

上海凡默谷信息技术有限公司



上海市浦东新区峨山路91弄58号伟泰大厦B座3楼



021-5026 3208 / 5026 3209



market@pharmogo.com



www.pharmogo.com



关注公众号
了解更多资讯



DILIsym[®]

药物性肝损伤评估软件

 SimulationsPlus

 PharmGo 凡默谷

什么是 DILIsym?

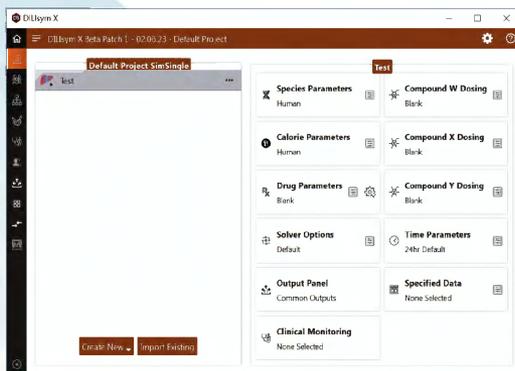


- DILIsym是美国Simulations Plus公司开发的一款定量系统毒理学(QST)商业软件,用于预测和解释化合物潜在的药毒性肝损伤(Drug-Induced Liver Injury, DILI)。

- 在开展首次人体试验FIH或开展临床药毒性肝损伤试验之前预测该化合物的DILI风险,从DILI的角度筛选最有可能成功的候选药物或指导决策;预测不同给药剂量或不同给药方案下的DILI风险,指导给药剂量的选择;提高申办方与法规监管机构关于肝毒性问题沟通的信心,从而让受试者更少,更安全。

截止到2022年底
采用DILIsym建模
提交给FDA等法规机构的项目

已达33个



药物等模型参数的输入界面



法规申报中, 何时使用DILIsym?

DILIsym 模拟项目用于支持以下类型的讨论

新化合物与同类化合物在DILI上
表现出不同的毒性机制

与同类化合物(临床有DILI)相比,新化合物
的作用机制和体内暴露相结合表明其肝
毒性较小

模拟结果将增加在将要
开展的临床试验中不会
发生肝损伤的信心

模拟结果将增加不是该
药物导致临床上出现肝
损伤的信心

模拟结果将指导即将要
开展的临床试验的设计

DILIsym 模拟项目用于支持药物研发多个阶段与监管机构的互动



DILIsym模型架构



DILIsym模拟软件预测肝毒性是通过整合化合物在肝脏中的暴露、药物性肝损伤DILI涉及的机制、受试者个体间变异三个方面的相互作用来实现的。

DILIsym包括了主要肝细胞(如肝细胞、Kupffer细胞)、胆管细胞(胆管上皮细胞)、细胞内生化学系统(如线粒体功能)和化合物在全身的动力学(如药物的分布与代谢)。通过大量的公开文献数据, DILIsym软件建立可代表小鼠、大鼠、狗和人的生理、生化过程的模型。通过SimPops虚拟群体功能, 还可考察个体间变异。

通过DILIsym的图形界面操作, 可设置新的模拟试验, 包括化合物、给药剂量、给药频率、持续时间、机制和物种等信息。可以开展个体或群体的模拟。模拟结果除了在软件中显示外, 还可导出到其他软件做进一步分析; 也可使用命令行运行模拟计算, 从而作为流线型 workflow 中的一部分。

DILIsym建模软件的功能

DILIsym人模型:

通过多维度的参数来表征人体的生理, 以评估候选药物在人体发生DILI的风险。通过整合候选药物的PK和PD信息, 预测肝脏酶水平(如丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)、其他临床变量(如胆红素、凝血酶原时间、INR)以及组织器官的特性(如肝脏重量、GSH含量)随时间变化的曲线。药物作用下游机制的其它假说也可进行研究, 包括活性氧/氮的增加、ATP的利用、肝细胞的直接坏死和胆汁酸转运体的抑制。

DILIsym犬模型:

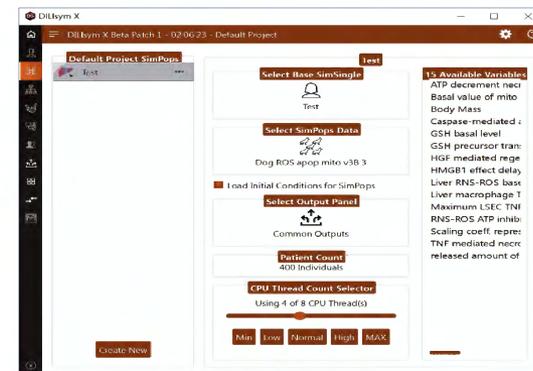
通过多维度的参数来表征比格犬的生理, 以评估候选药物在犬体内发生DILI的风险。

DILIsym大鼠模型:

通过多维度的参数来表征SD大鼠的生理, 以评估候选药物在大鼠体内发生DILI的风险; 可以整合化合物的PK与PD信息以预测肝脏生物标志物水平随时间的变化曲线。

DILIsym小鼠模型:

通过多维度的参数来表征C57B1/6小鼠的生理, 以评估候选药物在小鼠体内发生DILI的风险; 可以整合化合物的PK与PD信息以预测肝脏生物标志物水平随时间的变化曲线。



群体变异参数的设置选项

转化研究:

将化合物的体外、小动物和大动物数据可整合到DILIsym单一平台上, 从而更好地为项目推进决策提供依据, 包括实验设计、分析方法选择和采样时间。

虚拟群体SimPops模型:

通过SimPops可产生不同的虚拟个体(包括人、犬、大鼠、小鼠), 这些个体包括了影响DILI的潜在生物化学和机制因素的变异, 其中人体模型的数据是最多的。

主要用途/优势

预测化合物在人、犬、大鼠、小鼠的DILI风险

评估给药方案对潜在DILI的影响，并调整给药方案降低DILI风险

追踪导致潜在DILI风险的机制

跨种属DILI机制的差异

识别与DILI风险相关的非标准的机制性安全生物标志物

整合非临床和临床数据，促进最大限度地使用研发数据

自定义SimPops参数以反映临床受试者的变异特征

以反映临床人群的特征

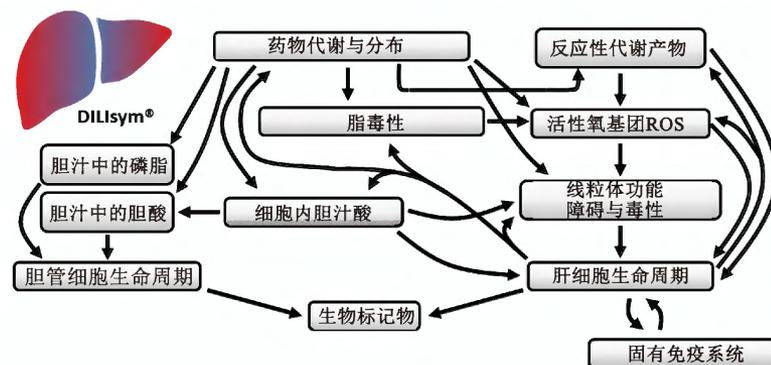
根据潜在的DILI筛选候选药物

DILIsym包含的机制

DILIsym基于以下的理念进行开发，通过化合物(母药和/或代谢产物)在肝脏中的暴露从而引起各自内在的毒性机制来描述可能产生的DILI。目前包括的机制有：



这些机制单独或联合作用可导致肝细胞凋亡或坏死。肝细胞坏死释放损伤相关分子模式(DAMP)分子，能够激活先天免疫细胞(如Kupffer细胞)。活化的免疫细胞将产生介质，可用于扩增正在损伤的细胞和/或促进肝脏的再生。免疫细胞也可能由于持续的炎症过程而积累。此外，上述因素可能也会为适应性免疫反应的发展提供环境。



DILIsym还包括多个导致DILI的机制，包括受化合物的暴露影响的细胞内生化系统(如线粒体、胆汁酸、活性氮/氧)、肝细胞和胆管细胞生命周期、先天免疫反应的激活。DILIsym可以输出包括细胞死亡时肝细胞释放的生物标志物及总胆红素的增加，以反映由于肝细胞损失或直接的胆红素的作用酶/转运体复合效应导致的肝功能损伤。还可输出新兴生物标志物(如GLDH, miR-122, CK-18)，开展新的机制研究。SimPops模型可考察个体间变异性对DILI的影响。

线粒体毒性机制

由于线粒体负责细胞ATP的大部分合成，线粒体功能的损伤在DILI中可发挥重要的作用。破坏任何ATP的合成都会导致ATP水平降低，引发其它细胞生化过程的紊乱，最终导致细胞坏死。

母药及其代谢物可能以多种方式破坏ATP的产生，最常见的是通过解偶联减少线粒体蛋白浓度梯度，抑制电子传输链通量，或直接抑制ATP的合成。活性氧/氮(ROS/RNS)产生的增加也能减少ATP的合成。

此外，还开发了体外线粒体呼吸和ATP生成模型(MITOsym)，该模型可以与体外线粒体试验检测结果直接比较。用于确定MITOsym的细胞参数包括耗氧率(OCR)和细胞外酸化率(ECAR)，ETC活性和糖酵解功能的变化。

活性氮氧机制

化合物及其稳定或活性代谢物可通过减少细胞抗氧化剂、化合物直接介导或活性代谢物介导的相互作用等机制，导致肝细胞中活性氧/氮(ROS/RNS)产生的增加。ROS/RNS的轻微增加可触发caspase酶的激活，引发caspase介导的肝细胞凋亡。ROS/RNS的大量增加可诱导肝细胞ATP的降低，进而破坏其它细胞生化过程(如线粒体电子传递链活性，胆汁酸转运)，最终导致肝细胞坏死。在DILIsym中，ROS/RNS可以在肝脏的任何区域产生并扩散到相邻区域。

胆汁酸机制

胆汁酸是调节脂质平衡和细胞功能的重要调节分子。然而，当它们在肝细胞中淤积时，会产生毒性作用。抑制肝脏外排转运体，如BSEP、MRP3或MRP4，可能会导致胆汁酸超出生理浓度，进而导致肝脏毒性。该模型中胆汁酸生物化学包括与肝脏毒性有关的特定胆汁酸的动态变化，包含了胆汁酸的合成、吸收、再循环和流出。药物介导的胆汁酸的动态变化可以增加细胞内的胆汁酸，继而产生肝脏毒性。并对波生坦等典型化合物进行了模拟，以完善该模型，确保胆汁酸毒性的模型表现与现有数据一致。

先天免疫机制

先天性免疫反应包括巨噬细胞(Kupffer)和肝窦内皮细胞(LSEC)群。巨噬细胞和巨噬细胞产生的免疫调节分子已被证明可以改变动物模型和患者的肝毒性。

肝细胞生命周期机制

DILIsym对单个肝细胞(坏死、凋亡和有丝分裂)进行了明确的跟踪，可以与组织学数据进行比较。成熟的和年轻的肝细胞被分开包括在内，因为它们可能有不同的坏死和凋亡率，而且无生命力的细胞会以特定的半衰期被清除。

临床生物标志物输出机制

DILI的主要临床指标包括许多生物标志物，其中很多包含在DILIsym中。DILIsym包括经典的血清生物标志物，如谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、胆红素(总、偶联和未偶联)和凝血酶原时间。DILIsym还包含了DILI的新兴生物标志物，如HMGB1、细胞角蛋白18(K18)、山梨醇脱氢酶(SDH)、精氨酸酶-1(Arg-1)和micro-RNA 122(miR-122)。DILIsym还包括许多其他有助于评估肝损伤水平的关键机制的输出，如活肝细胞的比例、肝脏中三磷酸腺苷(ATP)和谷胱甘肽(GSH)的水平，以及各种PK输出。活肝细胞的比例随着时间的推移而被输出，反映了肝细胞的净损失和再生。结合底层模型的机制，DILIsym可以预测给定ALT曲线对应的肝细胞损失。

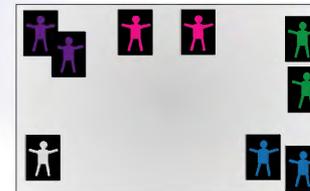
群体模拟SimPops

SimPops群体模拟用于解释个体间变异，包括影响DILI的潜在生物化学和机制因素的变异。可通过设置数个重要的个体间参数的变异性来考察导致DILI的潜在影响。包括谷胱甘肽基线水平、细胞对氧化应激的反应、肝细胞恢复速度、炎症等。SimPops中的药物特异性包括代谢和分布参数的变异性。

SimPops



SimCohorts



应用案例

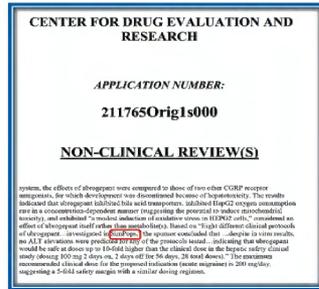
案例1：评估候选药物的DILI风险

艾尔建公司的Ubrogepant（候选药物）与Telcagepant（临床上有DILI）和MK-3207（临床上有DILI）化学结构上很相似，申报方想考察Ubrogepant在临床上是否有DILI风险，DILIsym评估这三种化合物引起肝毒性的可能性，涉及的机制包括线粒体功能损伤、胆汁酸稳态的破坏和氧化应激的定量评估，以及肝细胞和肝细胞内剂量依赖药物暴露的评估。DILIsym成功模拟了Telcagepant和MK-3207在临床试验中使用的给药方案下的肝毒性。

相比之下，DILIsym预测在Ubrogepant治疗期间不会产生肝毒性，即使每日给药剂量高达1000mg（推荐临床给药剂量100mg）也是安全的。DILIsym的模拟结果作为FDA批准Ubrogepant上市的科学依据之一，且药品说明书中无药物肝损伤的警告。此外，另一个公司Bioheavn也开展了Rimegepant和Zavegepant两个CGRP受体拮抗剂的DILI评估，模拟结果表明这两个候选药物无肝毒性，后来辉瑞公司以110亿美元的价格从Bioheavn公司收购了CGRP项目线。

部分参考文献：

Mechanistic Investigations Support Liver Safety of Ubrogepant. Brenda Smit, et al. Toxicological Sciences, Volume 177, Issue 1, September 2020, Pages 84–93.



其他应用案例：

- 预测并比较lxivaptan（候选药物）和tolvaptan（临床上有DILI）的药物性肝损伤，并将预测结果作为IND申报资料的一部分并提交给FDA。
- 引起remdesivir, tolvaptan, pexidartinib, TAK-875肝毒性风险的机制分析。
- 比较几种大环内酯类抗生素的肝脏安全机制，作为solithromycin新药申请的依据。
- 鉴定Entolimod和GGF2肝脏安全性的生物标志物分析。
- 指导新型抗生素候选药物BAL30072的剂量优化。

关于我们

美国Simulations Plus：全球领先的生物模拟软件开发与服务商

Simulations Plus创立至今近三十载，为全球客户提供用于药物发现、药物开发、临床研究、法规监管申报的模型引导的药物研发软件和相应的咨询服务，涵盖人工智能/机器学习、生理药代动力学、定量系统药理学/毒理学、群体PK/PD建模等。

15+

全球监管机构
在使用我们的软件

200+

各类型的企业
在使用我们的软件

350+

超过50个国家的学术机构
在使用我们的软件

6

FDA资助合作且正在开
展中的MIDD项目

凡默谷PharmoGo：制药领域模拟软件专业供应与技术服务商

凡默谷团队专注于模型引导的药物研发，提高中国创新药与仿制药的研发效率。

部分企业用户

百济神州、迪哲医药、和记黄埔、华领医药、济民可信、豪森医药、维泰瑞隆、华东医药、京新药业、台湾中环、英矽智能InSilico、正大天晴、药明德、合全药业、圣苏新药、康龙化成、新领先、上海医药集团、硕迪生物、诺华Novartis、罗氏Roche、赛诺菲Sanofi等

部分医院用户

北京协和医院、北京医院、北京大学第一医院、北京大学第三医院、中国人民解放军总医院、首都医科大学安贞医院、中日友好医院、首都医科大学宣武医院、北京高博博仁医院、上海儿童医学中心、复旦大学附属华山医院、复旦大学附属中山医院、复旦大学附属儿科医院、上海中医药大学曙光医院、上海市胸科医院、江苏省人民医院、浙江大学附属第一医院、浙江大学附属第二医院、福建医科大学第一医院、中山大学孙逸仙医院、中南大学湘雅三医院、济南市中心医院、苏州大学附属第二医院、吉林大学附属第一医院等

法规部门

CDE、中检院化药所、中检院安评所、浙江药检院、湖北药检院、四川药检院、山东药检院、江苏药检所、甘肃药检院、广东药检所、上海药检所、北京药检所、厦门药检院、内蒙药检院、深圳药检院、广西药检所、贵州药检所、湖南药检院等

学术单位

上海药物所、中科院药物所、医科院生技所、防化研究院、中国医药工业研究总院、国家上海新药安全评价中心、国家成都新药安全评价中心、深圳湾实验室、台湾财团法人生物技术中心、台湾财团法人生物技术中心、台湾财团法人医药工业技术发展中心、中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学、复旦大学、山东大学、上海中医药大学、北京中医药大学、天津中医药大学、中南大学、中山大学、首都师范大学、中国医科大学、中国医药大学、陆军军医大学、石河子大学等