



发现

## 您对脱靶倾向了解多少？

### 与资深首席科学顾问兼药物发现与开发行业专家 Stan Spence就脱靶倾向的理解进行问答

Stan Spence为Charles River科学顾问委员会成员，拥有30多年的制药和生物技术药物开发经验，最初在Merck临床前安全评估小组从事毒理学研究，而后在其职业生涯中，一直潜心于多种上市药物的开发。Stan还曾担任Centocor和Wyeth的高级董事、Novartis的临床前安全执行董事以及C4 Therapeutics的非临床开发副总裁。

凭借向美国食品药品监督管理局/欧洲药品管理局/独立行政法人医药品医疗器械综合机构 (FDA/EMA/PMDA) 提交非临床策略的经验，Stan曾受邀在众多社会科学会议以及FDA和美国国立卫生研究院 (NIH) 发表演讲。Stan的经验包括广泛的小分子和生物疗法的非临床开发，以及生殖、发育和青少年毒理学。

#### 什么是脱靶倾向？

通常，脱靶倾向包括受体、离子通道、转运蛋白、酶和蛋白质的任何结合、抑制、降解或激活，而不是已知与临床药物不良反应有关的预期药理学靶标。

具有未知脱靶效应的候选药物上市销售的可能性是多方面的。在没有全面了解候选药物结合特性的情况下研制候选药物具有潜在风险。具有严重脱靶倾向的候选药物更有可能在药物开发过程中的任何环节失败。

EVERY STEP OF THE WAY

## 为诊所降低风险和为患者降低风险之间有区别吗？

没有区别，药物开发成功的关键始终是把患者放在首位，这就要求药物不仅有效，而且安全。对于危及生命的适应症，如癌症，如果风险评估支持脱靶效应可控的可能性，即不危及生命，并且在合理超过预期治疗暴露量的情况下发生，则可以在早期临床开发中接受部分倾向。但是，这会将某一已知风险推向最昂贵的开发阶段，即临床阶段，并且可能导致本可以避免的临床毒性和后期失败。虽然对于治疗危及生命的适应症的药物，其新药临床试验申请 (IND) 可以受理，但存在重大风险，药物开发团队应根据证据权重做出决策，并将临床成功的可能性放在每个决策的首位。

## 脱靶效应的主要影响是什么？

意外的脱靶药理学可能导致毒性，并导致药物损耗，这可能发生在药物开发的任何阶段，具体取决于靶标和药物平台。因此，应在药物开发过程的早期确定脱靶倾向，以帮助选择成功可能性最高的候选药物。虽然在毒理学研究中可以降低大多数脱靶毒性的风险，但有些脱靶毒性可能要到后期临床开发时才会显现。鉴于此，在药物开发过程的早期识别和量化这些倾向至关重要，以避免使患者暴露于潜在无法控制的毒性，并避免代价高昂的后期临床失败。

## 在研发过程中，较早或较晚发现脱靶对药物开发研究有何影响，尤其是在小型和初创生物技术公司？

后期损耗是最坏的情况，具有重大的财务影响，可能会对小型公司的生存能力产生深远影响，应不惜一切代价避免。基于“证据权重”的严格投资组合决策，可以将原本用于临床成功可能性较低的分子的资金重新用于研究，以创建具有更高临床成功可能性的改进分子，并更好地管理公司支出，从而延长现金生命周期。

## 什么样的策略可以帮助管理药物项目和靶标生物学中的危害与风险？

早期识别靶向和脱靶倾向使科学家能够通过盘点可能出现的所有毒性来进行危害评估。危害评估为毒理学或非临床开发项目的蓝图奠定了基础。对于一些脱靶倾向，与特定毒性的因果关系已被人熟知，可以迅速做出开发决策。其他脱靶倾向可能会影响毒理学项目的物种选择和/或需要有目的地设计后续分析和/或在早期毒理学研究中纳入非标准终点，以更好地了解特定毒性在临床环境中表现出来的风险或可能性。而后，可以根据证据权重法，考虑体内毒理学特性，并将暴露量与模拟的人类治疗暴露量做比较，做出明智的投资组合决策。总的来说，这说明了临床成功的可能性。

## 脱靶结合一定是负面事件吗？

脱靶结合和药理学并不一定是负面结果。一些脱靶结合可能无关紧要，而其他脱靶结合可能会提高药物的有效性。这实际上取决于适应症、靶向和脱靶生物学以及脱靶效应的效力。

除了快速终止不可行的候选药物研究并利用这些知识产生改进的候选药物外，了解结合特性可让您更好地管理药物项目和靶标生物学中的危害与风险，从而促使做出更好的决策并优先考虑研究活动。

---

申办者并非总能找到完美的分子。有时,对于一家公司来说,在没有脱靶“命中”的情况下创建备份分子是非常困难的。接下来的问题是如何进一步表征、了解和减轻预期的脱靶效应。我想这就是Charles River可以带来巨大价值之处。

在某些情况下,对脱靶结合详细评估的结果还可能是重新利用分子或衍生出新分子,并将这些分子有目的地与所关注的新靶标结合,从而将研究推向令人激动的新方向。

如需了解有关Retrogenix平台如何识别脱靶结合的更多信息,请参阅与技术开发负责人Mark Aspinall-O'Dea的问答,或[联系我们](#)与专家交谈。