Djurmodeller

Inledning

För alla typer av läkemedel och kliniska prövningar inom läkemedelsutvecklingsprocessen är det viktigt att använda relevanta icke-kliniska modeller och djurarter för att få fram data som kan tillämpas prediktivt på människor.För de flesta läkemedel uppnås detta genom att vetenskapliga strategier används.Detta gäller särskilt vid studier av biologiskt framtagna läkemedel.Därför läggs mycket kraft på att välja ut det mest prediktiva testsystemen och de mest prediktiva djurarterna.

Välja en djurmodell

Djurarterna väljs baserat på likheten med människan inom aspekter som:

- farmakodynamik (säkerhetsfarmakologi)
- farmakokinetik samt
- fysiologi och patofysiologi

Farmakodynamiken (hur läkemedlet verkar i kroppen) hos djurarten bör vara jämförbar med den hos människan.Målet, strukturell homologi (gemensamt ursprung), distribution, cellkommunikationsvägar och effekter från läkemedel bör tas i beaktning.

För att de första doserna ska kunna beräknas i tidiga kliniska prövningar och prediktera behandlingsdoserna vid senare prövningar måste information om kandidatföreningens farmakokinetik som samlats in vid icke-kliniska prövningar (läkemedlets verkan i kroppen) beräknas, baserat på resultat från toxikologistudier.Om det handlar om biologiska läkemedel baseras beräkningarna ofta på kroppens respons på läkemedlet.

När du väljer en djurmodell är det viktigt att utvärdera djurartens fysiologi och patofysiologi jämfört med den hos människan.Historiskt har friska djur använts för att prediktera effektivitet och säkerhet på patienter, vilka på grund av sin sjukdom har fått ändrad fysiologi.Därför används nu ofta djurmodeller som har den aktuella sjukdomen vid icke-kliniska tester.Man bör vara särskild noga med att extrapolera data till speciella grupper som pediatriska och geriatriska populationer, eller gravida kvinnor.

Valet av djurart avgörs också av praktiska hänsyn, som djurartens tillgänglighet och hur enkelt det är att använda den i standardiserade laboratoriemiljöer och processer.Screeningtester tillämpas ofta innan djurarten väljs.

Några exempel på djurmodeller:

- råtta (osteoporos, inflammatoriska sjukdomar, diabetes, fetma, hjärt-kärlsjukdomar, neurodegenerativa sjukdomar, cancer)
- apa (osteoporos, inflammatoriska sjukdomar)
- gris (hjärt-kärlsjukdomar som t.ex. hypertoni) och
- mus (cancer, vissa genetiska sjukdomar)

Exempel på specifika djurmodeller

I allmänna toxicitetsstudier (toxicitetsstudier med upprepad dos) väljs vanligen djur som råttor och hundar, såvida de inte är olämpliga på grund av farmakodynamik, farmakokinetik och/eller patofysiologiska skillnader.

För studier över reproduktionstoxikologi används vanligen råttor för att bedöma effekten på fertilitet, fostrets utveckling samt pre- och postnatal toxicitet.Kaniner används ofta som en sekundär, icke-gnagande art för studier av potential för embryonal toxicitet.Om dessa är olämpliga, som ofta beträffande biotekniska produkter, kan icke-mänskliga

primater övervägas för studier över reproduktionstoxikologi.

I långvariga karcinogenicitetsstudier används ofta råttor, möss eller hamstrar.För ytterligare bedömning av karcinogen potential används typiskt transgena möss vid kortvariga studier.

Övriga icke-kliniska studietyper är inriktade på specifika säkerhetsaspekter, t.ex. beroendepotential (gnagare, primater), vacciner (jaktiller), immunotoxicitet (möss), hypersensitivitet (marsvin) och dermal, topikal toxicitet (gris).

För vissa studier kan inte de vanligaste modellerna tillämpas.I de fallen ersätter man ofta råttor med hamstrar, ökenråttor eller marsvin, hundar kan ersättas av mini-/mikrogrisar eller apor.

I vissa fall, särskilt beträffande mediciner som utvecklats från levande organismer, går det inte att hitta en relevant och prediktiv djurart. I de fallen rekommenderas andra metoder.Sådana alternativa metoder kan vara att uttrycka humanmålet med relevanta transgena djur, eller att använda proteiner med samma strukturella egenskaper och genmönster (homologa proteiner).

Bilagor

A2-2.02.2-V1.1