

【 上市新药 】

新型抗类风湿性关节炎药物 sarilumab

刘海燕, 李艳娇, 柯 巍, 张永凯*

吉林大学第一医院 药学部, 吉林 长春 130021

摘要: sarilumab 是美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 2017 年 2 月批准的首个直接靶向 IL-6 受体复合 α 亚基 (IL-6R α) 的全人源单克隆 IgG 抗体, 该药在 2016 年已在欧盟上市。sarilumab 可与 IL-6R α 以高亲和力结合, 抑制 IL-6/IL-6R α 复合物的形成, 进而中断细胞因子介导的炎症信号级联, 用于治疗对其他类风湿药无效的成人中度至重度活动性类风湿关节炎, 其治疗结果安全有效, 并且无严重不良事件报道。概述 sarilumab 的药理作用、临床研究、不良反应等研究进展。

关键词: sarilumab; 类风湿性关节炎; 药理学; 临床试验; 不良反应

中图分类号: R976 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 09- 1738 -05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.034

Sarilumab: A new drug for treatment of rheumatoid arthritis

LIU Haiyan, LI Yanjiao, KE Wei, ZHANG Yongkai

Department of Pharmacy, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Abstract: Sarilumab is the first full-human monoclonal IgG antibodies that directly target IL-6 receptors combined with IL-6R α subunit approved by the Food and Drug Administration (FDA) in February 2017, it has appeared on the market in European Union. Sarilumab binds to IL-6R α receptor with extremely high affinity and inhibits the formation of IL-6/IL-6R α complex, and thus interrupts the inflammatory signaling cascade mediated by cytokines. Sarilumab can be used to treat adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) that is ineffective for other rheumatoid drugs. The therapeutic outcome is safe and effective, and no serious adverse events were reported. This review summarizes the research progress on the pharmacodynamic properties, the clinical trials, and adverse events of sarilumab so as to provide an alternative therapeutic option for RA patients.

Key word: Sarilumab; rheumatoid arthritis; pharmacokinetics; clinical trial; adverse events

类风湿性关节炎 (RA) 是一种常见的自身免疫性炎症性疾病, 以滑膜持续炎症、骨骼破坏及软骨降解为特征, 遗传因素、环境因素、炎症因素等均可能与其发病有关^[1]。常用的药物主要有非甾体抗炎药、抗风湿药和生物制剂, 肿瘤坏死因子 (TNF) 阻滞剂 (TNF- α 抑制剂) 是目前上市的生物制剂的主要靶点, TNF- α 阻断药物与甲氨蝶呤 (MTX) 联用对于 MTX 响应不足的类风湿性关节炎病人有很好的疗效, 但其主要疗效标准是疾病症状缓解 20% (ACR20), 且只有 60%~70% 的患者表现出 ACR20, 仍有相当比例患者对于 TNF- α 抑制剂不敏

感或长期使用后效果下降, 副作用增强。这就需要一些针对其他靶点的药物进行替代治疗。

白细胞介素-6 (IL-6) 一种多靶位细胞因子, 相对分子质量约 $(2.1\sim 2.8) \times 10^4$, 可与 IL-6 受体 (IL-6R) 特异结合形成 IL-6/IL-6R 复合体。IL-6R 是由两条跨膜糖蛋白 (即 8×10^4 的 α 亚基和 1.3×10^5 的 β 亚基) 组成, 其中 α 亚基负责与 IL-6 结合以及结合后与 β 亚基偶联, 正常状态下, α 亚基主要在活化的 B 细胞, 静止的 T 细胞及造血前体细胞上有微量表达。近年来研究表明, 许多肿瘤细胞如多发性骨髓瘤、肝癌和白血病细胞上也异常的

收稿日期: 2018-03-23

第一作者: 刘海燕, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向肠外与肠内营养。E-mail: liuhaiyan107@126.com

*通信作者: 张永凯, 男, 本科, 主管药师, 研究方向医院药学。E-mail: 786376506@qq.com

高表达 IL-6 的 α 亚基, 这种分布的特异性已成为目前免疫靶向治疗肿瘤性疾病研究的一个热点。

RA 患者的 IL-6 及其受体浓度升高, 并且 IL-6/IL-6R 水平与类风湿性关节炎疾病活跃度及疾病活跃度相关的指标(类风湿因子、血沉、C 反应蛋白)密切相关, 与临床表现(如受累关节数量、晨僵的持续时间)同样相关^[2-3]。所以 IL-6 可解释

RA 的许多临床症状, 抑制 IL-6/IL-6R 可控制 RA 患者的症状并可限制病情的发展, 因此可将 IL-6 信号转导途径相关的分子作为治疗靶点, 目前上市和在研的以 IL-6 和 IL-6 受体为靶点的药物有 tocilizumab (上市)、sarilumab (上市)、sirukumab (FDA 未批准上市)、bolokizumab (III 期)、clazakizumab (III 期) 等, 见表 1。

表 1 上市和在研的 IL-6 或 IL-6R 靶点药物

Table 1 IL-6 or IL-6R target drugs under research and on market

药品	原研企业	状态	靶点	作用特点
tocilizumab	罗氏公司	上市	IL-6R α	第 1 个针对 IL-6R α 靶点的抗 RA 单克隆抗体(人源化单克隆抗体)
sarilumab	赛诺菲 & 再生元制药	上市	IL-6R α	第 1 个以 IL-6R 为靶点的全人源单克隆抗体
sirukumab	强生公司	叫停	IL-6	有效治疗成人中、重度活动性 RA, 目前数据显示风险获益比过高
olokizumab	R-Pharm 公司	III 期	IL-6R α	针对 IL-6R 的人源化单克隆抗体, 临床效果与不良反应均与 tocilizumab 相似
clazakizumab	百时美施贵宝	II 期	IL-6	靶向 IL-6 自身的抗体

Tocilizumab (商品名 Actemra) 于 2009 上市, 是第 1 个针对 IL-6R 靶点的人源化单克隆抗体, 主要应用于对传统的合成类风湿缓解药物和 TNF- α 阻断药物响应不足或由于长期使用产生抗药性的患者, tocilizumab 的成功上市证明了 IL-6 靶点是非劣于 TNF- α 的靶点, 而且 Actemra 的专利将在 2019 年到期, 更加推动了 IL-6 拮抗药物的研发过程, 于是强生公司研发的 sirukumab 和赛诺菲公司研发的 sarilumab 先后在 FDA 申请上市。本文主要对 sarilumab 的药理学、药动学、临床试验、不良反应及药物相互作用等进行论述。

1 药理学

Sarilumab 于 2017 年 2 月通过了 FDA 批准, 是首个直接靶向 IL-6 受体复合 α 亚基 (IL-6R α) 的全人源单克隆 IgG 抗体, 相对分子质量 1.5×10^5 , 它可与 IL-6R α 以高亲和力结合, 抑制 IL-6/IL-6R α 复合物的形成^[4], 进而中断细胞因子介导的炎症信号级联, 用于治疗对其他类风湿药无效的成人中度至重度活动性类风湿关节炎, 既可以单药治疗, 也可以与甲氨蝶呤或其他抗类风湿药联合治疗。和已上市的 IL-6R α 拮抗剂 tocilizumab 比较, sarilumab 是全人源抗体, 相比人源化抗体 tocilizumab 从理论上讲更安全, 因为全人源抗体不存在鼠源性异种蛋白的抗原性, 不会被人体免疫系统攻击。Sarilumab

的临床前试验也表明其对 IL-6 受体的亲和力是 tocilizumab 的 20 倍, 其靶受体的解离常数为 12.8 pm, 是 tocilizumab 的 1/55, 更不容易解离^[5-7]。但这些优点能否使 sarilumab 在治疗类风湿性关节炎上较 tocilizumab 更加有效、安全还需要进一步的临床研究证实。

2 药动学

Sarilumab 的达峰时间为 2~4 d, 在 14~16 周达到稳态, 稳态状态下 200 mg 组呈现较高的暴露量, 且 200 mg 组的药时曲线下面积要比 150 mg 组高 2 倍, 表现出明显的剂量相关^[8], 其在稳态状态下的表观分布容积为 7.3 L。Sarilumab 在体内的清除是双相的, 在较高浓度时, 消除主要是通过线性的、非饱和的蛋白水解途径; 而在较低浓度时, 非线性饱和靶向介导的消除占主导地位。Sarilumab 的半衰期($t_{1/2}$)也呈现剂量相关, 150 mg 组的 $t_{1/2}$ 为 8 d, 200 mg 组的 $t_{1/2}$ 可达 10 d, 两个剂量组 sarilumab 的彻底清除时间分别为 28 d 和 43 d^[9-10]。但是 sarilumab 的代谢途径还不明确, 作为单克隆抗体最可能的代谢途径可能与其他内源性 IgG 相同, 以被降解成小肽和氨基酸的方式代谢^[11]。而对于肝功能损害和肾功能损害患者是否可以应用 sarilumab, 仍未有报道, 所以此类患者应该慎用。

3 临床研究

3.1 I期临床试验

一项 I 期临床试验共纳入 107 名活动期类风湿性关节炎患者, 24 名患者服用安慰剂, 83 名患者随机分成 4 组, 以每周 1 次间隔分别服用 sarilumab 50、100、150、200 mg, 治疗 6 周后, 4 组患者的风湿性关节炎急性期反应物水平均有下降, 其中 200 mg 组的超敏 C 反应蛋白和血清样淀粉酶较治疗前下降了 90%, 各个剂量组均未达到最大耐受剂量, 也未出现剂量相关的毒性事件。其他两项 I 期试验最大剂量达到 200 mg 每周 1 次, 也未出现剂量限制性毒性反应。这也说明在安全性方面 sarilumab 的治疗窗大, 安全性好^[12]。

3.2 II期临床试验

一个多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 MOBILITY 临床试验研究了 sarilumab 的有效性和安全性^[9]。纳入 306 名类风湿关节炎患者, 随机分为 6 组, 分别给与安慰剂, sarilumab 100 mg 1 次/2 周、150 mg 1 次/2 周、200 mg 1 次/2 周、100 mg 1 次/周、150 mg 1 次/周, 联合甲氨蝶呤皮下注射, 主要终点为第 12 周后能达到 20% 缓解率 (ACR20) 的患者比例, 次要终点为达到 50% 缓解率 (ACR50) 的患者比例、达到 70% 缓解率 (ACR70) 的患者比例、以及以 C 反应蛋白 (CRP) 为基础的 28 个关节疾病活动性评分 (DAS-28) < 2.6 的患者比例。在用药第 12 周后, 100 mg 1 次/2 周组未达到 ACR20, 其他 4 个试验组达到 ACR20 分别为: 100 mg 1 次/周组 62%、150 mg 1 次/周组 72%、150 mg 1 次/2 周组 67%、200 mg 1 次/2 周组 65%, 4 组结果比较无统计学差异, 安慰剂组为 46%, 与试验组比较有统计学差异。而 ACR50、ACR70、CRP 为主的次要终点指标则表明 200 mg 1 次/2 周组较其他试验组有更多优势, 比如 17% 的患者能达到 ACR70, 在这些患者中能达到 DAS28 CRP < 2.6 占 20%~30%, 在 4 个试验组中最高。而且每周 1 次给药较每 2 周 1 次有更高的感染和转氨酶升高等不良反应的发生率。II 期临床试验表明 sarilumab 能够改善中重度类风湿性关节炎患者的疾病体征和症状, 并且安全有效, 其中 sarilumab 150 mg 1 次/2 周给药和 200 mg 1 次/2 周给药, 药效更明显, 安全性更好, 给药频次更方便。

3.3 III期临床试验

在 MOBILITY 的第二部分 (III 期), 之前入安

慰剂组、sarilumab 150 mg 1 次/2 周、200 mg 1 次/2 周的患者继续维持 52 周的试验, 同时其他 3 个药物治疗组的患者停止试验。该试验主要终点为: 疾病相关指标、疾病的反应以及功能和影像学评分, 所有主要终点持续评价到第 52 周。结果显示, 第 24 周 150 mg 组、200 mg 组和安慰剂组达到 ACR 的比例分别为 58%、66.4% 和 33%, 达到 ACR70 的比例分别为 12.8%、14.8% 和 3%, 2 个试验组的 ACR20/70 与安慰剂组比较差异均有统计学意义; 而且试验组不良反应发生率均明显高于对照组, 以感染、中性粒细胞减少和肝毒性为主, 且所有不良反应均为轻中度^[13]。说明 sarilumab 能够降低类风湿性关节炎患者的炎性指标, 提高患者生活质量, 比安慰剂组治疗效果更好。另外 3 项为期 24 周的 III 期临床试验也表明 sarilumab 有较好的安全性和耐受性^[14-16], 可以改善患者的疾病体征和症状。尤其在 sarilumab 扩大试验研究项目中^[17], 所有患者接受 sarilumab 200 mg 1 次/2 周联合甲氨蝶呤治疗, 在 3 年随访期内试验患者的关节结构损伤程度和影像学进展仍在持续改善, 说明 sarilumab 对类风湿性关节炎有持续的疗效。

4 不良反应

在 I、II、III 期临床试验中, sarilumab 试验组的不良反应发生率明显高于对照组, 所有不良反应均为轻中度且剂量相关。转氨酶和血清胆固醇升高是 sarilumab 最常见的不良反应, 如一项 III 期临床试验中, 转氨酶升高至正常值上限 3 倍以上在治疗组和安慰剂组的发生率分别为 9.5% 和 2.1%, 血清胆固醇升高发生率分别为 43% 和 18%。有研究表明 sarilumab 引起的肝损伤主要是因为由于其作用的靶点 IL-6 受体也存在于肝细胞表面, IL-6 受体拮抗类药物 (包括 sarilumab、tocilizumab) 都可与其相互作用而产生肝毒性, 并导致脂质代谢异常。因此为了克服 IL-6 受体靶向抗体的这一缺陷, 靶向 IL-6 本身的药物引起了医药公司的兴趣, 比如目前在研的 sirukumab 和 clazakizumab, 但是由于 sirukumab 治疗组较对照组有更高的死亡、感染和恶性肿瘤发生率, 2017 年 2 月被 FDA 叫停。Clazakizumab 是从毕赤酵母中制得的靶向 IL-6 自身的抗体, 与 sirukumab 相比, 它的优点在于其化学结构中天冬酰胺被修饰并去除了 N-糖基化位点, 避免了抗体自身激活机体中天然细胞毒通路, 从而提高药物治疗的安全性和耐受性^[18-19]。

Sarilumab 其他常见的不良反应为感染、中性粒细胞减少等, III期临床试验中 150 mg 和 200 mg 治疗组中性粒细胞减少的发生率分别为 9.3% 和 14.4%, 同样表现出剂量相关性, 继续治疗或停药后其中 85% 的患者可以恢复, 而 4.5% 的患者因中性粒细胞减少终止治疗, 但是此类中性粒细胞减少与感染无关^[13]。

Sarilumab 的 I、II、III 期临床试验均无肺结核、淋巴瘤等不良反应发生。但是基于以往抗风湿药物的严重不良反应^[20], FDA 要求 sarilumab 说明书提示: “在开始 sarilumab 治疗之前, 要做潜在的结核测试, 如果为阳性或有结核感染的危险因素慎重使用 sarilumab”。

5 用法用量和相互作用

FDA 批准了 2 种规格 (150 mg : 1.14 mL、200 mg : 1.14 mL) 的 sarilumab 注射剂, 为无色至浅黄色液体, 推荐剂量是 200 mg 1 次/2 周皮下注射, 当治疗中性粒细胞减少、血小板减少或肝酶升高时, 应减量至 150 mg 1 次/2 周皮下注射。皮下注射较静脉注射的优点是患者可以在家完成注射, 不必长期住院或这来回奔波, 因此能提高患者用药依从性, 也节省了医院护理费用。

另外, 研究表示 IL-6 升高会使 CYP3A4 酶活性下降, 而 IL-6R α 可以逆转 IL-6 对酶的抑制作用^[21]。Eun 等^[22]的研究表明 sarilumab 可以使 CYP3A4 酶活性升高, 从而降低其底物药物的血药浓度, 所以口服辛伐他汀的 RA 患者, 在开始或停止 sarilumab 治疗时都应考虑调节辛伐他汀的给药剂量, 谨慎与其他 CYP3A4 底物药品, 如口服避孕药、洛伐他汀、阿托伐他汀等合用。

6 结语

Sarilumab 是 FDA 批准的首个直接靶向 IL-6 受体复合 α 亚基 (IL-6R α) 的全人源化单克隆 IgG 抗体, 用于治疗对其他抗类风湿药无效的成人中度至重度活动性类风湿关节炎, 临床试验证明其安全有效, 可以单药治疗, 也可以与甲氨蝶呤或其他抗类风湿药联合治疗, 并且罕见与药物相关的严重不良反应发生。但是 FDA 仍要求 sarilumab 说明书标出黑框警告, 医务人员应注意, 接受抗类风湿药物治疗, 包括 sarilumab 在内有可能会引起严重或者致命的感染, 最常见的为肺炎和蜂窝组织炎, 一旦用药期间发生了严重感染, 立刻停用 sarilumab, 直至感染得到控制; 而且在开始 sarilumab 治疗之前, 需要

做潜在的结核测试, 如果为阳性或有结核感染的危险因素, 慎重使用该药。同时 sarilumab 选择皮下注射也提醒抗体药物在剂型、给药途径上的创新, 可以提高患者依从性, 给患者带来方便的同时推动疾病管理的完善。

参考文献

- [1] 苗平, 陆梅生, 张冬青. IL-6/IL-6 受体与类风湿关节炎关联性研究新进展 [J]. 免疫学杂志, 2011, 27(4): 355-360.
- [2] Karlson E W, Chibnik L B, Tworoger S S, et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(3): 641-652.
- [3] Cronstein B N. Interleukin-6—a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis [J]. Bull NYU Hos Joint Dis, 2007, 65(Suppl 1): S11-15.
- [4] Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease [J]. Blood, 2008, 112(10): 3959-3964.
- [5] 郝爱辉, 白秋江, 胡跃民. 抗类风湿关节炎药 Tocilizumab [J]. 医药导报, 2012, 31(1): 131-134.
- [6] Rafique A, Martin J, Blome M, et al. AB0037 evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor (IL-6R) α [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72: 797.
- [7] Kim G W, Lee N R, Pi R H, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(5): 575-584.
- [8] Radin A R, Mellis S J, Jasson M, et al. REGN88/SAR153191, A fully-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody, reduces acute phase reactants in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary observations from Phase 1 studies [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(5): 1121.
- [9] Huizinga T W, Fleischmann R M, Jasson M, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6R α in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(9): 1626-1634.
- [10] Rothstein B, Gottlieb A. Secukinumab for treating plaque psoriasis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2016, 16(1): 119-128.
- [11] [Rayford R J, Nancy J O. Room for more IL-6 blockade?

- Sarilumab for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16(10): 1303-1309.
- [12] Radin A, Mellis S, Jasson M, et al. REGN88/SAR153191, a fully-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody, reduces acute phase reactants in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary observations from phase 1 studies[J]. *Arthrit Rheum*, 2010, 62: 1121.
- [13] Felson D T, Anderson J J, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. *Arthrit Rheum*, 1995, 38(6): 727-735.
- [14] Genovese M C, Fleischmann R, Kivitz A J, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study [J]. *Arthrit Rheum*, 2015, 67(6): 1424-1437.
- [15] Xiang S, Su J, Tong H, et al. Biscarbamate cross-linked low molecular weight PEI for delivering IL-1 receptor antagonist gene to synoviocytes for arthritis therapy [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(27): 6520-6532.
- [16] Gabay C, Msihid J, Daskalakis N, et al. Effect of sarilumab on circulating biomarkers of bone and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate [J]. *Arthrit Rheum*, 2016, 68(10): 456-459.
- [17] Heijde D, Adelsberg J, Hoogstraten H, et al. Clinical and radiographic outcomes after 3 years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthrit Rheum*, 2016, 68(10): 1-6.
- [18] Edwards C J, Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis [J]. *Osteop Int*, 2010, 21(8): 1287-1293.
- [19] Smolen S, Van D, Machold P, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): 3-5.
- [20] Maria G, Raimondo M, Biggioggero C. Profile of sarilumab and its potential in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Drug Design*, 2017, 11(5): 1593-1603.
- [21] Zhuang Y, Xu Z, Chen D, et al. Evaluation of disease-mediated therapeutic protein-drug interactions between an anti-interleukin-6 monoclonal antibody (sirukumab) and cytochrome P450 activities in a phase I study in patients with rheumatoid arthritis using a cocktail approach [J]. *Clin Pharmacol*, 2015, 55: 186-194.
- [22] Eun L, Nikki D, Christine X. Disease-drug interaction of sarilumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Pharmacok*, 2017, 56: 607-615.