

19.10.89

G - U

Allgemeine Verwaltungsvorschrift

des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Allgemeine Verwaltungsvorschriften zur Anwendung der
Arzneimittelprüfrichtlinien

A. Zielsetzung

Festlegung von Maßstäben für die Anforderungen an die analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung und an Rückstandsprüfungen bei der Zulassung von Arzneimitteln für den Menschen.

B. Lösung

Verwaltungsanweisung an die für die Zulassung von Arzneimitteln zuständige Bundesoberbehörde.

C. Alternativen

Keine

D. Kosten

Da es sich nur um eine Festschreibung verwaltungsinternen Vorgehens handelt, entstehen keine zusätzlichen Kosten.

Folglich sind auch keine preislichen Auswirkungen zu erwarten.

19.10.89

G - U

Allgemeine Verwaltungsvorschrift

des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Allgemeine Verwaltungsvorschriften zur Anwendung der
Arzneimittelprüfrichtlinien

Der Chef
des Bundeskanzleramtes

Bonn, den 19. Oktober 1989

121 (312) - 231 03 - Ar 114/89

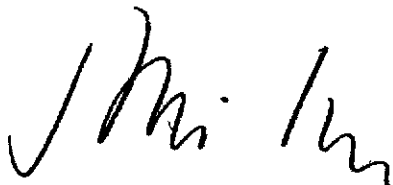
An den
Präsidenten des Bundesrates

Hiermit übersende ich die von dem Bundesminister für Jugend,
Familie, Frauen und Gesundheit zu erlassende

Allgemeine Verwaltungsvorschriften zur Anwendung
der Arzneimittelprüfrichtlinien

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates aufgrund des Artikels 84
Abs. 2 des Grundgesetzes herbeizuführen.



Rudolf Seiters

Allgemeine Verwaltungsvorschriften zur
Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien
vom

Auf Grund des § 26 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I S.2445,2448), der zuletzt gemäß Artikel 1 der Dritten Zuständigkeitsanpassungs-Verordnung vom 26. November 1986 (BGBl. I S.2089) geändert worden ist, werden nach Anhörung von Sachverständigen im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit folgende allgemeine Verwaltungsvorschriften erlassen:

§ 1

Das Bundesgesundheitsamt hat bei der Zulassung von Arzneimitteln an die analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen Anforderungen zu stellen, die in der Anlage zu diesen Verwaltungsvorschriften als Arzneimittelprüfrichtlinien geregelt sind.

§ 2

Die allgemeinen Verwaltungsvorschriften treten am 1. Januar 1990 in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den

Der Bundesminister für Jugend,
Familie, Frauen und Gesundheit

Anlage

Arzneimittelprüfrichtlinien

Inhaltsübersicht

1. Abschnitt

ALLGEMEINE VORSCHRIFTEN

- A. ZWECK DER ALLGEMEINEN
VERWALTUNGSVORSCHRIFTEN
- B. ANWENDUNGSBEREICH
- C. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN

2. Abschnitt

PRÜFUNG AUF QUALITÄT

- A. BEZEICHNUNG DER BESTANDTEILE DES ARZNEI-
MITTELS NACH ART UND MENGE
- B. ANGABEN ÜBER DIE HERSTELLUNG DES ARZNEI-
MITTELS UND DIE INPROZESSKONTROLLEN
- C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE

1. Ausgangsstoffe, die in Arzneibüchern aufgeführt sind
2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind
3. Ausgangsstoffe, die im Fertigarzneimittel nicht mehr enthalten sind
4. Besondere Qualitätsmerkmale
5. Ungewöhnliche Verunreinigungen
6. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen
7. Referenzsubstanzen
8. Behältnisse und Behältnismaterial

D. KONTROLLMETHODEN FÜR DIE HALBFERTIGWARE

E. KONTROLLMETHODEN FÜR DAS FERTIGPRODUKT

1. Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen
2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile
3. Prüfung auf sonstige Bestandteile
4. Biologische Sicherheitsprüfung
5. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen

F. HALTBARKEITSVERSUCHE

G. ANDERE QUALITÄTSUNTERLAGEN

3. Abschnitt

PHARMAKOLOGISCH-TOXIKOLOGISCHE PRÜFUNG

A. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

B. TOXIKOLOGISCHE UNTERLAGEN

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung
(akute Toxizität)
2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung
(subchronische und chronische Toxizität)
3. Embryonale/fötale Toxizität, Fertilität
(Reproduktionstoxizität)
4. Mutagenes Potential
5. Tumorerzeugendes Potential
6. Zusätzliche Unterlagen zur lokalen Ver-
träglichkeit
7. Biotechnologisch hergestellte Produkte

C. PHARMAKODYNAMISCHE UND PHARMAKOKINETISCHE
UNTERLAGEN

1. Pharmakodynamik
2. Pharmakokinetik

4. Abschnitt

KLINISCHE PRÜFUNG

A. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

B. SPEZIELLE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

I. Klinisch-pharmakologische Angaben

1. Pharmakodynamik
2. Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit
3. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik
nach mehrfacher Gabe
4. Wechselwirkungen

II. Klinisch-therapeutische Angaben

1. Angaben zu den einzelnen Studien
2. Zusammenfassende Angaben

5. Abschnitt

ABWEICHENDE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff
2. Anforderungen an die Unterlagen für fixe Arzneimittelkombinationen
3. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen
4. Anforderungen an die Unterlagen für traditionelle Vorbeugungsmittel
5. Anforderungen an die Unterlagen für Dentalarzneimittel
6. Anforderungen an die Unterlagen für sonstige Bestandteile

Arzneimittelprüfrichtlinien

Erster Abschnitt

ALLGEMEINE VORSCHRIFTEN

A. ZWECK DER ALLGEMEINEN VERWALTUNGSVORSCHRIFTEN

Die Arzneimittelprüfrichtlinien bilden die Maßstäbe, die an die nach dem Arzneimittelgesetz einzureichenden Unterlagen zur Beurteilung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit anzulegen sind. Diese Arzneimittelprüfrichtlinien sind Entscheidungsgrundlage für die Zulassungsbehörde.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien konkretisieren den jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse innerhalb der jeweiligen Therapierichtungen. Der jeweils gesicherte Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt die vorherrschende Auffassung der Experten der pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaft und Praxis als Ausdruck der gegenwärtigen Sicht der Fachwelt wieder.

Soweit diese Arzneimittelprüfrichtlinien die Durchführung von Tierversuchen vorsehen, sind diese nach den Grundsätzen des § 7 Abs. 2 und 3 des Tierschutzgesetzes unerlässlich.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien sind so gestaltet, daß die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel angemessen berücksichtigt werden können.

B. ANWENDUNGSBEREICH

Die Arzneimittelprüfrichtlinien finden Anwendung auf Arzneimittel, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Davon ausgenommen sind Sera, Impfstoffe und Testallergene und radioaktive Stoffe mit einer physikalischen Halbwertszeit von weniger als zwei Stunden sowie homöopathische Arzneimittel soweit sie nach § 38 des Arzneimittelgesetzes der Registrierungspflicht unterliegen. Die Vorschriften der §§ 41 und 42 der Strahlenschutzverordnung vom 13. Oktober 1976 in der Fassung der Bekanntmachung von 30. Juni 1989 (BGBl. I S. 1321), bleiben unberührt.

Auf Gegenstände im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes finden die Bestimmungen dieser Richtlinien Anwendung, soweit diese Gegenstände der Zulassungspflicht unterliegen.

C. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN

Art und Umfang der Prüfungen, die als Voraussetzungen für die Zulassung von der Zulassungsbehörde verlangt werden, sind auf das unerläßliche Maß zu beschränken; dabei sind die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen. Pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfungen dürfen nur dann gefordert werden, wenn und soweit kein ausreichendes Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes vorliegt.

Es dürfen keine Versuche gefordert werden, die gegen gesetzliche Vorschriften über die klinische Prüfung verstoßen würden. Ergänzend sind die in der revidierten Deklaration von Helsinki (BANZ. 1987, S. 7109) niedergelegten ethischen Grundsätze für die Durchführung von klinischen Prüfungen am Menschen zu berücksichtigen.

Tierversuche, die gegen Vorschriften des Tierschutzgesetzes verstoßen würden, dürfen nicht gefordert werden.

Prüfverfahren, die nach diesen Richtlinien gefordert und bei denen Versuchstiere eingesetzt werden, sind durch Verfahren zu ersetzen, die keinen, einen geringeren oder einen schonenderen Einsatz von Versuchstieren erfordern, soweit dies nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Versuchszweck vertretbar und mit Rechtsakten von Organen der Europäischen Gemeinschaften vereinbar ist.

Soweit Zulassungsunterlagen nach § 22 Abs. 1 oder 2 des Arzneimittelgesetzes vorgelegt werden, muß eine Übersicht vorliegen, die alle bei der Entwicklung des Arzneimittels durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnisse enthält. Die für die Beurteilung des Arzneimittels relevanten Unterlagen einschließlich solcher, die erst während des Verfahrens fertiggestellt worden sind, sind beizufügen. Methodik und Bewertung der Untersuchungen und Verfahren müssen dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Die angewandten Methoden und Verfahren müssen grundsätzlich validiert sein; sofern sie nicht validiert sind, muß dies begründet sein. Anerkannte Richtlinien für die Durchführung der Versuche und Verfahren zum Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

müssen berücksichtigt sein. Dies gilt auch für Empfehlungen des Rates der Europäischen Gemeinschaften, auf die nicht ausdrücklich Bezug genommen wird.

Es können zusätzliche Unterlagen über Untersuchungen gefordert werden, wenn die vorgelegten Unterlagen wegen der Besonderheiten des Arzneimittels für seine Beurteilung nicht ausreichen. Das Verlangen, zusätzliche Unterlagen vorzulegen, ist zu begründen.

Zweiter Abschnitt
PRÜFUNG AUF QUALITÄT

A. BEZEICHNUNG DER BESTANDTEILE DES ARZNEIMITTELS NACH ART UND MENGE

An die Angaben, die gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

1. Folgende Bestandteile sind anzugeben:

- a) die wirksamen Bestandteile;
- b) die sonstigen Bestandteile, die

- bei der Herstellung hinzugefügt werden, einschließlich solcher mit färbenden, konservierenden, stabilisierenden, verdickenden, emulgierenden, das Zusammenkleben verhindernden, geschmacks- und geruchsverbessernden sowie strukturgebenden Eigenschaften;
- die Darreichungsform des Arzneimittels bestimmen und mit eingenommen oder mit verabreicht werden, insbesondere solche in Trägern therapeutischer Systeme und Hüllen von Kapseln.

2. Zur Bezeichnung der Art der Bestandteile des Arzneimittels sind zu fordern:

- a) die in der Bezeichnungsverordnung vom 15. September 1980 (BGBl. I S. 1736) in der geltenden Fassung aufgeführten Bezeichnungen;
- b) soweit Bezeichnungen in der Bezeichnungsverordnung nicht enthalten sind, die gebräuchlichen Bezeichnungen der Stoffe, die in den betreffenden Monographien des Arzneibuchs aufgeführt sind; sind solche nicht vorhanden, so sind die gebräuchlichen Bezeichnungen des Arzneibuches eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch anzugeben;

- c) in den übrigen Fällen ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung anzugeben, die durch eine weitere internationale Bezeichnung ergänzt werden kann, oder, falls eine solche nicht besteht, ist die genaue wissenschaftliche Bezeichnung (IUPAC, IUB) anzugeben; Bestandteile ohne internationale Bezeichnung oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben zu verlangen sind;
 - d) bei Arzneimitteln, die radioaktive Stoffe enthalten oder die selbst radioaktive Arzneimittel im Sinne des § 7 des Arzneimittelgesetzes sind, sind die Bezeichnung des Radionuklids oder der Radionuklide mit Ordnungs- und Massenzahl anzugeben;
 - e) bei Farbstoffen die Bezeichnung und die EWG-Nummer, die in der Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV) vom 25. August 1982 (BGBl. I S. 1237) in der geltenden Fassung aufgeführt sind.
3. Die Menge und gegebenenfalls Mengenbereiche aller Bestandteile müssen je nach Darreichungsform in Masse- oder Volumeneinheiten angegeben sein, wobei die Bezeichnungen der Maßeinheit nach den Bestimmungen des Arzneibuches und im übrigen nach dem Gesetz über Einheiten im Meßwesen vom 21. Februar 1985 (BGBl. I S. 401) mit den dazugehörenden Ausführungsverordnungen in der geltenden Fassung zu fordern sind. Im übrigen ist die Angabe von Maßeinheiten mit ihrer internationalen Bezeichnung zu verlangen. Als Bezugsmenge muß bei einzeldosierten Darreichungsformen (Tabletten, Zäpfchen etc.) jeweils ein Stück, bei anderen Darreichungsformen jeweils die der

Einzeldosis entsprechende oder angemessene Masse- oder Volumenmenge bzw. die Packungsgröße angegeben sein. Die Masse- bzw. Volumeneinheit der Einzeldosis muß mit der für die Inhaltsangabe der Packung gewählten Einheit übereinstimmen.

Bei homöopathischen Arzneimitteln, deren Bezeichnung mit der des wirksamen Bestandteils identisch ist, kann die Mengenangabe entfallen, wenn Art und Menge des Bestandteils durch das Homöopathische Arzneibuch bestimmbar sind.

Die Angaben müssen ergänzt sein bei

- a) injizierbaren und infundierbaren Präparaten durch die Menge jedes im Behältnis enthaltenen wirksamen Bestandteils, und zwar gegebenenfalls unter Berücksichtigung des als Einzeldosis entnehmbaren Volumens, ansonsten bezogen auf 1 ml oder 1 l des Fertigarzneimittels;
- b) Arzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden, zusätzlich durch die Menge der einzelnen wirksamen Bestandteile, die in der empfohlenen Dosis entsprechenden Anzahl von Tropfen enthalten ist;
- c) Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen in bestimmten Einheiten zu verabreichenden Arzneimitteln zusätzlich durch die Menge jedes wirksamen Bestandteils je empfohlener Dosierungseinheit.

Für wirksame Bestandteile müssen deren Menge und - wenn dies erforderlich ist - die Menge des oder der wirksamen Anteile am Bestandteil angegeben sein, z.B. muß für Chloramphenicolpalmitat zusätzlich die entsprechende Menge des Chloramphenicols aufgeführt sein, obwohl hinsichtlich der Qualität Chloramphenicolpalmitat zu beurteilen ist.

Sind biologische Einheiten oder andere Angaben zur Wertigkeit wissenschaftlich gebräuchlich, so sind diese zu fordern. Soweit bei biologischen Einheiten keine gebräuchlichen Bezeichnungen verwendet werden können, müssen die Einheiten so angegeben sein, daß der Umfang der Wirkung des Stoffes klar ersichtlich wird, beispielsweise durch Hinweis auf den biologischen Effekt, auf dem die Dosierungsanleitung beruht.

Soweit bei Dentalpräparaten und bei zulassungspflichtigen Implantaten insbesondere zum Ersatz von Körperteilen zum Erreichen gleichbleibender physikalischer und chemischer Eigenschaften Mengenbereiche erforderlich sind, müssen diese angegeben und begründet sein.

Die chemische Zusammensetzung von Heilwässern muß in mg/kg bzw. mg/1000 ml Heilwasser angegeben sein, und zwar getrennt nach Kationen, Anionen, undissoziierten und gasförmigen Bestandteilen. Grundlage hierfür ist eine mit der Flaschenfüllung durchgeführte Heilwasseranalyse, die nicht älter als ein Jahr sein darf.

Für Radionuklide müssen chemische Verbindungen des Radionuklids sowie die Aktivität des Arzneimittels in Becquerel, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden ist, angegeben sein. Treten als Zerfallsprodukte weitere Radionuklide auf, sind auch diese entsprechend ihrer Aktivität anzugeben.

4. Art und Menge von Bestandteilen mit geschmacks- und geruchsverbessernden Eigenschaften können auch wie folgt angegeben sein:
- a) der Name und die Anschrift des Herstellers solcher Bestandteile,
 - b) die Bezeichnung eines solchen Bestandteils oder der Mischung,
 - c) die qualitative Zusammensetzung der Mischung und
 - d) die vom Hersteller festgelegte Code-Nummer.

Dies gilt jedoch nur, wenn der Hersteller solcher Bestandteile der zuständigen Bundesoberbehörde unter Bezug auf die Code-Nummer die quantitative Zusammensetzung des Bestandteils oder der Mischung mitgeteilt hat.

5. Folgende Angaben und Ergebnisse der pharmazeutischen Entwicklung sind zu fordern:
- a) Die Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen ist anzugeben. Begründungen für die Gleichwertigkeit der in der klinischen Prüfung verwendeten Chargen mit der in der Zulassungsdokumentation angegebenen Formulierung und spezifizierten Qualität müssen vorgelegt werden.
 - b) Bei bisher nicht bekannten Darreichungsformen oder Verwendung neuer sonstiger Bestandteile müssen Angaben über die Wahl der Zusammensetzung, der Bestandteile und der Behältnisse gemacht werden, die durch Ergebnisse aus der pharmazeutischen Entwicklung zu begründen sind.
 - c) Bei Antioxidantien, Konservierungsmitteln und anderen Stabilisatoren ist die Notwendigkeit ihres Einsatzes zu begründen und ihre Wirksamkeit anhand von Untersuchungen zu belegen.
 - d) Produktions- oder Stabilitätszuschläge sowie deren Berechtigung müssen dargelegt und begründet werden.
 - e) Ergebnisse der in-vitro Freigabe der wirksamen Bestandteile sind für jede oral anzuwendende einzeldosierte feste Darreichungsform und für nicht oral anzuwendende einzeldosierte Darreichungsformen mit verzögerter Freigabe der wirksamen Bestandteile zu fordern. Die Untersuchungsergebnisse mit den jeweiligen Vertrauensgrenzen ($\alpha = 0.05$) sind von mindestens zwei Chargen anzugeben und graphisch darzustellen. Die gewählte Bestimmungsmethode - vorrangig eine im Arzneibuch beschriebene - einschließlich des verwendeten Analysenverfahrens müssen angegeben werden.

B. ANGABEN ÜBER DIE HERSTELLUNG DES ARZNEIMITTELS UND DIE
INPROZESSKONTROLLEN

Es ist zu fordern, daß die Angaben über die Herstellung des Arzneimittels gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 11 des Arzneimittelgesetzes einen ausreichenden Überblick über die Art der Herstellungsgänge geben. Zu diesem Zweck muß zumindest folgendes angegeben sein:

- die Herstellungsformel unter Angabe der Mengen und, sofern die Darreichungsform des Arzneimittels dies erforderlich macht, der Mengenbereiche der verwendeten Ausgangsstoffe;
- die Ausgangsstoffe, die in dem fertigen Arzneimittel nicht mehr enthalten sein sollen; sie müssen als solche gekennzeichnet sein;
- die einzelnen Herstellungsstufen, anhand derer beurteilt werden kann, ob die angewandten Herstellungsverfahren zu einer Qualitätsveränderung der Bestandteile, insbesondere der wirksamen, führen können, und daher entsprechende Inprozeßkontrollen zu fordern sind, sofern diese zur Sicherung der Qualität des Arzneimittels erforderlich sind. Bei homöopathischen Arzneimitteln kann die Nummer der im Homöopathischen Arzneibuch angegebenen Herstellungsvorschrift zitiert werden;
- die Herstellungsstufen, bei denen Proben entnommen und Inprozeßkontrollen durchgeführt werden;
- die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität bei kontinuierlicher Herstellung;
- experimentelle Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens, sofern kein Standardverfahren

zur Herstellung verwendet wird oder das Herstellungsverfahren kritisch für das Produkt ist.

- Bei Heilwässern sind Unterlagen über die Gewinnung und die Behandlung einschließlich der Abfüllung zu fordern.

C. KONTROLLE DER AUSGANGSSTOFFE

Ausgangsstoffe i.S. dieses Buchstabens sind alle zur Herstellung des Arzneimittels verwendeten Stoffe und das Verhältnis.

Die Angaben und Unterlagen zur Qualität der Ausgangsstoffe müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

1. Ausgangsstoffe, die in Arzneibüchern aufgeführt sind

Die Monographien des Arzneibuches gelten für alle darin aufgeführten Stoffe, Zubereitungen und Gegenstände.

§ 22 Abs. 1 Nr. 15 des Arzneimittelgesetzes gilt für Ausgangsstoffe als erfüllt, wenn die Ausgangsstoffe den Vorschriften des Arzneibuches, und soweit darin nicht aufgeführt, denen des Arzneibuches eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften entsprechen. In diesem Fall kann Festlegung und Beschreibung der Prüfung der Qualität durch eine Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt sein.

Wenn jedoch ein im Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode hergestellt wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, für die in der Monographie dieses Arzneibuches eine Prüfung nicht vorgesehen ist, so muß zusätzlich auf diese Verunreinigungen geprüft und die Angabe der zulässigen Obergrenze gefordert werden. Außerdem ist ein geeignetes und dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechendes

Prüfverfahren unter Vorlage von Belegen über die Nachweisgrenze oder die Bestimmungsgrenze zu verlangen.

Die Bezugnahme auf ein Arzneibuch dritter Länder ist nur zulässig, wenn der Ausgangsstoff weder im Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften beschrieben ist. In diesem Fall ist die verwendete Monographie - gegebenenfalls zusammen mit einer unter der Verantwortung des Antragstellers hergestellten Übersetzung - anzufordern.

In begründeten Fällen können vom Antragsteller zusätzliche Spezifikationen und Prüfverfahren mit Angaben zur Präzision und Richtigkeit gegebenenfalls mit Belegen zur Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze verlangt werden, sofern die Anforderungen des Arzneibuches, die des Arzneibuches eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften oder die eines dritten Landes zur Gewährleistung der Qualität entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht ausreichen.

2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind

Für die in keinem der oben angeführten Arzneibücher aufgeführten Ausgangsstoffe ist eine Monographie zu fordern. Sie soll entsprechend den Monographien des Deutschen Arzneibuches und bei homöopathischen Arzneimitteln des Homöopathischen Arzneibuches aufgebaut sein. Sind diese Ausgangsstoffe jedoch in einem allgemein zugänglichen Werk monographisch beschrieben, reicht ein Hinweis auf diese Monographie aus, wenn sie den folgenden Anforderungen genügt.

Die Monographie für Ausgangsstoffe hat sich auf folgende Punkte zu beziehen, wobei diese Bestimmungen für Behältnisse entsprechend anzuwenden sind:

a) Bezeichnung

Sie muß den Forderungen nach Buchstabe A Nr. 2 des Zweiten Abschnitts dieser Arzneimittelprüfrichtlinien entsprechen.

b) Beschreibung

Alle notwendigen Qualitätsmerkmale sind mit entsprechenden Anforderungen als Gesamtspezifikation anzugeben. Die erforderlichen Prüfverfahren sowie deren Validierung sind zu beschreiben. Außerdem sind Angaben zum chemischen Ablauf der Synthese und eine Beschreibung des Syntheseweges erforderlich, aus denen mögliche Verunreinigungen erkennbar sind. Bei Ausgangsstoffen, die nur durch die Art ihrer Herstellung definiert werden können, muß diese so genau beschrieben sein, daß ein Ausgangsstoff mit gleichbleibender Qualität charakterisiert wird; bei Ausgangsstoffen für Arzneimittel, die den Bestimmungen des § 49 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, sind auch Beweise hinsichtlich der Molekülstruktur erforderlich. Es müssen alle aus der Entwicklung des Ausgangsstoffes stammenden Daten zu seiner chemischen und physikalischen Charakterisierung angegeben sein.

Für Radionuklide, die in radioaktiven Arzneimitteln enthalten sind, ist die Art des Aktivierungsprozesses und die der chemischen Abtrennung zu nennen.

c) Methoden zum Nachweis der Identität

Sie können in die Prüfungen, wie sie anlässlich der Entwicklung des Ausgangsstoffes verwendet wurden, und in die routinemäßig durchgeführten Prüfungen aufgegliedert sein. Die entsprechenden Prüfverfahren müssen eine spezifische und richtige Identitätsbestimmung ermöglichen.

Für Radionuklide ist als Nachweis der Identität zusätzlich die Art und Energie der emittierten Strahlung, die Halbwertszeit oder beides zu fordern.

d) Reinheitsprüfungen

Zu den Reinheitsprüfungen gehören physikalische, chemische und biologische Prüfungen.

Die Reinheitsprüfungen müssen im Hinblick auf alle voraussichtlichen Verunreinigungen beschrieben sein. Es müssen Grenzwerte und das jeweilige Prüfverfahren mit Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze angegeben und belegt werden. Falls zur Qualitätssicherung erforderlich, müssen weitere Qualitätsmerkmale bzw. Reinheitskriterien einschließlich der notwendigen Prüfverfahren angegeben werden.

Bei radioaktiven Stoffen oder Verbindungen müssen die spezifische Aktivität des arzneilich wirksamen Radionuklids in Becquerel je Gramm und Aktivitäten von Beimengungen anderer Radionuklide, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden sind, sowie Ordnungs- und Massenzahl angegeben sein.

Farbstoffe, die in der geltenden Fassung der Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV) vom 25. August 1982 (BGBl. I S. 1237) aufgeführt sind, müssen den Reinheitsanforderungen entsprechen.

e) Methoden zur Bestimmung des Gehalts

Sie müssen so beschrieben sein, daß die resultierenden Prüfverfahren bei den auf Veranlassung der zuständigen Behörden durchgeführten Kontrollen nachgearbeitet werden können. Werden besondere Materialien und Geräte verwendet, müssen sie - gegebenenfalls unter Beifügung einer Zeichnung - eingehend beschrieben sein. Der Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien muß erforderlichenfalls die Beschreibung der Art ihrer Herstellung beigelegt sein. Die Genauigkeit der Prüfverfahren muß durch Angaben zur Präzision und Richtigkeit (Definition nach DIN 55 350 Teil 13) belegt sein. Die Eignung der Prüfverfahren muß aus den Angaben zur Genauigkeit begründet sein. Wenn Prüfverfahren aus einem Arzneibuch verwendet werden, reicht ein entsprechender Hinweis auf die Fundstelle aus; gegebenenfalls muß zusätzlich die Eignung begründet sein.

Soweit ein komplex zusammengesetzter Ausgangsstoff natürlicher Herkunft und dessen Zubereitung, die als Ganzes als wirksamer Bestandteil anzusehen sind, mehrere wirkungsbestimmende Komponenten oder Gruppen von Komponenten mit vergleichbarer pharmakologischer Wirkung enthält, kann für diese ein gemeinsames Verfahren zur Gehaltsbestimmung akzeptiert werden. Wenn jedoch einzelne wirkungsbestimmende Komponenten oder Gruppen von Komponenten eines komplex zusammengesetzten Ausgangsstoffes natürlicher Herkunft verschiedenartige therapierelevante pharmakologische Wirkungen aufweisen, ist für diese Komponenten oder Gruppe von Komponenten getrennt ein Verfahren zur Gehaltsbestimmung zu fordern.

f) Angaben zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung

Diese Angaben sowie - falls erforderlich - Angaben über die Fristen für die Verwendbarkeit des Ausgangsstoffes sind zu fordern.

3. Ausgangsstoffe, die im Fertigarzneimittel nicht mehr enthalten sind

Für diese Ausgangsstoffe müssen die Angaben und Unterlagen den vorstehenden Forderungen entsprechen. Ausnahmen müssen begründet sein. Es muß sichergestellt sein, daß die Qualität des Fertigarzneimittels durch sie nicht beeinträchtigt wird.

4. Besondere Qualitätsmerkmale

Für solche Qualitätsmerkmale wirksamer Bestandteile, die Einfluß auf die Bioverfügbarkeit haben können, sind Spezifikationen und Prüfverfahren zu fordern.

5. Ungewöhnliche Verunreinigungen

Der Antragsteller hat Angaben über mögliche ungewöhnliche Verunreinigungen zu machen (z.B. Pflanzenbehandlungsmittel, Schadstoffe, Lösungsmittel, Aflatoxine, Ethylenoxid, Schwermetalle) und gegebenenfalls dafür obere Grenzwerte zu spezifizieren und Prüfverfahren mit Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze anzugeben und zu belegen.

6. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen

Analysenzertifikate für repräsentative Chargen und für solche, die für die pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfung eingesetzt wurden, müssen vorgelegt werden.

7. Referenzsubstanzen

Soweit Referenzsubstanzen zur Prüfung der Qualität eingesetzt werden, muß ihre Eignung entsprechend der Untersuchung, für die sie eingesetzt werden, begründet und ihre Qualität belegt werden. Die Prüfverfahren sind anzugeben.

8. Behältnisse und Behältnismaterial

- a) Die Art des Behältnisses und des Behältnismaterials muß angegeben und seine Eignung unter Berücksichtigung der Forderungen des Arzneibuches und der Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesgesundheitsamtes belegt werden.
- b) Ergebnisse von Untersuchungen zum Nachweis der Eignung des Behältnisses bzw. des Behältnismaterials für das Arzneimittel müssen angegeben werden.
- c) Spezifikationen und Prüfverfahren für Routineuntersuchungen und Konstruktionszeichnungen insbesondere von Behältnissen für Aerosole sind zu fordern.

D. KONTROLLMETHODEN FÜR DIE HALBFERTIGWARE

Die Angaben, die der Antrag auf Zulassung gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 15 des Arzneimittelgesetzes enthalten muß, betreffen auch die Prüfungen, die an den Halbfertigwaren durchgeführt werden müssen, um eine gleichbleibende Qualität und die ordnungsgemäße Herstellung zu gewährleisten.

Soweit in begründeten Fällen eine Prüfung der Zusammensetzung des Fertigproduktes nicht möglich ist, sind die Kontrolle der Halbfertigware und Angaben zur Validierung des Herstellungsverfahrens zu fordern.

E. KONTROLLMETHODEN FÜR DAS FERTIGPRODUKT

Die Angaben, die der Antrag auf Zulassung gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 15 und Abs. 2 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes enthalten muß, betreffen auch die Prüfungen an dem Fertigprodukt. Die Angaben müssen folgende Anforderungen erfüllen:

1. Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen

Für jede der nachfolgenden Qualitätsmerkmale sind vom Antragsteller Spezifikationen und Prüfverfahren zu fordern, soweit sie nicht im Arzneibuch oder dem Arzneibuch eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften beschrieben werden.

a) Allgemeine Merkmale

- Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen,
- gegebenenfalls die Gleichförmigkeit des Gehaltes wirksamer Bestandteile in einzeldosierten Arzneiformen,
- die mechanischen Eigenschaften,
- die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH-Wert, Brechungsindex,
- der mikrobiologische Status,
- die organoleptischen Eigenschaften wie Farbe, Geschmack, Geruch und Trübung.

Darüber hinaus müssen bei oral anzuwendenden einzeldosierten festen Darreichungsformen mit wirksamen Bestandteilen, die hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften oder ihrer Bioverfügbarkeit problematisch sind und bei nichtoral anzuwendenden einzeldosierten Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung der

wirksamen Bestandteile in-vitro-Prüfungen auf Freigabe der wirksamen Bestandteile routinemäßig durchgeführt werden. Spezifikationen, die sich aus Ergebnissen der pharmazeutischen Entwicklung ableiten lassen, sind anzugeben. Die Bestimmungsmethode - vorrangig eine im Arzneibuch beschriebene - und das Analysenverfahren sind zu fordern.

Soweit für Arzneimittel aus Blutbestandteilen keine Kontrollmethoden im Arzneibuch oder in dem Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften festgelegt sind, sind diese so zu fordern, wie sie im Gesetz zum Europäischen Übereinkommen vom 15. Dezember 1958 über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs vom 03. Oktober 1962 (BGBl. II S. 1442) aufgeführt sind. Im übrigen müssen die angegebenen Kontrollmethoden bzw. die Prüfverfahren dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

Wenn die physikalischen und chemischen Eigenschaften des weiterverarbeiteten Fertigprodukts bei Dentalpräparaten und zulassungspflichtigen Implantaten insbesondere zum Ersatz von Körperteilen die Wirkung bestimmen, sind ergänzend zu qualitativen und quantitativen Untersuchungen am Fertigprodukt die Daten der physikalischen und chemischen Eigenschaften des unter genormten Bedingungen weiterverarbeiteten Fertigprodukts zu fordern.

Bei radioaktiven Arzneimitteln müssen zusätzliche Angaben zur radionuklearen und radiochemischen Reinheit vorliegen; bei Verdünnungen ist eine Angabe der spezifischen Aktivität erforderlich.

b) Spezielle Merkmale

Tabletten

Zerfallszeit;

Überzogene Tabletten

Zerfallszeit; Gleichförmigkeit der Masse des Kernes;

Kapseln

Zerfallszeit;

Magensaftresistente Präparate (Tabletten, Kapseln, Granulate)

Neben den allgemeinen Merkmalen für jede Darreichungsform die Resistenzzeit in künstlichem Magensaft und die Zerfallszeit in künstlichem Darmsaft;

Präparate mit besonderem Schutzüberzug (Tabletten, Kapseln, Granulate)

Neben den allgemeinen Merkmalen für jede Darreichungsform die Prüfung der Eignung des Überzugs;

Präparate zur Injektion und Infusion

Entnehmbares Volumen, Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Prüfung auf Schwebestoffe, Angaben zur Teilchengröße bei Suspensionen und Emulsionen; Sterilität; gegebenenfalls Pyrogenfreiheit; gegebenenfalls Osmolarität;

Pulver für Injektionszwecke

Sollfüllmasse und zulässige Abweichung; Sterilität;

Trinkampullen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung;

Salben

Sollfüllmasse und zulässige Abweichung; gegebenenfalls Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile;

Suspensionen

Resuspendierbarkeit; Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile;

Emulsionen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Angaben zur Teilchengröße;

Zäpfchen, Globuli und Rektalkapseln

Angaben zur Teilchengröße suspendierter wirksamer Bestandteile; Schmelztemperatur oder Auflösungszeit der Darreichungsform;

Aerosole

Sollfüllvolumen oder -masse und zulässige Abweichungen; Beschreibung des Behältnisses; bei Dosieraerosolen Angaben zur Dosis pro Sprühstoß; Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile, wenn das Arzneimittel zum Inhalieren bestimmt ist;

Augentropfen, Augensalben und Augenbäder

Sollfüllvolumen oder -masse und zulässige Abweichungen; Sterilität; gegebenenfalls Prüfung auf Schwebestoffe; gegebenenfalls Osmolarität; bei Suspensionen Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile;

Lösungen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung.

2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile

- a) Die Verfahren zur Prüfung des Fertigarzneimittels,
- die für die Identitäts- und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile bei einer repräsentativen Durchschnittsprobe oder
 - die bei einer bestimmten Anzahl gesondert betrachteter Gebrauchseinheiten angewandt worden sind,

müssen so beschrieben sein, daß sie nachgearbeitet werden können.

In allen Fällen müssen die Spezifikationen für die jeweiligen Qualitätsmerkmale die Herstellung eines Arzneimittels mit gleichbleibender und gesicherter Qualität gewährleisten. Die Prüfverfahren müssen zum Nachweis der Qualität geeignet sein und dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Angaben zur Genauigkeit der Prüfverfahren sind zu fordern und die Validierung der Prüfverfahren muß belegt sein. Ohne ausreichende Begründung dürfen die zulässigen Toleranzgrenzen der wirksamen Bestandteile im Fertigprodukt $\pm$ fünf Prozent bei der Endkontrolle nicht überschreiten.

- b) Bei Mischungen, die komplex zusammengesetzte arzneiliche Bestandteile natürlicher Herkunft enthalten, sind folgende Vorgehensweisen zu akzeptieren:

1. Ist in begründeten Ausnahmefällen ein qualitativer Nachweis jedes einzelnen wirksamen Bestandteiles nicht möglich, so kann der Nachweis für mehrere der wirksamen Bestandteile gemeinsam durchgeführt werden.
 2. Ist in begründeten Ausnahmefällen eine quantitative Bestimmung jedes einzelnen wirksamen Bestandteiles nicht möglich, so kann eine gemeinsame Bestimmung durchgeführt werden.
 3. Ist in begründeten Ausnahmefällen ein qualitativer Nachweis und eine quantitative Bestimmung der wirksamen Bestandteile nicht möglich, so ist die Qualität über das Herstellungsverfahren lückenlos zu belegen.
- c) Die Bestimmung der therapierelevanten biologischen Aktivität ist zu fordern, sofern die physikalisch-chemischen Prüfverfahren nicht ausreichen, um Auskunft über die gleichbleibende Qualität zu gewährleisten.
- d) Bei komplexgebundenen Radionukliden sind Untersuchungen über die Verteilung der Aktivität auf die verschiedenen Fraktionen zu fordern. Die Bestimmungen können mit Hilfe geeigneter biologischer oder chromatographischer Verfahren durchgeführt werden.

- e) Zur Prüfung von Zubereitungen, die der komplexen Bindung von Radionukliden dienen (Kits), sind Angaben entsprechend ihrer jeweiligen Anwendungsform zu fordern. Darüber hinaus sind die für die Komplexbildung notwendigen Komponenten und in vielen Fällen die zugesetzten Reduktionsmittel als wirksame Bestandteile zu betrachten. Es sind auch Beweise für Komplexbildungsfähigkeit und Reduktionsvermögen in der Zubereitung erforderlich. Dafür sind praxisgerechte Untersuchungen der Verteilung in verschiedenen Fraktionen mit dem vorgesehenen Radionuklid oder Bioverteilungen der mit dem Radionuklid markierten Zubereitungen geeignet.
- f) Bei der Beurteilung der Reinheit von Heilwässern sind jeweils die niedrigsten Grenzwerte aus den Anlagen 1 und 5 der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung vom 1. August 1984 (BGBl. I S. 1036) in ihrer geltenden Fassung zu berücksichtigen. Abweichungen hiervon müssen unter Hinweis auf die toxikologischen bzw. medizinischen Unterlagen begründet sein.
- g) Bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind, sind die Prüfungen jedes wirksamen Bestandteiles an den hergestellten flüssigen oder festen Zubereitungen mit der höchstmöglichen Konzentration durchzuführen.

3. Prüfung auf sonstige Bestandteile

Soweit erforderlich, sind die sonstigen Bestandteile zu charakterisieren. Für Farbstoffe ist eine Prüfung auf Identität zu fordern.

Für Konservierungsmittel ist das Verfahren zur Prüfung der Identität und die Spezifizierung des oberen Grenzwertes mit Prüfverfahren und dem Beleg über die Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze zu fordern. Das gleiche gilt für sonstige Bestandteile, soweit sie eine schädliche Wirkung haben können.

Ebenso ist das Verfahren zur Prüfung der Identität und die Spezifizierung des oberen und des unteren Grenzwertes mit Prüfverfahren und Angaben zur Genauigkeit für diejenigen Bestandteile zu verlangen, die Einfluß auf die Bioverfügbarkeit eines wirksamen Bestandteiles im Arzneimittel ausüben, es sei denn, daß die Bioverfügbarkeit durch andere geeignete Versuche nachgewiesen wird.

4. Biologische Sicherheitsprüfung

Sind biologische Sicherheitsprüfungen insbesondere nach dem Arzneibuch routinemäßig zur Prüfung der Qualität erforderlich, müssen entsprechende Unterlagen vorliegen.

5. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen

Analysenzertifikate repräsentativer Chargen und solcher, die für die pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfung eingesetzt wurden, müssen vorgelegt werden.

F. HALTBARKEITSVERSUCHE

Dem Antrag auf Zulassung müssen gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 14 des Arzneimittelgesetzes folgende Angaben beigefügt sein:

Für die Dauer der Haltbarkeit sind alle notwendigen Qualitätsmerkmale mit entsprechenden Anforderungen als Gesamtspezifikation anzugeben. Die erforderlichen Prüfverfahren sowie deren Validierung sind zu beschreiben.

Die Haltbarkeitsversuche müssen anhand von Untersuchungsergebnissen mindestens dreier Chargen bei neuen Stoffen nach § 49 des Arzneimittelgesetzes bzw. mindestens zweier Chargen bei bekannten Stoffen so beschrieben sein, daß die vom Antragsteller vorgesehene Haltbarkeitsdauer abgeleitet werden kann. Der Antragsteller muß die bis zum Ablauf der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer geltenden zulässigen Toleranzbereiche der spezifizierten Qualitätsmerkmale im Endprodukt anhand von Haltbarkeitsuntersuchungen vorschlagen und begründet haben. Durch Untersuchungen müssen die Aufbewahrungsfristen der rekonstituierten Darreichungsformen und soweit erforderlich des Arzneimittels nach Anbruch des Behältnisses belegt und begründet sein.

Ergebnisse der in-vitro-Freigabe der arzneilich wirksamen Bestandteile sind für mindestens zwei Chargen jeder oral anzuwendenden einzeldosierten festen Darreichungsform und für nicht oral anzuwendende einzeldosierte Darreichungsformen mit verzögerter Freigabe der arzneilich wirksamen Bestandteile im Rahmen der Haltbarkeitsversuche zu fordern.

Besteht die Möglichkeit, daß sich bei einem Fertigarzneimittel Abbauprodukte bilden, so müssen für die vorgesehene Haltbarkeitsdauer deren obere Grenzwerte und Prüfverfahren mit dem Beleg über die Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze verlangt werden.

Kann eine qualitative und quantitative Qualitätskontrolle bei Fertigarzneimitteln nicht durchgeführt werden und soll deshalb die Qualität nur durch das Herstellungsverfahren gewährleistet werden, so sind solche Unterlagen zu fordern, die die Haltbarkeitsprüfungen auf physikalische und organoleptische Prüfungen beschränken, vorausgesetzt, die beanspruchte Dauer der Haltbarkeit beträgt weniger als ein Jahr.

Werden bei Fertigarzneimitteln, die komplex zusammengesetzte arzneilich wirksame Bestandteile natürlicher Herkunft enthalten, vom Antragsteller als Stabilitätsnachweis für das Endprodukt lediglich die Haltbarkeitsdaten von Versuchen, bei denen die wirksamen Bestandteile einzeln in der jeweiligen Matrix geprüft werden, vorgelegt, so ist eine Begründung dafür zu fordern, weshalb eine Stabilitätsprüfung des Endproduktes nicht möglich erscheint. Zusätzlich ist der organoleptische Nachweis dafür zu verlangen, daß Interaktionen nicht zu erwarten sind.

Eine Beschreibung der gegenseitigen Beeinflussung von Arzneimittel und Behältnis einschließlich Verschlusmaterial ist in allen Fällen zu fordern, in denen ein solches Risiko anzunehmen ist, insbesondere wenn es sich um Parenteralia oder Aerosole zur Inhalation handelt.

Ergebnisse der Prüfung auf Haltbarkeit eines wirksamen Bestandteils als solchem sind bei allen neuen Stoffen entsprechend § 49 des Arzneimittelgesetzes zu fordern.

Es muß gefordert werden, daß aus den Analysenergebnissen eine Schlußfolgerung über Haltbarkeit des Fertigproduktes abgeleitet werden kann und belegt ist. Die Notwendigkeit für Schutzmaßnahmen bei Lagerung und Aufbewahrung muß daraus begründbar sein.

Wirksame Bestandteile homoöpathischer Arzneimittel, die als Urtinkturen, Lösungen oder als Verreibungen des tiefst herstellbaren Verdünnungsgrades eingesetzt werden, sind solange haltbar, wie die Anforderungen der jeweiligen Monographie erfüllt sind. Für alle höheren Verdünnungsgrade gilt eine Haltbarkeit von fünf Jahren. Dies gilt nicht, wenn in Einzelfällen aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ein anderes Vorgehen erforderlich ist.

Prüfungen auf die haltbarkeitsrelevanten allgemeinen und speziellen Merkmale der Darreichungsform sind zu fordern.

G. ANDERE QUALITÄTSUNTERLAGEN

Alle Untersuchungen, die für die Sicherung der Qualität eines Arzneimittels notwendig sind, die aber bisher nicht aufgeführt wurden, sind an dieser Stelle zu fordern; insbesondere

- Angaben und Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit wie
 - a) Zusammensetzung der geprüften Formulierung und Angabe des Referenzarzneimittels, bzw. die Zusammensetzung der als Referenz benutzten Formulierung,
 - b) die verwendeten Prüfverfahren und deren Genauigkeit,
 - c) Ergebnisse der in-vitro-Freigabe der wirksamen Bestandteile des Referenzarzneimittels,
- Angaben und Untersuchungen zur Kompatibilität, wenn der Antragsteller die Mischung seines Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln empfiehlt.

Dritter Abschnitt

PHARMAKOLOGISCH-TOXIKOLOGISCHE PRÜFUNG

An die Angaben und Unterlagen, die gemäß § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

A. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

Aus den Ergebnissen der toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen muß folgendes hervorgehen:

1. die Toxizität des Arzneimittels, insbesondere seine unerwünschten Wirkungen unter den für ihre Anwendung am Menschen vorgesehenen Bedingungen. Diese Wirkungen müssen im Verhältnis zum Therapieziel bewertet sein.
2. die pharmakologischen Eigenschaften. Diese müssen in qualitativer und quantitativer Hinsicht im Verhältnis zur vorgesehenen Anwendung am Menschen bewertet sein.
3. Zielsetzung, Planung, Methodik und Durchführung der Untersuchungen müssen aus den Unterlagen ersichtlich sein. Die Aussagefähigkeit der Versuche ist in bezug sowohl auf das Untersuchungsziel als auch auf das Therapieziel zu bewerten. Soweit angemessen, müssen sowohl bei der Planung als auch bei der Auswertung geeignete biometrische Verfahren angewandt sein.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen müssen in Form von Berichten über die Prüfungen vorliegen. Sie müssen biometrisch ausgewertet und bewertet sein, soweit möglich und sinnvoll. Bei der Durchführung der Untersuchungen aufgetretene Abweichungen vom Prüfplan müssen dokumentiert und bewertet sein.

Die abschließende Gesamtbeurteilung soll die Schlußfolgerungen, die aus den Ergebnissen der Untersuchungen gezogen werden können, darlegen und begründen. Die pharmakologisch-toxikologischen Befunde sollen unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur diskutiert sein, insbesondere soll ein Vergleich mit ähnlichen bereits bekannten Stoffen erfolgt sein.

Auf wesentliche Probleme, die durch vorliegende Untersuchungsbefunde aus der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung experimentell nicht geklärt werden konnten oder sich aus klinischen Beobachtungen ergeben haben, soll eingegangen sein. Bei ungeklärten Problemen muß dargestellt sein, welchen Stellenwert diese für die Gesamtbeurteilung besitzen und wie sie gegebenenfalls gelöst werden können.

B. TOXIKOLOGISCHE UNTERLAGEN

Den Angaben und Unterlagen sind beizufügen:

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung
(akute Toxizität)

Die Prüfungen der akuten Toxizität haben die qualitative und quantitative Prüfung eines oder mehrerer Stoffe auf schädliche Wirkungen nach einmaliger Gabe zum Ziel, um Hinweise auf verträgliche Dosierungen für den Menschen zu erhalten.

Art und Umfang der Prüfungen sollen eine Voraussage über mögliche schädliche Wirkungen bei der Anwendung des Arzneimittels beim Menschen erlauben. Dabei sollen die Erkenntnisse insbesondere eine Bewertung zulassen über die funktionellen und morphologischen Schädigungen am Gesamtorganismus, an den Organsystemen, an den Organen und am Applikationsort unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Schädigungen, ggf. ihrer Reversibilität und Irreversibilität.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 87/176/EWG Anhang I (ABl. Nr. L 73 vom 16.3.1987, S. 1) durchgeführt worden sind.

2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung
(subchronische und chronische Toxizität)

Die Prüfungen der Toxizität nach wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, funktionelle und/oder anatomisch-pathologische Veränderungen als Folge der wiederholten Verabreichung eines wirksamen Bestandteiles bzw. einer Zusammensetzung aus mehreren wirk-

samen Bestandteilen festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

Die wiederholte Verabreichung kann sich unter Berücksichtigung der für den Menschen vorgesehenen Behandlungsdauer über mehrere Tage bis zu sechs Monaten, in besonders begründeten Fällen auch länger, erstreckt haben.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang I (ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 11) durchgeführt worden sind.

3. Embryonale/fötale Toxizität, Fertilität
(Reproduktionstoxizität)

Die Prüfungen haben zum Ziel, die Auswirkungen eines oder mehrerer wirksamer Bestandteile auf die Reproduktion zu erfassen. Die Untersuchungen und ihre Ergebnisse sollen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Menschen ausgewertet und bewertet werden.

Art und Umfang der Untersuchungen sollen Wirkungen erfassen auf:

- die Entwicklung und Reifung der Gameten,
- das Paarungsverhalten,
- die Befruchtung,
- die Embryonalentwicklung,
- die Fötalentwicklung,
- die Geburt,
- die Postnatalentwicklung.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang II (ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 11) durchgeführt worden sind.

4. Mutagenes Potential

Ziel der Mutagenitätsprüfung ist es, Informationen darüber zu erhalten, ob von dem Arzneimittel vererbare Veränderungen im genetischen Material menschlicher Keimzellen und Somazellen hervorgerufen werden können. Art und Umfang von Mutagenitätsprüfungen sollen Gen- und Chromosomenmutationen erfassen.

Es steht eine Vielzahl von Prüfmethoden zur Verfügung, die genetische Effekte an pro- und eukaryoten Zellkulturen und Säugetieren nachweisen können.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 87/176/EWG Anhang II (ABl. Nr. L 73 vom 16.3.1987, S. 1) durchgeführt worden sind.

5. Tumorerzeugendes Potential

Die Prüfungen haben zum Ziel, das tumorerzeugende Potential eines oder mehrerer wirksamer Bestandteile unter Berücksichtigung von biologischen Abbauprodukten, Zersetzungsprodukten oder anderen Verunreinigungen zu erfassen. Die Untersuchungen sollen eine Einschätzung der tumorerzeugenden Wirkung auf den Menschen ermöglichen.

Bei hinreichender wissenschaftlicher Begründung kann die Prüfung auf tumorerzeugendes Potential auf eine Säugetierspezies beschränkt werden.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang III (ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 11) durchgeführt worden sind.

6. Zusätzliche Unterlagen zur lokalen Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit eines Arzneimittels muß für alle Orte der vorgesehenen Anwendung oder naheliegenden Fehlanwendung untersucht sein.

Verträglichkeitsuntersuchungen sollen mit der für die Anwendung am Menschen vorgesehenen Darreichungsform, in der angemeldeten Zusammensetzung und unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen geprüft sein. Bei allen lokalen Verträglichkeitsprüfungen soll als Kontrolle die wirkstofffreie Formulierung dienen.

Bei Stoffen, die beim Menschen zur lokalen Anwendung auf Haut oder Schleimhaut vorgesehen sind, müssen Ergebnisse von Untersuchungen zur Penetration und Permeation und der sich daraus ergebenden systemischen Verfügbarkeit vorliegen. Diese müssen durch möglichst großflächige Anwendung auf intakter und auf geschädigter Haut sowie auf Schleimhaut ermittelt sein.

Die lokalen Wirkungen auf der Haut oder Schleimhaut bei wiederholter Anwendung des Arzneimittels müssen untersucht sein. Wenn es erforderlich erscheint, sollen Untersuchungen zur Photosensibilisierung und Phototoxizität durchgeführt sein.

Untersuchungen auf sensibilisierende Eigenschaften des Arzneimittels beziehungsweise seiner Bestandteile müssen durchgeführt sein.

7. Biotechnologisch hergestellte Produkte

Auch bei biotechnologisch hergestellten Produkten ist das Ziel der vorklinischen Prüfung, das Potential unerwünschter Wirkungen aufzudecken. Dabei soll begründet sein, inwieweit Besonderheiten zu Abweichungen in den Nummern 1 bis 6 beschriebenen Prüfungen zu anderen Prüfschemata oder Prüfungsfängen führen. Dabei soll berücksichtigt sein, welche erwünschten oder unerwünschten Reaktionen in bestimmten Spezies hervorgerufen werden können und mit welcher Immuntoleranz in bestimmten Spezies zu rechnen ist.

C. PHARMAKODYNAMISCHE UND PHARMAKOKINETISCHE UNTERLAGEN

1. Pharmakodynamik

Untersuchungen zur Pharmakodynamik haben zum Ziel, das Wirkungsspektrum eines Stoffes im Hinblick auf Änderungen von Körper- und Organfunktionen sowie Änderungen des Verhaltens zu ermitteln. Dies schließt Untersuchungen am Tier ein.

Die Wahl der Modelle muß begründet sein. Eignung und Aussagefähigkeit dieser Modelle sollen mit geeigneten Maßnahmen, erforderlichenfalls durch Parallelversuche mit bekannten Wirkstoffen, kontrolliert werden.

Die Untersuchungen dürfen sich nicht nur auf die prospektiv erwünschten Wirkungen beziehen; auch Wirkungen auf vitale Funktionen (allgemeine Pharmakodynamik) müssen erfaßt sein. Art, Ausmaß und Dosis- bzw. Konzentrationsabhängigkeit und zeitlicher Verlauf der mit dem zu prüfenden Stoff und der Vergleichssubstanz erzielten Wirkungen müssen beschrieben sein.

Die ermittelten Wirkungen müssen im Hinblick auf die beabsichtigte Verwendung des Arzneimittels auf Untersuchungen, die eine Hypothesenbildung über den therapeutischen Wirkungsmechanismus erlauben und auf die zu erwartenden Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen) bewertet sein. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die erwünschten und unerwünschten Wirkungen soll ins Verhältnis gesetzt und bewertet sein mit dem Ziel, Hinweise auf verträgliche Dosierungen beim Menschen zu erhalten.

Wurden Modelle verwendet, in denen der Wirkstoff verändert (metabolisiert) sein kann, so soll untersucht sein, ob die beobachteten Wirkungen auf den Wirkstoff oder seine Metabolite zurückzuführen sind. Bei der Bewertung solcher Untersuchungen sollen die Ergebnisse pharmakokinetischer Versuche berücksichtigt sein.

Ist eine wiederholte Anwendung des Arzneimittels vorgesehen, so ist die Prüfung der Wirkungen bei wiederholter Anwendung zu fordern. Die Prüfung muß qualitative und quantitative Veränderungen der Wirkungen berücksichtigen. Bei der Bewertung solcher Veränderungen müssen die Ergebnisse pharmakokinetischer Versuche einbezogen sein. Die Bedingungen, unter denen nach wiederholter Anwendung Änderungen von Wirkungen beobachtet wurden, müssen beschrieben und im Hinblick auf die vorgesehene Art und Dauer der Anwendung des Arzneimittels bewertet sein.

2. Pharmakokinetik

Untersuchungen zur Pharmakokinetik am Tier nach einmaliger und wiederholter Gabe haben zum Ziel, das Verhalten eines Stoffes im Organismus zu bestimmen: Resorption, Verteilung, Umwandlung (Metabolismus) und Ausscheidung des unveränderten Stoffes sowie gegebenenfalls seiner Umwandlungsprodukte. Die Untersuchungen können mit Hilfe physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden, sowie durch Beobachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften des Stoffes durchgeführt sein.

Es müssen Daten vorliegen, die die zeitabhängige Verteilung in den wichtigsten Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten im Hinblick auf die vorgesehene Anwendung am Menschen belegen.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang IV (ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 11) durchgeführt worden sind.

Vierter Abschnitt

KLINISCHE PRÜFUNG

An die Angaben und Unterlagen über die Ergebnisse der klinischen Prüfung, die gemäß § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

A. ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, inwieweit die Planung, Methodik, Durchführung, Auswertung und Dokumentation der Untersuchungen nach den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz. S. 16 617) durchgeführt worden sind. Falls von diesen Grundsätzen abgewichen wurde, so ist dies zu begründen.

Aus den Ergebnissen der klinischen Prüfung muß folgendes hervorgehen:

1. Die erwünschten Wirkungen und die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Behandlung, Vorbeugung oder Diagnostik.
2. Die Risiken einschließlich Nebenwirkungen, gegebenenfalls nach Art, Schwere, Reversibilität und Häufigkeit.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung müssen hinsichtlich des Verhältnisses von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen bewertet sein. Die Bewertung muß erkennen lassen, daß die Risiken im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen für den zukünftigen Patienten vertretbar erscheinen.

B. SPEZIELLE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

I. Klinisch-pharmakologische Angaben

Die vorgelegten Unterlagen sollen eine Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels am Menschen ermöglichen, pharmakologische Wirkungen im Hinblick auf das Anwendungsgebiet aufzeigen sowie das Verhalten eines Stoffes im Organismus beschreiben.

Es sollen die Ergebnisse von Untersuchungen zu folgenden Punkten vorliegen:

1. Pharmakodynamik

Darstellung aller beobachteten Wirkungen nach Art und Ausprägungsgrad

a) Dosis-Wirkungs-Beziehungen

(Beziehungen zwischen Dosen, Stoffkonzentrationen - gegebenenfalls auch von aktiven Metaboliten - und Wirkungen; Ermittlung des voraussichtlich für die therapeutische Anwendung geeigneten Dosisbereiches)

b) Zeit-Wirkungs-Beziehungen

(Auftreten, maximale Ausprägung sowie Abklingen der beobachteten Wirkungen in zeitlicher Abhängigkeit von der Gabe; Einfluß der Behandlungsdauer auf Art und Ausmaß von Wirkungen (z.B. Toleranz, Abhängigkeit))

c) Organwirkungen

(Beeinflussung der bei therapeutischer Anwendung wesentlichen beziehungsweise der vital bedeutsamen Organe oder Organsysteme)

Überlegungen zum Wirkungsmechanismus sind darzulegen.

2. Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Untersuchungen zur Pharmakokinetik am Menschen haben das Ziel, das Verhalten eines Stoffes im Organismus zu bestimmen: Resorption, Verteilung, Umwandlung (Metabolismus) und Ausscheidung des unveränderten Stoffes sowie gegebenenfalls seiner Umwandlungsprodukte.

Aus Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit soll sich ergeben, mit welcher Geschwindigkeit und in welcher Menge ein wirksames Agens die systemische Zirkulation oder den Wirkort erreicht, nachdem das Arzneimittel in der endgültigen, in Verkehr zu bringenden galenischen Form angewendet wurde.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen nach der Empfehlung 87/176/EWG Anhang XII (Pharmakokinetische Untersuchungen beim Menschen) und Anhang X (Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit) (ABl. Nr. L 73 vom 16.03.1987) durchgeführt worden sind.

3. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nach mehrfacher Gabe

Ist das Arzneimittel zur wiederholten Anwendung bestimmt, so müssen Untersuchungen wie unter Nr. 1 (Pharmakodynamik) und Nr. 2 (Pharmakokinetik und gegebenenfalls Bioverfügbarkeit) unter wiederholter Anwendung vorliegen. Diese müssen erkennen lassen, ob Art und Ausmaß der Wirkung oder die Werte der pharmakokinetischen Zielgrößen sich unter wiederholter Anwendung verändern.

4. Wechselwirkungen

Ist zu erwarten, daß pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, wenn das Arzneimittel in Verbindung mit anderen Mitteln angewendet wird, so sind die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen vorzulegen.

Sofern diese Unterlagen ganz oder teilweise fehlen, muß dies begründet sein.

II. Klinisch-therapeutische Angaben

Die vorgelegten Unterlagen sollen eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und der Verträglichkeit in dem vorgesehenen Dosisbereich ermöglichen.

Der Nachweis einer pharmakodynamischen Wirkung am Menschen reicht allein nicht aus, um daraus auf eine therapeutische Wirksamkeit zu schließen.

In besonderen Fällen kann es ausreichen, wenn für die Beurteilung plausible klinische Modelle herangezogen und Prüfungsergebnisse im Hinblick auf klinische Indikatoren vorgelegt werden, die das Erreichen des Therapiezieles wahrscheinlich machen.

Die Prüfungsdauer sollte der Krankheit und dem Indikationsanspruch angepaßt werden.

1. Angaben zu den einzelnen Studien

Für jede klinisch-therapeutische Studie ist ein Prüfplan nach Nr. 2.5 einschließlich des Prüfbogens und ein Bericht nach Nr. 4.1 der Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz. S. 16617) vorzulegen.

2. Zusammenfassende Angaben

In einer Übersicht über die klinisch-therapeutische Erprobung müssen die Ergebnisse aller Studien - gegliedert nach Indikationen - zusammengestellt und bewertet sein.

Die Zusammenstellung soll in tabellarischer Form die wichtigsten Informationen (Prüfziel, Prüfmethodik, Medikation, Prüfdauer, Anzahl der Patienten, Erfolgskriterium und Ergebnisse) zu den einzelnen Studien und zusätzlich sinnvolle studienübergreifende summarische Angaben enthalten, insbesondere:

- Anzahl der Prüfer, aufgeteilt nach Prüfländern,
- Charakterisierung der Patienten nach Gruppenmerkmalen (Anzahl, ethnische Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht, Art, Schwere beziehungsweise Stadium der behandelten Krankheit, Art und Ergebnisse etwaiger Vorbehandlung, Begleitkrankheiten und vorbestehende Organschäden),
- Prüfmethodik (Versuchsanlage, Prüfziele, Erfolgskriterien, Meß- und Beobachtungsverfahren),
- Angaben zum Prüfpräparat und den Vergleichsmaßnahmen (Darreichungsform, Applikationsweise),
- Dauer der Prüfung,
- Dosierungsschema für Prüfpräparat und Vergleichsmaßnahmen (Einzel- und Tagesdosen, Dosierungsrhythmus),
- begleitende medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapie,
- erwünschte Wirkungen (Art und Ausmaß),
- unerwünschte Wirkungen (Art, Häufigkeit, Reversibilität und Schwere),

- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,
- Prüfungsabbrüche (Anzahl der Patienten, Begründung).

Die Bewertung soll unter Berücksichtigung biometrischer Aspekte auf der Grundlage der Einzelberichte und aller vorher geschilderten Daten den voraussichtlichen therapeutischen Wert des Präparates bei den beanspruchten Indikationen und die mit seiner Anwendung verbundenen Risiken erörtern.

Falls das Arzneimittel gegen Vergleichsmaßnahmen (Vergleichspräparate) geprüft wurde, sollen deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vergleichend in die Bewertung einbezogen werden. Sind in einzelnen Prüfungen oder an einzelnen Prüfstellen klinisch relevante Abweichungen von den durchschnittlichen Ergebnissen aufgetreten, so müssen die mutmaßlichen Gründe diskutiert werden.

Anhand der vergleichenden Daten soll auch dargelegt sein, wie sich das geprüfte Arzneimittel in das bisher verfügbare Therapiespektrum einfügt. In die Bewertung sind Erkenntnisse aus Ländern, in denen sich das Arzneimittel bereits im Verkehr befindet, insbesondere Erkenntnisse über Risiken einschließlich möglicher Abhängigkeitsentwicklung im Verhältnis zu verbrauchten Tagesdosen einzubeziehen.

Fünfter Abschnitt
ABWEICHENDE ANFORDERUNGEN AN DIE UNTERLAGEN

Abweichend von den Anforderungen des Dritten und Vierten Abschnitts gilt folgendes:

1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

Bei Arzneimitteln, die einen bekannten Wirkstoff enthalten, soll das Erkenntnismaterial, das nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes eingereicht wurde, eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der angegebenen Dosierung unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen ermöglichen. Für neue Arzneimittel mit bekannten Stoffen müssen Bioverfügbarkeitsuntersuchungen gefordert werden, soweit sie in der Liste des Bundesgesundheitsamtes nach § 26 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes bekanntgemacht sind.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzusehen in Form von

- kontrollierten Studien,
- nicht kontrollierten Studien,
- Anwendungsbeobachtungen (vgl. § 67 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes)
- Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial, z.B. in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften.

Soweit die erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels für den Menschen sich in hinreichendem Maße aus dem Erkenntnismaterial ergeben, können keine neuen Untersuchungen gefordert werden; insbesondere ist dann die Vorlage von Unterlagen über pharmakologisch-toxikologische Versuche nicht erforderlich. Vorhandene Untersuchungsergebnisse sind jedoch vorzulegen.

Wurden Verfahren und Methodik seit Durchführung der Untersuchungen fortentwickelt, muß dies bei der Bewertung der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden.

Die allgemeinen Anforderungen an die Angaben zu jeder Studie, wie sie im Dritten und Vierten Abschnitt, Teil A dieser Richtlinien beschrieben sind, gelten entsprechend.

2. Anforderungen an die Unterlagen für fixe Arzneimittelkombinationen

Der Antragsteller hat nach § 22 Abs. 3 a des Arzneimittelgesetzes bei Kombinationspräparaten für jedes Anwendungsgebiet zu begründen, daß jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Die Empfehlung des Rates der Europäischen Gemeinschaften (83/571/EWG) zu den Versuchen mit Arzneyspezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen, Anhang V (ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 11), ist bei der Bewertung zu berücksichtigen.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang IV (ABl. Nr. L 332 vom 28.11.1983, S. 11) durchgeführt worden sind.

Unbeschadet der für die Einzelstoffe jeweils vorzulegenden Unterlagen sind für Stoffkombinationen Unterlagen entsprechend den nachfolgenden Bestimmungen zu fordern.

- a) Für eine Kombination von neuen Stoffen sind Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes nach den vorstehenden Bestimmungen dieser Richtlinien zu fordern. Das gleiche gilt für Kombinationen von neuen mit bekannten Stoffen.
- b) Bei einer neuen Kombination aus bekannten Stoffen sind gemäß den vorstehenden Bestimmungen erstellte Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes grundsätzlich zu fordern, es sei denn, daß Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus dem zur Verfügung gestellten Erkenntnismaterial bestimmt werden können.
- c) Bei bekannten Kombinationen bekannter Stoffe gelten die Regelungen über "Anforderungen an Unterlagen für neue Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen" des 1. Unterabschnitts entsprechend.

3. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen

Bei Arzneimitteln der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtung ist das wissenschaftliche Erkenntnismaterial entsprechend dem Selbstverständnis und der Eigenerfahrung der jeweiligen Therapierichtung zu bewerten. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen.

4. Anforderungen an die Unterlagen für traditionelle Vorbeugungsmittel

Bei Arzneimitteln im Sinne des § 44 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes, die allgemein bekannt sind und nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind die Anforderungen dieser Prüfrichtlinien entsprechend dem Indikationsanspruch

anzuwenden mit der Folge, daß bei Arzneimitteln zur Stärkung oder Kräftigung, zur Besserung des Wohlbefindens, zur Unterstützung der Organfunktionen oder zur Vorbeugung auch tradierte und dokumentierte Erfahrung als Erkenntnismaterial verwertet werden kann. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen.

5. Anforderungen an die Unterlagen für Dentalarzneimittel

Auf Dentalarzneimittel finden die Bestimmungen des Dritten und Vierten Abschnittes unter Berücksichtigung deren Eigenheiten entsprechende Anwendung. Für die Prüfung der Eignung sollen für die physikalischen und chemischen Eigenschaften die entsprechenden DIN-Normen, CEN-Normen oder ISO-Standards verwendet werden.

6. Anforderungen an die Unterlagen für Hilfsstoffe

Für einen Hilfsstoff, der zum ersten Mal auf pharmazeutischem Gebiet angewendet wird, finden die Vorschriften dieser Richtlinien entsprechende Anwendung.

Begründung

In § 26 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448), geändert durch das Gesetz vom 16. August 1986 (BGBl. I S. 1296), ist vorgesehen, daß der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit mit Zustimmung des Bundesrates allgemeine Verwaltungsvorschriften über die von der zuständigen Bundesoberbehörde an die analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfung sowie an die Rückstandsprüfung zu stellenden Anforderungen erläßt und diese als Arzneimittelprüfrichtlinien im Bundesanzeiger bekanntmacht. Die Vorschriften müssen dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und sind laufend an diesen anzupassen, insbesondere sind Tierversuche durch andere Prüfverfahren zu ersetzen, wenn dies nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Prüfungszweck vertretbar ist. Sie sind, soweit es sich um radioaktive Arzneimittel und um Arzneimittel handelt, bei deren Herstellung ionisierende Strahlen verwendet werden, im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und, soweit es sich um Arzneimittel handelt, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten zu erlassen. Vor dem Erlass sind Sachverständige aus der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis zu hören. Auf die Berufung dieser Sachverständigen findet § 25 Abs. 6 Satz 4 und 5 des Arzneimittelgesetzes entsprechende Anwendung.

Eine wesentliche Grundlage dieser Arzneimittelprüfrichtlinien sind die EG-Richtlinien 75/318/EWG (ABl. Nr. L 147 S. 1 vom 9.6.1975) und 83/570/EWG (ABl. Nr. L 332 S. 1 vom 28.11.1983) sowie die Empfehlungen des Rates 83/571/EWG, zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen (ABl. Nr. L 332 S. 11 vom 28.11.1983). Diese sind bisher noch nicht formell transformiert.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien finden keine Anwendung auf Sera, Impfstoffe und Testallergene sowie radioaktive Arzneimittel mit einer physikalischen Halbwertszeit von weniger als 2 Stunden. Für diese Arzneimittelgruppen werden spezielle Prüfrichtlinien zu einem späteren Zeitpunkt vorbereitet; entsprechendes gilt für Tierarzneimittel. Die Arzneimittelprüfrichtlinien finden ebenfalls keine Anwendung auf homöopathische Arzneimittel, soweit sie nach § 38 des Arzneimittelgesetzes der Registrierungspflicht unterliegen; für diese Arzneimittel sollen die Anforderungen an die Qualität durch eine spezielle Verwaltungsvorschrift verbindlich gemacht werden.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien sind als allgemeine Verwaltungsvorschriften an die Zulassungsbehörden nach § 77 des Arzneimittelgesetzes gerichtet. Sie enthalten die Maßstäbe, die an die Zulassungsunterlagen zu stellen sind. Die Entscheidungskriterien über die Zulassung eines Arzneimittels sind hingegen abschließend in § 25 des Arzneimittelgesetzes festgelegt. Das Bundesgesundheitsamt und die Aufbereitungskommissionen nach § 25 Abs. 7 des Arzneimittelgesetzes haben die Arzneimittelprüfrichtlinien sinngemäß auf das wissenschaftliche Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 und § 23 Abs. 3 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes anzuwenden.

Bei der Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien wird das Bundesgesundheitsamt von den jeweils zuständigen Zulassungskommissionen beraten. Die Konzeption geht davon aus, daß diese Arzneimittelprüfrichtlinien prinzipiell auch für die Zulassung von Arzneimitteln der besonderen Therapierichtungen gelten, wobei die Besonderheiten angemessen berücksichtigt werden sollen.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien berücksichtigen § 7 Abs. 2 und 3 des Tierschutzgesetzes in der Neufassung vom 18. August 1986 (BGBl. I S. 1319). Danach dürfen Tierversuche insbesondere nur dann gefordert werden, wenn

- sie unerläßlich sind,
- ihnen der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Grunde liegt,

- der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden erreicht werden kann,
- sie im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sind.

Zur Verringerung der Anzahl der Tierversuche sollen, sobald dies vertretbar ist, Tierversuche durch andere Testverfahren ersetzt werden, die ohne die Verwendung von Tieren zu wissenschaftlich gleichermaßen vertretbaren Resultaten gelangen können (alternative Testverfahren). Im Hinblick auf die gemeinschaftsrechtlichen Anforderungen an toxikologisch-pharmakologische Nachweise, die durch die Richtlinien des Rates der Europäischen Gemeinschaften 75/318/EWG und 81/852/EWG festgelegt sind, wird sich die Bundesregierung auch im Rahmen der Europäischen Gemeinschaften für die Einführung des Grundsatzes einsetzen, daß im Interesse des Tierschutzes soweit wie vertretbar alternative Testverfahren eingesetzt werden.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien lassen Vorschriften insbesondere des Betäubungsmittelrechts, des Tierschutzrechts, des Chemikalienrechts und des Atomrechts unberührt.

01.12.89

Beschluß

des Bundesrates

zu den

Allgemeinen Verwaltungsvorschriften zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien

Der Bundesrat hat in seiner 607. Sitzung am 1. Dezember 1989 beschlossen, den Allgemeinen Verwaltungsvorschriften gemäß Artikel 84 Abs. 2 des Grundgesetzes mit folgender Maßgabe zuzustimmen:

Zum 1. Abschnitt Teil A 3. Absatz

Im 1. Abschnitt Teil A ist der 3. Absatz wie folgt zu fassen:

"Soweit die Arzneimittelprüfrichtlinien die Durchführung von Tierversuchen vorsehen, sind diese genehmigungsfrei im Sinne des § 8 Abs. 7 Nr. 1 Buchst. b des Tierschutzgesetzes."

Begründung:

Gemäß § 8 Abs. 7 Nr. 1 Buchst. b des Tierschutzgesetzes sind Tierversuche von der Genehmigungspflicht nach § 8 Abs. 1 bis 6 ausgenommen, sofern ihre Durchführung ausdrücklich in einer vom zuständigen Bundesminister mit Zustimmung des Bundesrates im Einklang mit § 7 Abs. 2 und 3 des Tierschutzgesetzes erlassenen allgemeinen Verwaltungsvorschrift vorgesehen ist.

Mit vorstehender Änderung wird klargestellt, daß es sich bei der Arzneimittelprüfrichtlinie um eine Regelung handelt, in der die Durchführung von Tierversuchen ausdrücklich vorgesehen ist, mit der Folge, daß Tierversuche, die im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln mit der geplanten Richtlinie gefordert werden, nicht der Genehmigung bedürfen, sondern nur anzeigepflichtig gemäß § 8 a des Tierschutzgesetzes sind.

Die Befugnis der für den Vollzug des Tierschutzgesetzes zuständigen Behörde zu prüfen, ob ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung geforderter Tierversuch im Einklang mit § 7 Abs. 2 und 3 des Tierschutzgesetzes durchgeführt wird, wird dadurch, daß der Tierversuch lediglich anzeigepflichtig ist, nicht berührt (vgl. § 8 a Abs. 5 des Tierschutzgesetzes).