

Tiermodelle

Einleitung

Die Anwendung aussagekräftiger nicht-klinischer Modelle und Tierspezies ist für alle Arten von Arzneimitteln und klinischen Studien im Arzneimittel-Entwicklungsprozess unverzichtbar, um zu prädiktiven Daten für die Anwendung am Menschen zu gelangen. Bei den meisten neuen Arzneimitteln geschieht dies durch die Anwendung von wissenschaftlich gesteuerten Strategien. Dies gilt insbesondere bei der Beforschung von Biologika. Der Auswahl des/der aussagekräftigsten Testsystems und Tierspezies wird daher große Aufmerksamkeit gewidmet.

Auswahl eines Tiermodells

Die Auswahl einer Tierspezies erfolgt auf Grundlage der Ähnlichkeiten zwischen der jeweiligen Tierspezies und dem Menschen hinsichtlich verschiedener Aspekte wie:

- Pharmakodynamik (Sicherheitspharmakologie)
- Pharmakokinetik
- Physiologie und Pathophysiologie

Die Pharmakodynamik (die Auswirkungen des Arzneimittels auf den Körper) bei der Tierspezies sollte mit der beim Menschen vergleichbar sein. Zu berücksichtigen sind das „Target“, die strukturelle Homologie (gemeinsame Abstammung), die Verteilung, die Pfade der zellulären Kommunikation und die Auswirkungen des Arzneimittels.

Nicht-klinische Studien erfassen Informationen zur Pharmakokinetik (Reaktion des Körpers auf das Arzneimittel) des Wirkstoffkandidaten, um auf Grundlage der Ergebnisse toxikologischer Studien die ersten Dosierungen für die frühen

klinischen Studien berechnen und Voraussagen hinsichtlich der therapeutischen Dosierung in späteren Studien treffen zu können. Bei Biologika basieren die Berechnungen oftmals auf der Reaktion des Körpers auf das Arzneimittel.

Bei der Auswahl eines Tiermodells müssen die Physiologie und Pathophysiologie der in Frage kommenden Tierspezies unbedingt im Vergleich zu der des Menschen evaluiert werden. Früher wurden gesunde Tiere eingesetzt, um zu Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten zu gelangen – die bereits aufgrund der Tatsache, dass sie erkrankt sind, eine veränderte Physiologie aufweisen. Aus diesem Grund werden heute in nicht-klinischen Untersuchungen Tiermodelle mit der zu beforschenden Erkrankung verwendet. Die Extrapolation der Daten auf spezielle Gruppen wie pädiatrische und geriatrische Populationen oder Schwangere erfordert gesonderte Betrachtungen.

Die Auswahl einer Tierspezies hängt auch von praktischen Erwägungen ab, beispielsweise von der Verfügbarkeit der Spezies und dem Aufwand, den der Einsatz der Spezies in standardisierten Laborumgebungen und -verfahren bedeutet. Oftmals werden vor der Auswahl der Tierspezies Screening-Tests durchgeführt.

Einige Beispiele für Tiermodelle:

- Ratte (Osteoporose, entzündliche Erkrankungen, Diabetes, Fettleibigkeit, Störungen des Herz-Kreislauf-Systems, neurodegenerative Erkrankungen, Krebs)
- Affe (Osteoporose, entzündliche Erkrankungen)
- Schwein (Störungen des Herz-Kreislauf-Systems wie Hypertonie)
- Maus (Krebs, bestimmte genetisch bedingte Erkrankungen)

Beispiele für spezifische Tiermodelle

Bei allgemeinen Untersuchungen zur Toxizität (Wiederholungsdosierungs-Toxizitätsstudien) fällt die Wahl des Tiermodells oftmals auf Ratten und Hunde, es sei denn, diese sind aufgrund pharmakodynamischer, pharmakokinetischer und/oder pathophysiologischer Unterschiede nicht geeignet.

Bei Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität werden für die Beurteilung der Auswirkungen auf die Fertilität, die embryofetale Entwicklung sowie die prä- und postmortale Toxizität üblicherweise Ratten gewählt. Bei Studien zur Beurteilung des Potenzials einer embryofetalen Toxizität werden üblicherweise Kaninchen als zweite, nicht den Nagetieren zugehörige Spezies gewählt. Bei biotechnischen Produkten oder mangelnder Eignung von Kaninchen und Ratten können nicht-hominide Primaten für diese Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität in Betracht gezogen werden.

Langzeit-Karzinogenitätsstudien werden üblicherweise an Ratten, Mäusen oder Hamstern durchgeführt. Weitergehende Beurteilungen des karzinogenen Potenzials erfolgen typischerweise mittels transgener Mäuse im Kurzzeit-Studiendesign.

Andere Arten nicht-klinischer Studien befassen sich mit spezifischen Sicherheitsaspekten wie dem Suchtpotenzial (Nagetiere, Primaten), Impfstoffen (Frettchen), Immunotoxizität (Mäuse), Hypersensitivität (Meerschweinchen) und topischer dermaler Toxizität (Schwein).

Für manche Studien erweisen sich die gebräuchlichsten Modelle als nicht anwendbar. In derartigen Fällen kommt es häufig vor, dass Ratten durch Hamster, Rennmäuse oder Meerschweinchen ersetzt werden; statt Hunden können auch Mini- oder Mikroschweine oder Affen eingesetzt werden.

In manchen Fällen, insbesondere bei aus lebenden Organismen gewonnenen Arzneimitteln, ist es nicht möglich, sich auf eine „relevante“ und prädiktive Tierspezies festzulegen; in diesen Fällen empfehlen sich andere Ansätze. Zu diesen alternativen Ansätzen zählen die Verwendung relevanter transgener Tiere, die das humane „Target“ exprimieren, oder die Verwendung von Proteinen, die die gleichen strukturellen Merkmale und Gen-Muster aufweisen (homologe Proteine).

Anlagen

- Präsentation: Nicht-klinische Entwicklung

Size: 396,736 bytes, Format: .pptx

Eine Präsentation zum nicht-klinischen Entwicklungsabschnitt eines Arzneimittels. Diese Präsentation behandelt Ziele der nicht-klinischen Entwicklung, Hintergrundaktivitäten (einschließlich der Herstellung des benötigten Wirkstoffs), Arten von nicht-klinischen Studien, spezifische Besonderheiten des Tiermodells, Abwägungen zum zeitlichen Ablauf und der Dauer sowie die nicht-klinischen Ergebnisse, die zu einer Einstellung der Entwicklung eines Wirkstoffkandidaten führen können.

A2-2.02.2-V1.1