung wichtiger Heilmittel sehr stark verzögert. Auch besteht die Gefahr, dass ein wertvolles Medikament aufgrund eines positiven Befundes in einem Tierversuch vielleicht zu Unrecht von der klinischen Prüfung ausgeschlossen wird. Diese Probleme wurden kürzlich bei der Diskussion um die vermutete karzinogene Wirkung oraler Kontrazeptiva offenbar. Nachdem die amerikanische «Food and Drug Administration» auf Brustdrüsenveränderungen durch Progestagene beim Hund aufmerksam geworden war, wurden sogleich mehrere dieser Präparate von der klinischen Prüfung und der medizinischen Praxis zurückgezogen. Für neue Kontrazeptiva wurden sehr ausgedehnte Toxizitätsversuche verlangt, die eine rationelle Entwicklung solcher Mittel sehr erschweren. Wenn es zutrifft, dass die Überbevölkerung tatsächlich für die Menschheit die grösste Gefahr darstellt, dann ist es nicht verständlich, wie dieser recht unbedeutende Befund in einer einzigen Tierspezies die Behörde zu solch drastischen Massnahmen veranlassen konnte.

Durch das Beispiel der oralen Kontrazeptiva wurde der Konflikt zwischen dem verständlichen Begehren, die Bevölkerung gegen jede Gefahr zu schützen, und der Notwendigkeit, neue Arzneimittel zu entwickeln, ins öffentliche Rampenlicht gerückt. Leider sind die wissenschaftlichen Kenntnisse oft nicht genügend, um in solchen Fragen befriedigende Entscheide zu fällen. Man kann lediglich gewisse Verhaltensregeln herausarbeiten, durch die die Gefahren für die Patienten auf ein annehmbares Minimum herabgesetzt werden, ohne dass die Entwicklung neuer wichtiger Arzneimittel gelähmt wird. Dazu gehören folgende Forderungen:

1. Neue Arzneimittel sollen vor der klinischen Prüfung von Fachleuten sorgfältig begutachtet werden. Finden sich irgendwelche Anhaltspunkte chemischer oder pharmakologischer Art, die auf eine karzinogene oder mutagene Wirkung deuten, dann sollen – z. B. nach den Richtlinien der WHO-Kommissionen (1969, 1971) – auch Tierversuche durchgeführt werden. In vielen Fällen sind jedoch eigentliche Testverfahren vor der ersten klinischen Prüfung nicht erforderlich.

2. Erste klinische Untersuchungen sollen an einer möglichst kleinen Zahl von Patienten durchgeführt werden. Sie sollen nur so lange ausgedehnt werden, bis die therapeutische Wirksamkeit mit genügender Sicherheit abgeschätzt werden kann.

3. Falls sich das Medikament als wirksam erweist, so dass es zur kommerziellen Einführung vorgesehen werden kann, sollten alle notwendigen Tierversuche in die Wege geleitet werden und bei der Einführung abgeschlossen sein.

4. Tierexperimentelle Kurztests sollten entwickelt und, wenn vorhanden, auch regelmässig durchgeführt werden.

5. Absolut keine Risiken sollen mit neuen Medikamenten eingegangen werden, für welche keine medizinische Notwendigkeit besteht oder deren pharmakologisches Profil nicht wenigstens gewisse Hinweise bietet, dass das Präparat einen therapeutischen Fortschritt bringen könnte.

Zusammenfassung

Die toxikologische Prüfung von Arzneimitteln muss versuchen, die Gefahren für Probanden und Patienten möglichst frühzeitig und gründlich zu erfassen, ohne dabei die Entwicklung notwendiger Therapeutika ungebührlich zu behindern. Für praktische Bedürfnisse stehen erprobte Routineverfahren zur Verfügung. Sie werden von den Gesundheitsbehörden als unerlässliche Vorbedingungen für die Zulassung neuer Medikamente betrachtet. Die Routineverfahren haben aber den Nachteil, dass sie viele falsch positive Resultate liefern, ohne dabei eine genügende Sicherheit gegen falsch negative Ergebnisse zu gewährleisten. Die toxikologischen Verfahren müssen deshalb durch neue Untersuchungsmethoden ergänzt und teilweise ersetzt werden. Ihr Einbau in verbindliche Reglemente oder gar Gesetze muss deshalb vermieden werden. Die toxikologischen Anforderungen an ein neues Präparat können nicht für alle Medikamente gleich sein. Sie müssen sich nach den chemischen und biologischen Eigenschaften richten. Diejenigen, welche die Aufgabe haben, toxikologische Vorbedingungen für die klinische Prüfung und kommerzielle Freigabe neuer Arzneimittel zu regeln und zu überwachen, sollen sich vom Traum absoluter Gefahrlosigkeit klinischer Arzneimittelprüfungen befreien und sollen besser Richtlinien aufstellen, die das Risiko für den Patienten auf ein zumutbares Minimum beschränken.

Résumé

Le contrôle toxicologique de médicaments doit pouvoir mettre en évidence aussi tôt et aussi complètement que possible les dangers qu'il pourrait présenter pour ceux qui l'essaient et pour les patients, sans toutefois freiner de manière exagérée le développement des drogues nécessaires. Dans la pratique courante, on dispose d'examen de routine qui ont fait leur preuve, et les autorités sanitaires les considèrent comme une mesure essentielle avant

la mise en circulation de nouveaux médicaments. Ces examens de routine ont cependant le désavantage qu'ils puissent donner des résultats faussement positifs, sans offrir de garantie suffisante contre des résultats faussement négatifs. Les examens toxicologiques devraient pour cela être complétés, ou même remplacés, par de nouvelles méthodes d'examen. Il faudrait toutefois éviter que celles-ci soient fixées de manière immuable dans des règlements ou même des lois. Les exigences du point de vue toxicologique d'un nouveau produit ne peuvent en effet pas être les mêmes pour tous les médicaments, il faut qu'elles s'adaptent à leurs propriétés chimiques et biologiques. Et les personnes qui ont la responsabilité d'établir les conditions toxicologiques préliminaires pour l'examen clinique et la commercialisation de nouveaux médicaments devraient se libérer de l'illusion de pouvoir éviter tout danger quelconque lors d'examens cliniques de médicaments, et devraient se contenter d'établir des normes qui permettent de réduire à un minimum acceptable le risque pour le patient.

Riassunto

L'esame tossicologico di una sostanza medicinale deve cercare di mettere in evidenza precocemente ed in modo completo i pericoli che questa potrebbe comportare per i soggetti sui quali si sperimenta e per i pazienti ai quali verrà poi prescritta, senza tuttavia avere lo svantaggio di impedire lo sviluppo di farmaci terapeuticamente necessari. Per gli scopi pratici esistono schemi di esame già verificati, che vengono considerati dalle autorità sanitarie come condizioni indispensabili alla accettazione di nuovi farmaci. Gli esami di routine hanno tuttavia lo svantaggio di fornire molti risultati falsamente positivi, senza tuttavia dare abbastanza sicurezza quanto all'esclusione di risultati falsamente negativi. È perciò necessario completare e sostituire le prove tossicologiche abituali con nuovi metodi di esame: bisognerà dunque evitare di trasformarle in regolamenti obbligatori o addirittura in leggi. Le caratteristiche tossicologiche richieste ad un nuovo preparato non sono uguali per tutti i medicinali: esse dipenderanno dalle proprietà chimiche e biologiche di ognuno di essi. Coloro che sono responsabili di regolare e controllare le condizioni tossicologiche da riempire prima di procedere all'esame clinico ed alla introduzione nel commercio di nuove sostanze medicinali, devono rinunciare al sogno della mancanza assoluta di pericolo degli esami clinici e pensare piuttosto a fornire indicazioni precise, tendenti a ridurre al minimo possibile i rischi ai quali si espongono poi i pazienti.

Summary

Toxicological testing of medicaments must attempt to discover in time any possible dangers for patients without unduly hindering the development of necessary therapeutic substances. For practical purposes there are well-tried routine procedures available. These are regarded by the health authori-

ties as essential preconditions for the allowance of new medicaments. Routine procedures have, however, the disadvantage that they provide numerous false positive results without giving sufficient security against false negative results. Toxicological procedures must therefore be supplemented and partly replaced by new methods of examination. Thus it must be avoided that they should be incorporated in rigid rules or even laws. Toxicological requirements for a new preparation cannot be the same for all medicaments. They must be oriented to the particular chemical and biological characteristics involved. Those experts who have the task of determining and controlling the toxicological conditions for clinical testing and commercial allowance for new medicaments must free themselves from the dream of the absolute freedom from danger of clinical drug testing, and should find better criteria which reduce to a minimum the risk for the patient.

BARNES J. M. und DENZ F. A.: Experimental methods used in determining chronic toxicity. *Pharm. Rev.* 6, 191-242 (1954).

GOLDENTHAL E. I.: Current views on safety evaluation of drugs. *FDA Papers* 2, 1-8 (1968).

HEBOLD G.: Guidelines for the testing of drugs in various countries. Proceedings of the VIIIth World Congress of Anatomic and Clinical Pathology, Munich, September 12-16, 1972. *Excerpta Medica*, Amsterdam (im Druck).

LEEMAN A. J., PATTERSON W. I., DAVIDOW B., HAGAN E. C., WOODARD G., LAUG E. P., FRAWLEY J. P., FITZHUGH O. G., BOURKE A. R., DRAIZE J. H., NELSON A. A. und VOS B. J.: Procedures for the appraisal of the toxicity of chemicals in foods, drugs and cosmetics. *Food Drug Cosmet. Law J.* 10, 679-748 (1955).

WHO: Principles for pre-clinical testing of drug safety. *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.* No. 341, 1966.

WHO: Principles for the testing and evaluation of drugs for carcinogenicity. *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.* No. 426, 1969.

WHO: Evaluation and testing of drugs for mutagenicity: principles and problems. *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.* No. 482, 1971.

ZBINDEN G.: Experimental and clinical aspects of drug toxicity. *Advanc. Pharmacol.* 2, 1-112 (1963).

ZBINDEN G.: *Progress in Toxicology. Special Topics.* Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, 1973.

Adresse des Autors: Prof. Dr. G. Zbinden, Institut für Pathologische Anatomie, Schmelzbergstrasse 12, CH-8008 Zürich.