



动物病理学在新药开发风险控制中的作用

杨秀进, 李宪堂, 王辉暖, 师福山, 周向梅, 杨利峰, 赵德明

(中国农业大学动物医学院, 北京 100193)

【摘要】 目的 进行临床前研究的主要原因在于,保证研究中新药探索实验中尤其是研发早期试验人群的安全,因为只是减少健康志愿者身上的风险无益于保证(所有)受试者的安全。内容 本文从新药研发的两个阶段分别对病理学在临床前风险控制研究中的作用进行了讨论。结论 在非临床前新药研发阶段的风险控制中,让病理学家参与到新药研发的风险管理队伍中来,帮助研发、监控研发,是成功研发与优良的风险管理策略相衔接的关键。

【关键词】 临床前研究; 病理学; 临床前风险控制

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2011)10、11-0107-03

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2011.10、11.024

The Role of Animal Pathology in the Risk Control of New Drug

YANG Xiu-jin, LI Xian-tang, WANG Hui-nuan, SHI Fu-shan, ZHOU Xiang-mei, YANG Li-feng, Zhao De-ming
(College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

【Abstract】 The principle reason for conducting pre-clinical studies is to insure the safety of human subjects in trials testing investigational drugs, particularly early in development, as there is no benefit to mitigate the risk imposed on normal volunteers. In this paper, the roles of pathology in pre-clinical safety testing of new drugs are discussed respectively from the two phases of drug development. involving knowledgeable Pathologists within risk management teams, for assisting and monitoring drugs development, may be the key to successfully developing and articulating a well-conducted risk management strategy.

【Key words】 Pre-clinical studies; Pathology; Pre-clinical safety

随着人类文明和社会经济的不断向前发展,一种现象也随之出现,那就是各种新型疾病纷至沓来,令人们应接不暇。因此,新药研发不仅是生命科学技术发展的必然结果更是人类社会发展的需要。目前应用中的药物,诸如小分子物质、蛋白质、寡核苷酸、疫苗等种类繁多,不过,总体来看新药的研发大体可分为两个阶段:研究和开发。这两个阶段相继发生又相互联系,区别在于候选药物的确定。候选药物确定之前为研究阶段,之后为开发阶段。在此过程中,由于病理学家对疾病发生机制,病理组织形态学观察具有独特的专业见解,在整个药物研究和开发过程能够保证更新、更复杂药物的安全性和有效性。

1 病理学在研究阶段风险控制中的作用

在药物研究阶段,研发人员要鉴别可药化靶标来满足多种医学需求。由于病理学家对病理生理学和疾病发生机制的深刻认识,因此是研发团队不可或缺的关键成员,他们可以衔接临床和非临床两个领域,对动物模型建立和应用方面给以建议,对疾病发生机制提供专业的分析、解释。

2 病理学在开发阶段的风险控制作用

一旦某种分子被选定为候选药物,就要考虑到这种分子的风险;而这种风险往往不会直接看到,不易察觉,这就是靶标的严格筛选和对脱靶效

应深刻认识是新药研发成功至关重要的原因。从一开始,病理学家就需要参与到临床前各种试验方案的设计,以保证病理学终点(pathology endpoints)的收集,尤其对非标准病理学终点的收集,并充分考虑到后续工作(如EM、IHC或一些要求冰冻组织或特殊固定剂的染色)、达到预期效果的时间、对靶标生物学的了解、意料中的效应信号、脱靶效应的病理生理学以及可回溯性等等其它考虑的因素。

2.1 在药物非临床研究早期风险控制中的作用

药物非临床研究质量管理规范(GLP)是敲定候选药物后指导开展临床前试验的操作指南。作为GLP指导下的早期研究,将利用预期的候选药物或相关分子进行体内试验。在以往的研发工作中,研发人员找到用来确认靶标调节或者至少是靶标攻击所必需的药效终点后,实验动物及其组织会被抛弃处理,不进行数据的收集,现在研究者意识到这种做法相当不科学。病理学家起着双重作用,他们在比较病理生理学方面知识丰富,不仅能确认安全责任,还能为药效终点(efficacy endpoints)提供建议,解释动物模型信息。

在药物开发早期,病理学家从实验动物模型中获得的形态学数据为药物分子开始GLP阶段的检测提供安全策略,例如,药物试验中,当观察发现试验大鼠的生长板变薄时,将会导致候选药物的研发停止;检查动物模型关节畸形时可通过免疫组织化学的方法,这种方法能够直接指示出与效应机制相关的信号,并且只与处于生长期的啮齿动物相关。因此很明显,从早期的动物模型中获得安全性数据是非常有利的,而且有高水平的病理学家参与方案的制定可以研究早期获得的病理生理学的依据,并确保形态学终点数据的收集和解释。

2.2 在临床前药物夸大效应毒性研究中的风险控制作用

药物毒性主要来源于两个方面,一是与预期的目标靶位结合,另外一个则是与预期之外的其他分子相互作用。然而脱靶毒性按惯例更倾向与某种小分子有关,这种小分子可以与多种预期之外的靶位产生化学性结合,而大分子(如,蛋白质,核苷酸等)通过与一些受体的结合也可以产生此效应。药物在与受体的结合过程中可产生夸大效应,受体的夸大效应可产生毒性作用,如,由靶淋

巴细胞或巨噬细胞受体释放的细胞因子可增加Tc细胞或NK细胞的抗癌能力,但是,细胞因子释放量过多后,此效应会扩大,导致细胞因子以及大量作用于血管的细胞因子的级联释放,会有潜在的致命威胁。

病理学家通过从已知毒性机制中分辨出上述不同类型的机制,从而增加开发过程中的药物价值,通过开展不包括候选药物的药剂(如抑制性RNA)靶位调变实验,分析药物在动物体内所产生的反应及组织形态学变化,了解可成功识别安全靶位效应的病理生理学机制,或者控制由夸大效应产生的与毒力相关的风险。

2.3 在临床前药物剂量毒性中的风险控制作用

由于临床前毒性研究的目的在于测定产生毒性的剂量(包括给药途径和血药浓度)以及效应器官,从之前的效力试验和初步的检测毒性研究中尽可能获得对这些问题的充分认识,并且需要讨论涉及所有形态学变化结果的意义。如果在一项为期7天的药物研究中发现肺脏仅出现轻微毒性,那么同样剂量持续一个月会不会仅仅产生更强的不致命的毒性作用,或者该剂量是否应当增大到可以得到剂量限制毒性以供管理机构评价。同样,通过试验得到无副作用剂量(NOEL)也十分重要。病理学家可能会被问到某个剂量是否有效且无副作用,或者虽然肝脏未出现形态学变化,但是是一些化学指标如ALT含量轻微变化是否代表其引起了副作用。有多年的科学探索,并经过长期训练和经验积累的病理学家能够解决这些问题。例如,任何显著的心原肌球蛋白水平升高都是心肌退化或坏死的征兆,即使大范围的心脏取样都没有发现心肌细胞损伤。可见解决这类问题的关键是适当剂量的选择,并且需要病理学家掌握该化合物的翔实资料以及临床前药物开发的科研思路和工艺。

2.4 在临床前药物可逆性和延迟性毒性反应中的风险控制作用

可逆性和延迟性毒性反应是设计操作步骤时具有争议的方面,主要问题包括药物持续多长时间、给予多大的剂量以及终点时的情况等等,这些问题可以通过实验验证、经验估计、文献报道预测。当然,如果有无限的资源和时间,每一个实验都应该进行不同剂量的可逆性检测,应该设计一个合理的操作程序从而使临床医师用药时能够最

大限度地减少药物的副作用。

这个问题看起来比较简单,一定的形态学改变后可以通过停止用药进而恢复,但是在再生能力有限的器官出现明显的细胞坏死,那么即使停止用药也不能恢复其原有的状况。并且还存在着是否能用动物进行该实验的争议。不过,由于实际中并不会走向两个极端,而且药物的毒性也并不是不可预测的,因此需要提前检测可逆性。病理学家经过长期的训练,积累了丰富的经验,可以为许多可逆性试验提供很好的预测,因此需要一同参与制定试验计划,或者根据试验操作预测可能出现的变化。

病理学家的参与对于确定恢复期的长短有着非常重要的作用,他们会将许多因素考虑在内,包括:操作指导、复合物的半衰期、生物学特性、适应症以及应用后引起组织器官形态变化的程度等等。在快速试验中,一个好的方案至少可以保证复合物对动物的致病性最小,并且最少要保证动物能够存活四周,这样才能够确保许多病理学变化过程得到详细观察。如果要进行可逆性试验时还需要考虑许多因素,单个的设计不能代表所有的操作程序。

另外一个需要检测的是毒性的延迟作用和可逆性的关系,影响这两者关系的主要内容有:①用药后的时间。因为一些可逆性实验并不一定在检测时间段内能够观察到药物的毒性延迟作用;②病理学家是检查了所有的组织,还是只检查了与治疗相关的组织。对于用药后到动物剖杀前的这段时间,实验人员必须做出很好的选择才能够研究可逆性和毒性延迟作用,否则即使获得了一些有用的数据也只是运气问题,但是如果试图设计一个方案能够同时兼顾可逆性和毒性延迟实验,是不太明智的。因为对于单纯的可逆性实验,病理学家只需要观察那些肉眼可见的变化,而当检测药物的毒性延迟作用时需要对先前未见病变的组织进行检测,但这对于半衰期很长或者对许多组织有多方面广泛影响的检品(如抗体)是比较不利的。

病理学家在确定其相关性、严重性以及种属特异性方面的解释是至关重要的。在可逆性研究阶段,病理学家还可以根据相关征兆判断是完全可逆还是部分可逆,当有迹象显示是部分恢复时,

病理学家还能够及时采取相关措施使其向完全可逆方向发展,或者在某些情况下可以使病例组织器官的功能完全恢复,例如,肾小管坏死是一种很严重的病变,可以导致肾脏功能受损,但是通过停药两周能够使其完全恢复,尤其是当组织器官基础结构完好的时候(肾小管基底膜,肾脏脉管系统等)。如果病理学家发现虽然并没有完全恢复到静止期,但是有许多再生性的嗜碱性小管,伴随着较低的胞浆、胞核比率,此时一般为消退期,因为恢复到正常状态只是时间问题。

总之,在非临床前新药研发阶段的风险控制中,要确保开展的这些研究能够为人体实验提供安全可靠的依据,就要求对比较病理生理学、内科学、临床生物化学、血液学和其它学科有深刻的理解。而训练有素、经验丰富的病理学家即能满足这一要求。不当的风险控制管理会阻碍药物开发,甚至使研发停止,使研究者遭受损失,更为严重的是会危害患者健康。让病理学家参与到新药研发的风险管理队伍中来,帮助研发、监控研发,是成功研发与优良的风险管理策略相衔接的关键。

参考文献:

- [1] Non-clinical safety studies for conduct of human clinical trials of pharmaceuticals [J]. 1997.
- [2] Boone, L. and D. Meyer, et al. Selection and interpretation of clinical pathology indicators of hepatic injury in preclinical studies [J]. Vet Clin Pathol 2005, 34(3): 182-8.
- [3] Brennan, F. R. and G. Dougan. Non-clinical safety evaluation of novel vaccines and adjuvants: new products, new strategies [J]. Vaccine 2005, 23(24): 3210-22.
- [4] Foster, W. R. and S. J. Chen, et al. A retrospective analysis of toxicogenomics in the safety assessment of drug candidates [J]. Toxicol Pathol 2007, 35(5): 621-35.
- [5] Pritchard, J. F. and M. Jurima-Romet, et al. Making better drugs: Decision gates in non-clinical drug development [J]. Nat Rev Drug Discov 2003, 2(7): 542-53.
- [6] Serabian, M. A. and A. M. Pilaro. Safety assessment of biotechnology-derived pharmaceuticals: ICH and beyond [J]. Toxicol Pathol 1999, 27(1): 27-31.
- [7] Verdier, F. Non-clinical vaccine safety assessment [J]. Toxicology 2002, 174(1): 37-43.

(修回日期)2011-09-15