MEDICILON

美迪西
新途径方法(NAMs)
研发服务平台



以技术为支柱
以效率为引擎

前言：2025年4月，美国FDA宣布在单抗类药物领域逐步放弃动物试验，用其他体外技术和模型来替代动物实验，这一决策标志着基于AI、类器官等新技术的新途径方法（NAMs）正式进入药物安全评价的主流实践。以AI驱动的高精度计算机模拟机制建模和先进的体外模型为代表的NAMs正在重塑药物研发的规则。NAMs能够通过提供更具人体相关性的数据，助力企业高效、低成本地推进创新药开发，在全球竞争中领先同类药物审批，同时响应科学性、伦理性与可持续发展的要求。

新途径方法（New Approach Methodologies, NAMs）

NAMs指不再单纯依赖于传统动物实验，而充分整合先进体外模型、计算机建模和人工智能（AI）技术、能够支持药物安全性和有效性评价的药物开发新模式，以减少乃至替代传统动物实验。高质量NAMs数据通过体外(*in vitro*)、离体(*ex vivo*)和计算机模拟(*in silico*)实验产生。主要包括：

- **先进体外实验：**如3D细胞培养、器官芯片（Organ-on-Chip）、微生理系统（MPS）、类器官（Organoid）等，能更好模拟人体生理病理环境。
- **机制建模与人工智能：**如生理药代动力学（PBPK）、定量系统药理学（QSP）、定量系统毒理学（QST）模型、免疫原性预测等，基于体外/计算数据预测人体药代、药效、剂量等。

NAMs的优势

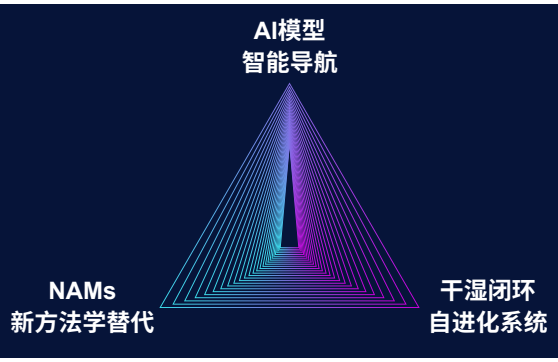
→ **提高新药开发的成功率：**NAMs能够更准确地模拟和预测人体内的药物作用机制、疗效与毒性，从而提升药物筛选和开发的科学性和成功率。

→ **降低动物试验的需求，减少研发成本并缩短药物上市时间：**NAMs能够在药物安全性与有效性评估等诸多环节，提升预测准确性的同时，显著减少乃至替动物实验，大幅节约研发成本、加速药物审批，更加符合伦理及社会发展需求。

美迪西NAMs药物研发服务平台

核心亮点：三位一体架构

AI驱动+NAMs替代+干湿融合——
助力生物医药在研发早期识别并把握NAMs策略下的
创新机会，从而在全球市场竞争中赢得先机与核心优势。



AI药物发现服务平台

美迪西AI药物发现服务平台可提供蛋白结构预测与模拟、结合位点发现、信息提取与清洗，以及定制化项目数据库构建等，满足科研工作者多样化的需求。此外，平台还深度助力 Target-to-hit、Hit-to-lead、Lead-to-PCC 等关键研发阶段，为药物研发提供了全方位的技术支持，加速药物研发管线进程。

体外安全评估技术平台

体外安全谱
- GPCRs
- 核受体
- 离子通道
- 转运体
- 酶实验

细胞毒性
- CellTiter Glo/LDH/MTT/CCK-8
- 细胞凋亡/坏死/铁死亡
- HepG2, HUVEC, HEK293, SH-SY5Y等
- 原代肝细胞、PBMC、红细胞、血小板等

线粒体毒性
- ROS检测
- 线粒体膜电位检测

心脏毒性
- hERG膜片钳和放射性配体结合试验
- Nav1.5和Cav1.2放射性配体结合试验
- iPSC衍生的心肌细胞-2D/3D细胞毒性检测

肝毒性
- 肝类器官活力检测
- HepG2/原代肝细胞线粒体应激 - Seahorse检测
- 线粒体膜电位检测
- ROS检测

肾脏毒性
- MDCK、HEK293、Vero、HK-2细胞毒性试验
- 原代食蟹猴、大鼠或猴肾细胞细胞毒性试验

遗传毒性
- Mini-AMES试验
- AMES试验
- 增强AMES试验
- 体外染色体畸变试验
- 体外微核试验

肿瘤类器官毒性
- 已建立12个肿瘤类型、43株肿瘤类器官模型
- 肿瘤类器官毒性试验-CTG，LDH
- 肿瘤类器官转录组学研究-RNAseq
- 肿瘤类器官免疫组化研究

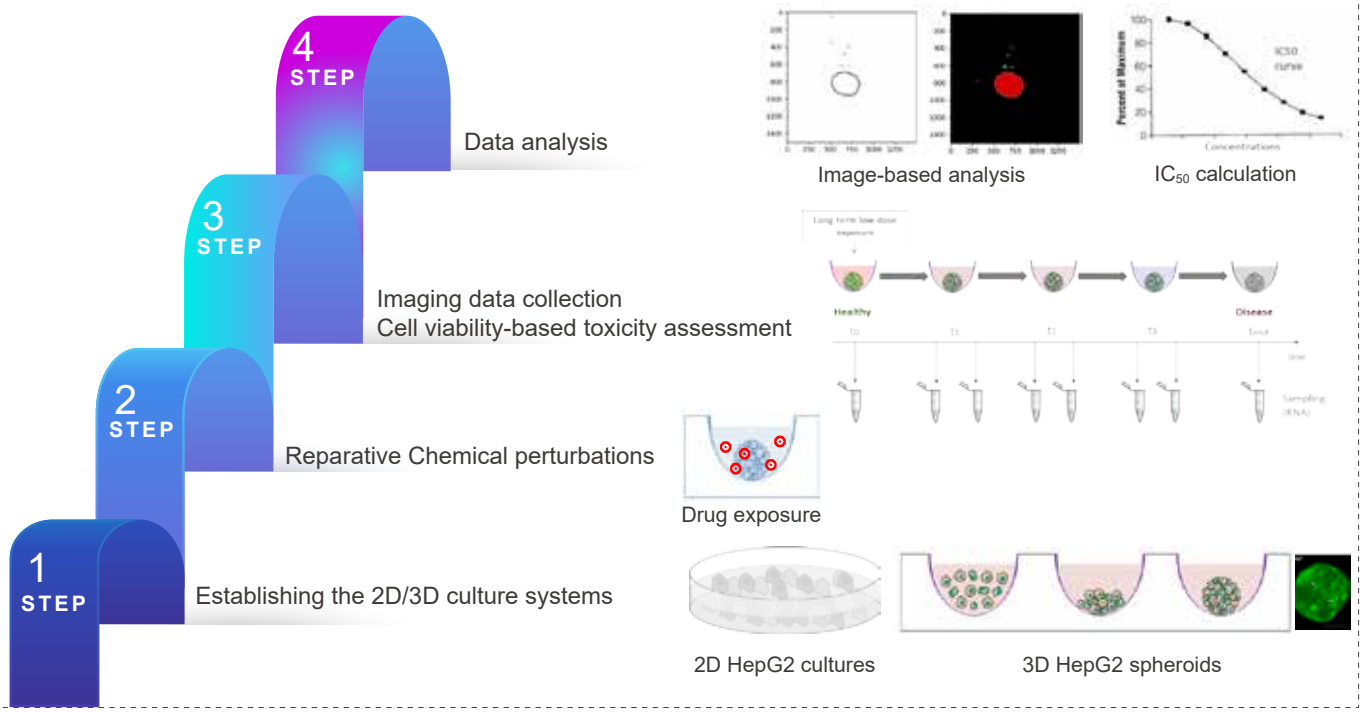
免疫毒性
- 人全血/PBMC细胞因子释放试验
- T细胞增殖/活化
- B细胞增殖/活化
- 混合淋巴反应 (MLR)
- PBMC-PDXO共培养

光毒性
- 体外3T3细胞中性红摄取试验

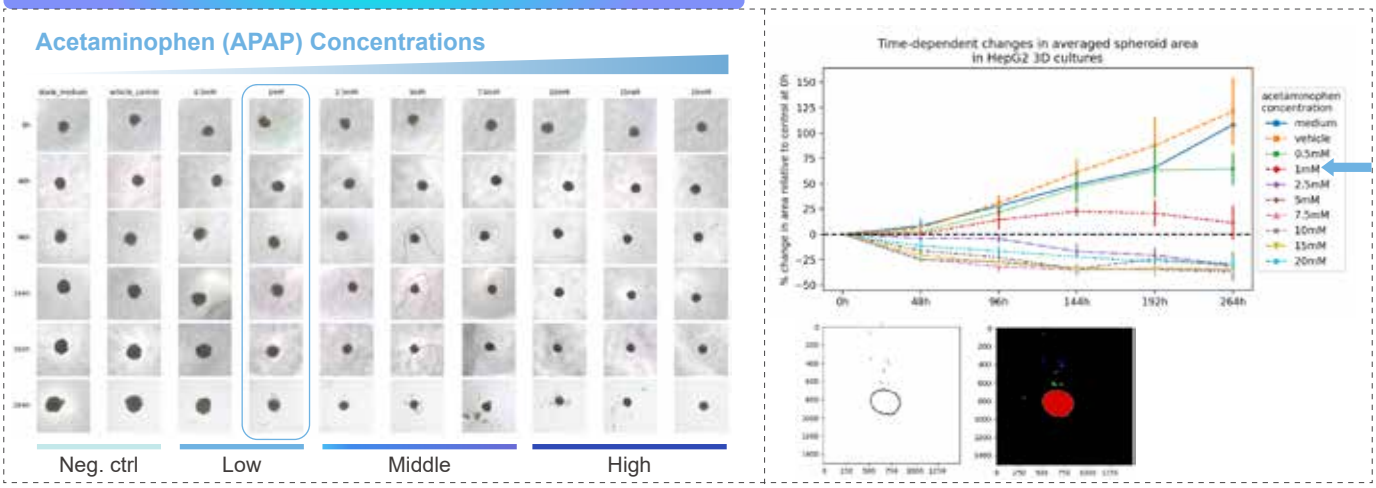
制剂安全性
- 体外溶血试验

证据权重分析(WoE)
- 致癌性评估的证据权重分析
- 幼龄动物安全性评估的证据权重分析
- 生殖毒性安全性评估的证据权重分析

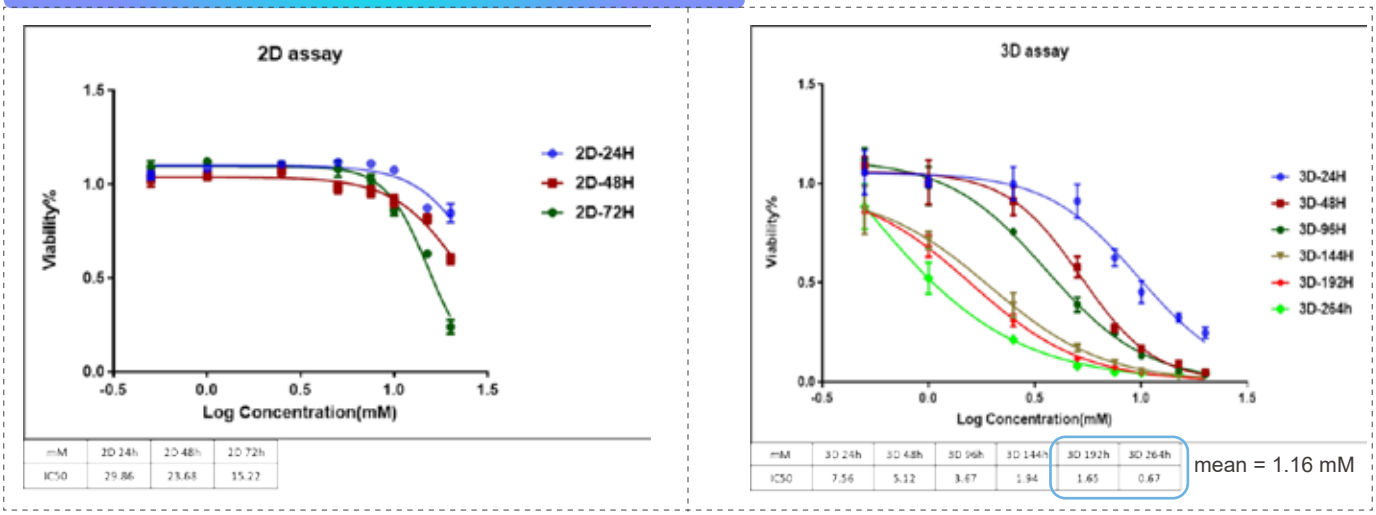
体外3D细胞培养体系-HepG2细胞



案例分享: 体外3D细胞培养体系-HepG2细胞毒性测试



案例分享: 体外3D细胞培养体系-HepG2细胞毒性测试



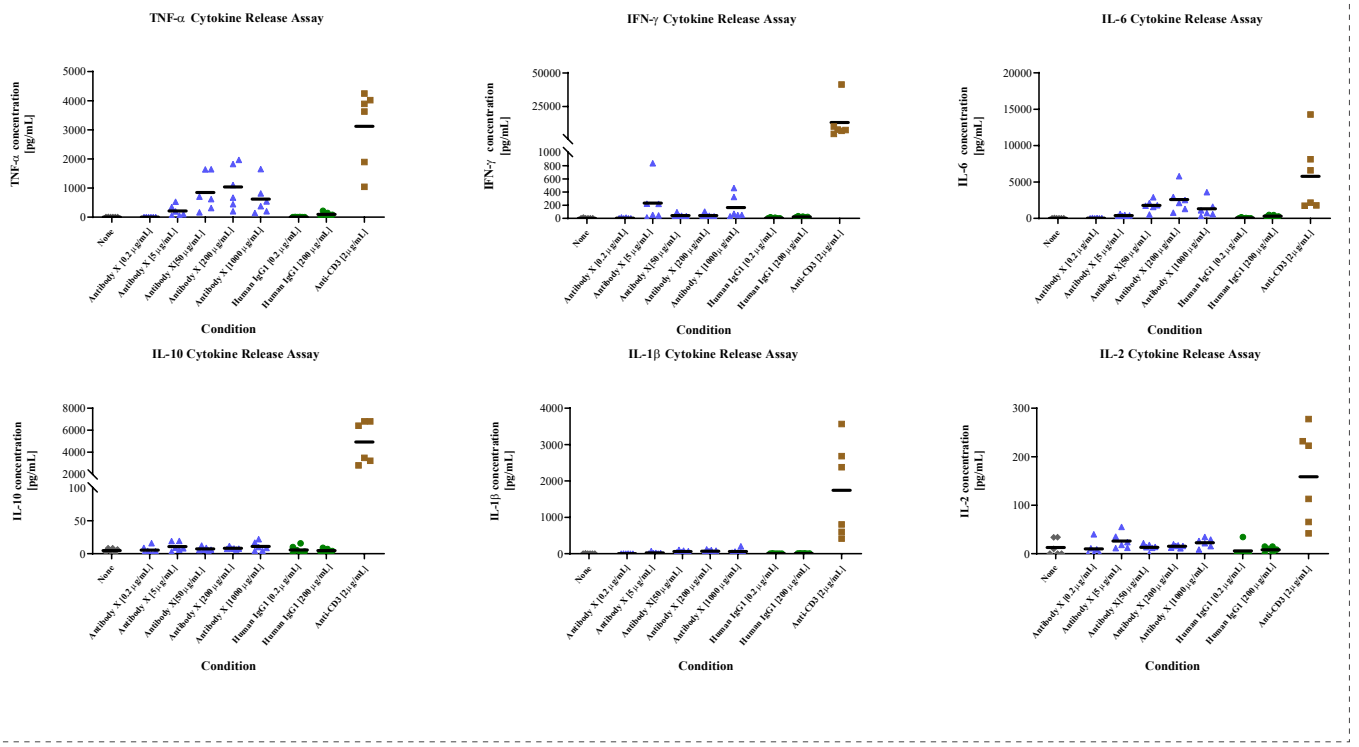
细胞因子释放实验

根据CDE在2020年发布的《药物免疫原性研究技术指导原则》，高风险免疫相关生物药（如免疫检查点抑制剂、激动剂、双抗等）在IND申报前，必须进行体外细胞因子释放试验（CRA）。该试验通常使用人外周血单个核细胞或全血，在液相或固相环境中与药物孵育，以评估其引发细胞因子风暴的风险。

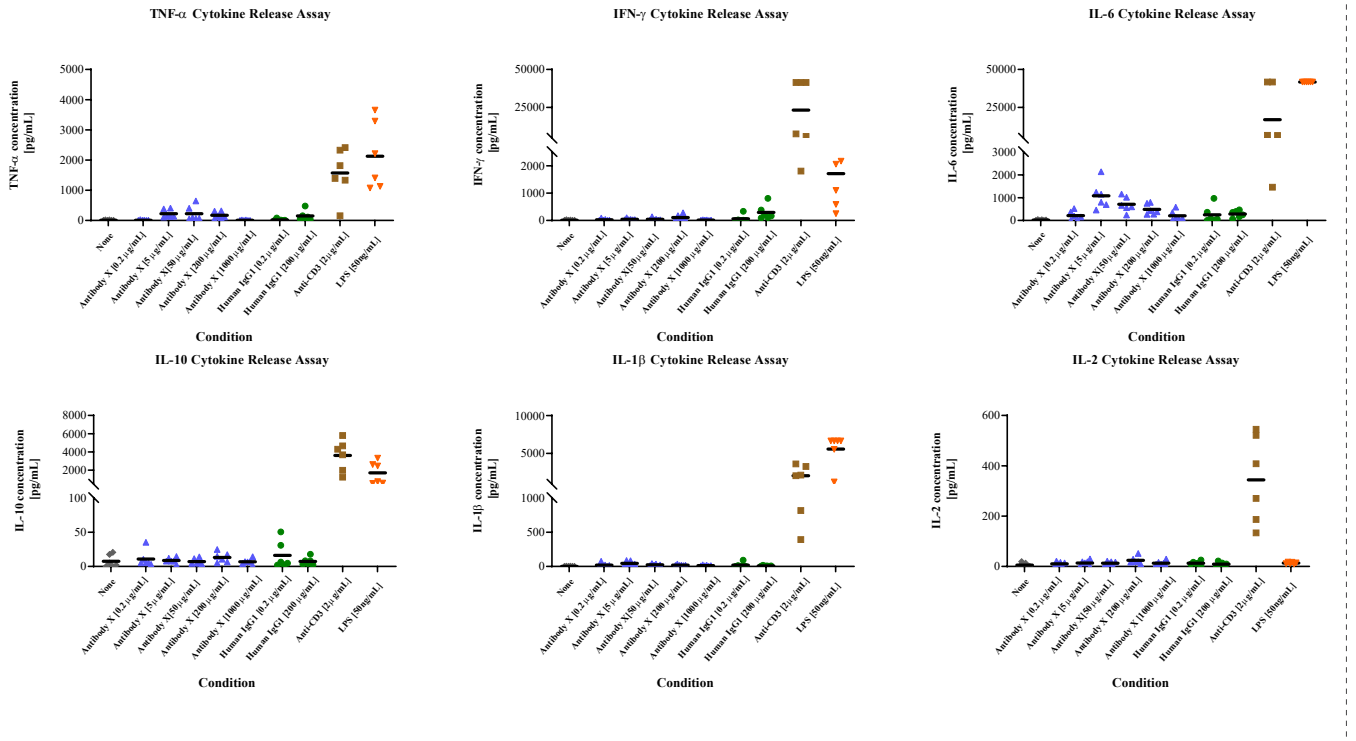
Experimental design	
Cells	3-6 donors, fresh PBMC preferred
Incubation system	Liquid phase and solid phase
Incubation time	6h, 24h or 48h (usually two time points will be OK)
Negative control	Formulation buffer, PBS
Isotype control (for antibody)	IgG1, IgG4
Positive control	Anti-CD3, LPS
Routine cytokine panel	8 cytokines：IL-2, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-12p70 10 cytokines：IL-2, IL-6, IL-10, IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-12p70, IL-8, IL-13

设计体外细胞因子释放实验

案例分享：细胞因子释放实验 - 固相法

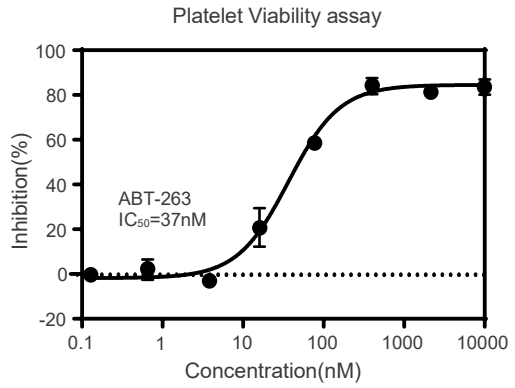


案例分享：细胞因子释放实验 - 液相法

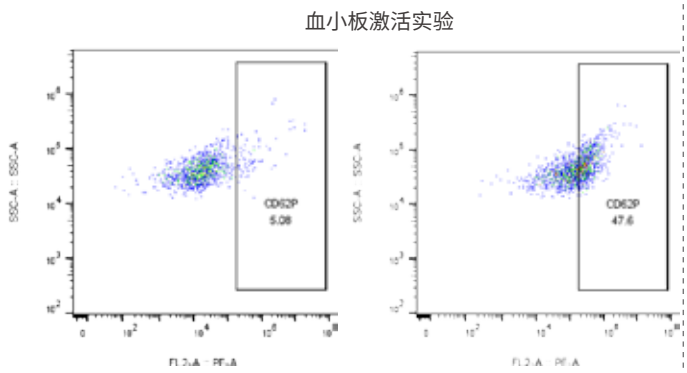


MEDICILON

案例分享：血小板毒性 - 血小板激活实验

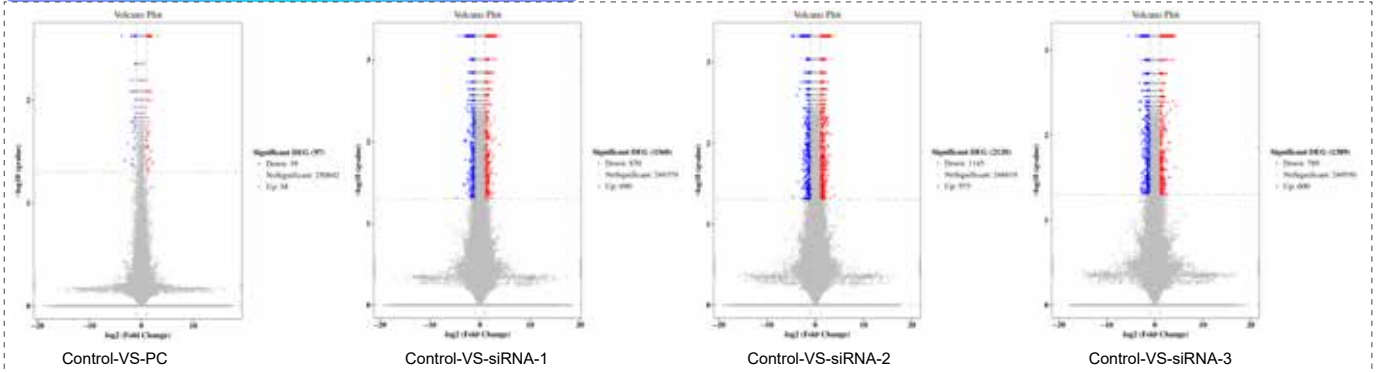


人新鲜血小板与ABT-263化合物共同孵育24小时，CTG检测血小板毒性，结果显示ABT-263化合物有较强的血小板毒性，与文献报导相符。



人新鲜全血经ADP处理5分钟，anti-CD42、anti-CD62P染色，流式分析，结果显示ADP处理能够显著激活血小板（CD62P+ cells）。

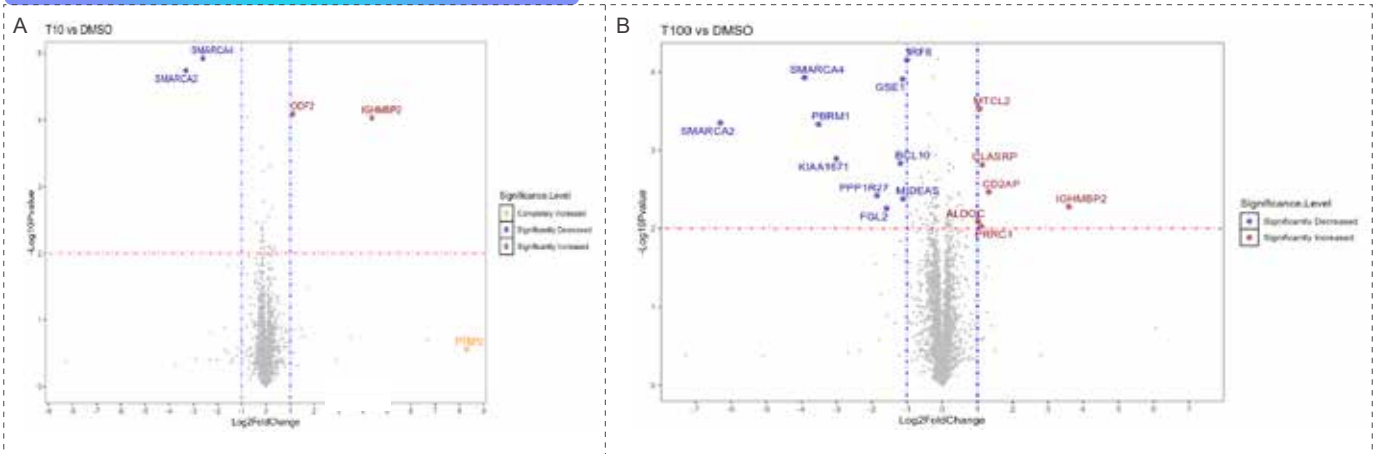
案例分享：小核酸脱靶研究 - 转录组学



Control-VS-PC　Control-VS-siRNA-1　Control-VS-siRNA-2　Control-VS-siRNA-3

HepG2细胞转染不同的siRNA（10 nM）后，收取细胞沉淀，进行转录组测序，分析可能存在的脱靶基因。红色表示转染siRNA后，mRNA有显著上调的基因，蓝色表示有显著下调的基因，灰色表示无显著变化的基因。

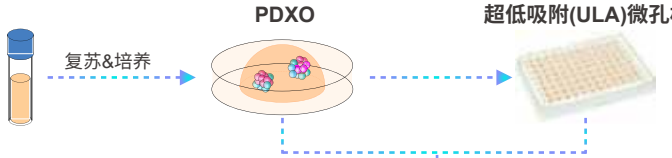
案例分享：PROTAC脱靶研究 - 蛋白组学



Smarca2/4 PROTAC处理MV-4-11细胞(DMSO, 10 nM, 100 nM), 图A 及 图B 显示该PROTAC在10nM条件下主要降解Smarca2以及Smarca4，而其浓度升高至100nM后有过多的脱靶现象发生。

PDXO平台

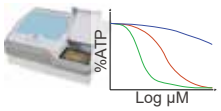
PDXO用于体外药效评估



适用于其他体外检测

- 基因编辑，转染等
- Western blot，全外显子/转录组测序，流式细胞分析，免疫组化，免疫荧光等

酶标仪检测



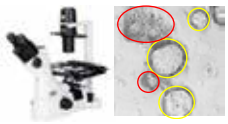
药效检测

- CCK-8/阿尔玛蓝
- CTG_3D（基于ATP，化学发光）

细胞治疗 (共培养)

- LDH释放检测（短时间内）

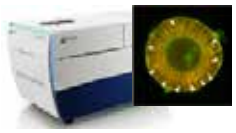
明场图像的分析



基于图像的疗效评价

- 共培养系统
- 定性：PDXO形态改变
- 定量：(1)单位面积PDXO数量；(2)表面积/周长等

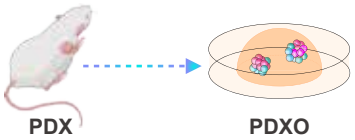
免疫荧光成像分析



免疫荧光成像分析

- 特色分析：细胞/PDXO数量、大小、形态、表型、生物标志物表达、通路、浸润、凋亡、细胞杀伤等
- 适用于IO和临床前研究

美迪西PDXO库

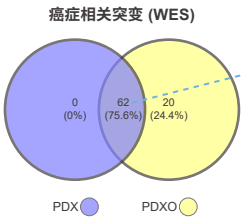


一致性

PDXO Biobank in Medicilon

- **Cancer Type:**
  CRC, Gastric Cancer, Pancreatic Cancer, Sarcoma, Lung Cancer, Cervical Cancer, Endometrial Cancer, Prostate Cancer, etc.
- **Development:**
  - Passage > 5 times
  - Removal of murine fibroblasts
  - Freeze/Thaw (≥1x106 cells/vial)
  - Histology assessment (H&E)
  - Bright field (morphology)
  - WES/RNAseq (PDX)
  - *In vitro* SOC drug efficacy test
  - Cell line development

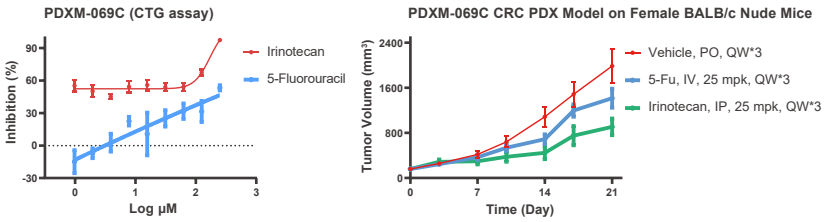
1. PDXO保留了所有与癌症相关的PDX突变



示例: 069C

KRAS: G12V;
PIK3CA: E453Q;
TP53: G245S;
APC: V1822D;
RET: G691S;
BRCA2: N372H;
BARD1: R378S, P24S, V507M;
CDKN1A: S31R;
CHEK2: R180C;
FGFR4: G388R;
ALDH2: E457K

2. PDXO与PDX的药物反应检测相一致

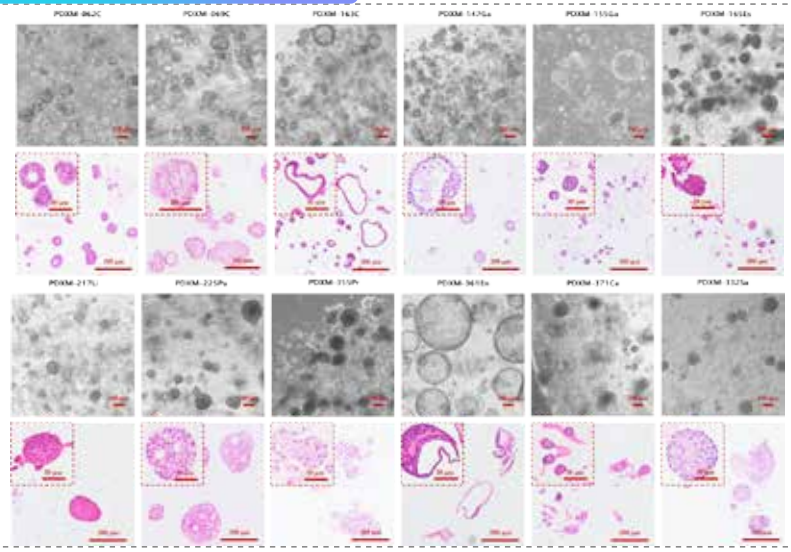


美迪西PDXO和PDXOC库

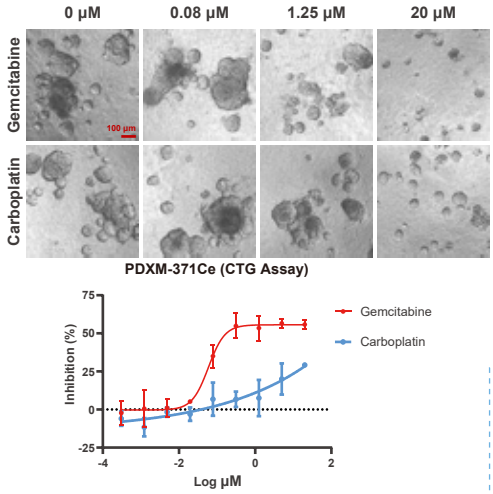
癌症类型	PDXO (肿瘤类器官)	PDXOC (肿瘤细胞系)
膀胱癌	412U	238U, 412U
宫颈癌	371Ce, 373Ce	371Ce, 373Ce
子宫内膜癌	361En	361En
食管癌	165Es	165Es, 343Es
胃癌	147Ga, 155Ga, 157Ga, 158Ga	150Ga, 153Ga, 155Ga, 158Ga, 259Ga
肠癌	062C, 064C, 069C, 075C, 102C, 163C	062C, 064C, 069C, 102C, 163C
肝癌	217Li, 218Li, 532Li	217Li

癌症类型	PDXO (肿瘤类器官)	PDXOC (肿瘤细胞系)
肺癌	170Lu, 267Lu, 269Lu, 563Lu, 564Lu	170Lu, 267Lu, 269Lu, 563Lu, 564Lu
黑色素瘤		571Me
神经母细胞瘤	391Nb	391Nb
胰腺癌	167Pa, 225Pa, 522Pa, 523Pa, 228Pa, 524Pa	167Pa, 225Pa, 522Pa, 523Pa, 524Pa
前列腺癌	351Pr, 355Pr	355Pr
横纹肌肉瘤	332Sa, 334Sa	332Sa, 338Sa, 339Sa

案例分享：PDXO表征 - 明场图像和H&E染色

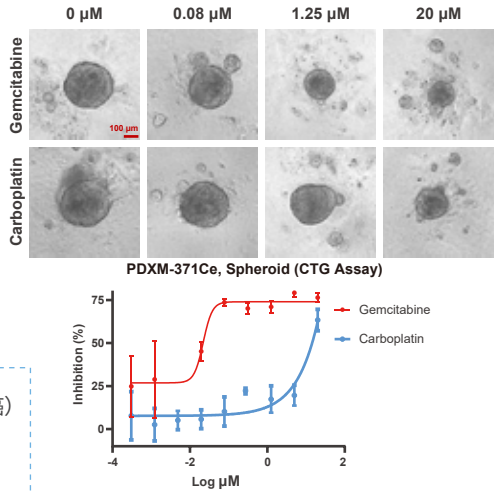


案例分享：PDXO - 药物筛选



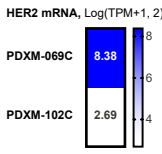
模型： PDXM-371Ce（宫颈癌）

分析： 细胞活力检测试（CTG）

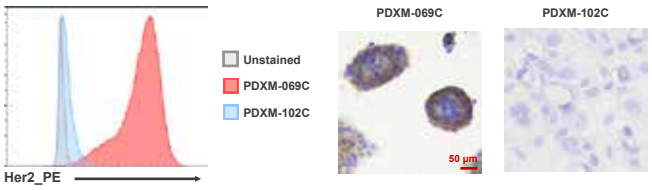


案例分享：PDXO - HER2与EGFR的多组学研究

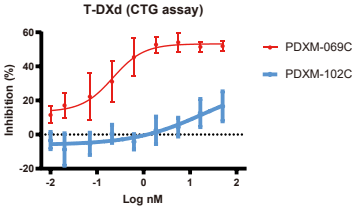
PDX转录组测序: HER2



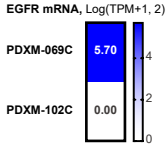
PDXO HER2 表达: 流式细胞&免疫细胞化学分析



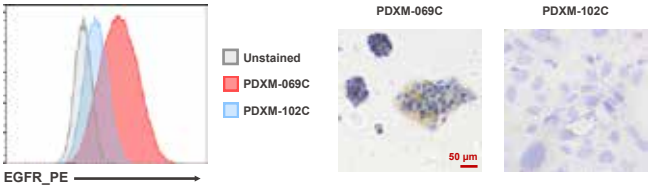
T-DXd的体外疗效



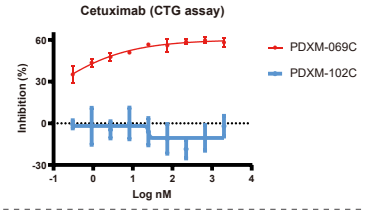
PDX转录组测序: EGFR



PDXO EGFR 表达: 流式细胞&免疫细胞化学分析

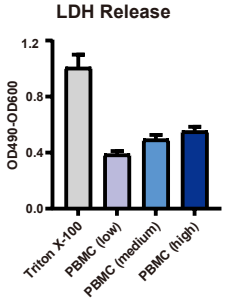


西妥昔单抗的体外疗效



MEDICILON

案例分享：PBMC/PDXO共培养 - 免疫细胞毒性研究

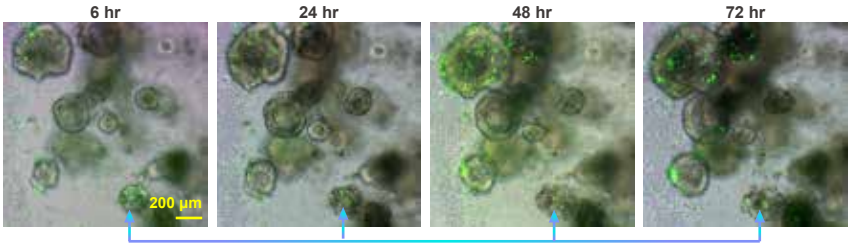


PBMC (DiO 标记, 绿色):

- 低浓度：0.1×106 cells/孔
- 中浓度：0.2×106 cells /孔
- 高浓度：0.4×106 cells /孔

LDH 释放分析:

- 加入PBMC后4小时收集上清



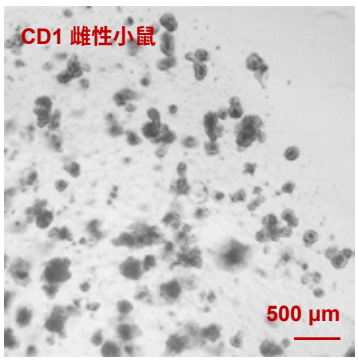
随着时间的推移，渗透的PBMC引起对肿瘤细胞的免疫杀伤，造成PDXO结构崩解

研究发现:

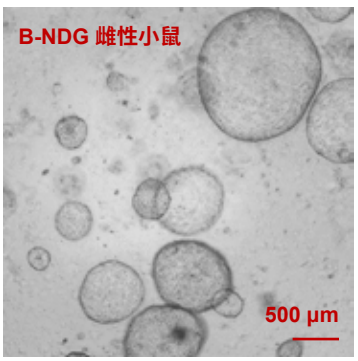
→LDH释放随着PBMC数量的增加而增强，表明抗癌免疫反应增强

→使用荧光成像进行的时间过程分析显示：PBMCs（外周血单核细胞）随着时间的推移表现出增强的浸润和杀伤效应。随着PBMC的浸润，观察到PDXO（肿瘤类器官）发生结构崩解。

小鼠小肠和肝脏类器官发育



小鼠小肠（MSI）类器官



小鼠肝脏（ML）类器官

生理药代动力学PBPK平台

基于生理药代动力学PBPK模型预测人体PK

- **临床前动物种属PBPK模型搭建与ADME特点分析**
  - △ 根据所提供的建模数据，用于药物临床前PBPK模型的搭建与确认，并建立可以反映临床前试验结果的PBPK模型；
  - △ 药物在临床前动物种属体内ADME过程的特点分析；

  参数敏感性分析，考察影响临床前种属PK的关键参数等。
- **人体PBPK模型搭建并预测人体PK**
  - △ 种属外推建立人体PBPK模型；
  - △ 根据剂量，预测和分析人体PK；

  参数敏感性分析，考察影响人体PK的关键参数等。

PBPK建模预测人体PK需要的主要数据

- 结构式
- pKa
- 分子量
- 渗透性
- 不同pH对应的溶解度
- 模拟胃、肠液的溶解度，比如SGF, FaSSIF, FeSSIF
- Log P（也可以提供不同pH值对应的Log D）
- 各种属的血浆蛋白结合率的数据
- 各种属的全血血浆药物分配比
- 体外代谢稳定性数据（比如肝微粒体、肝细胞、重组酶的数据）
- 体外转运体试验数据
- 临床前各动物种属的静脉和血管外PK数据
- 临床前动物种属物质平衡的数据

总结：NAMs正在重塑全球药物研发范式，主动拥抱NAMs，不仅能与FDA等监管机构实现更高效的早期对话，更能重塑研发流程：缩短研发周期、降低研发成本，且以更精准可靠的数据支撑监管决策。


上海美迪西生物医药股份有限公司
服务热线：400-780-8018
网址：www.medicilon.com.cn
邮箱：marketing@medicilon.com
地址：上海市浦东新区川大路585号