

治疗特应性皮炎新药及其临床药理学研究有关问题探讨

李娜, 衡明莉, 王骏*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 对近5年来特应性皮炎代表性新药的国内外批准情况进行介绍, 总结了度普利尤单抗注射液、乌帕替尼缓释片、迪高替尼乳膏、克立硼罗软膏等4种不同作用机制、不同给药途径的特应性皮炎治疗药物的申报资料中临床药理学研究主要内容, 以及国内外监管机构对特应性皮炎治疗药物的审评考量, 旨在为特应性皮炎新药的早期临床研发和评价提供参考依据。

关键词: 特应性皮炎; 临床药理学; 度普利尤单抗; 乌帕替尼; 迪高替尼; 克立硼罗

中图分类号: R285; R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)09-1894-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.027

Discussion on new drugs and clinical pharmacology studies for atopic dermatitis

LI Na, HENG Mingli, WANG Jun

Center of Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: In this review, the domestic and foreign approvals of representative new drugs for atopic dermatitis in recent five years are introduced, and the main contents of clinical pharmacology studies are summarized, which are in the application materials of four kinds of atopic dermatitis therapeutic drugs with different mechanisms of action and different routes of administration, such as dupilumab, upadacitinib, delgocitinib, crisaborole. Meanwhile, the consideration of domestic and foreign regulatory agencies for these drugs is summarized. The purpose of this review is to provide reference for the early clinical development and evaluation of new drugs for atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis; clinical pharmacology; dupilumab; upadacitinib; delgocitinib; crisaborole

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种可能与自身免疫相关的慢性炎症性皮肤病,还可能引起一些并发症,如代谢紊乱、心血管疾病、情感障碍等疾病,严重影响患者的生活质量^[1]。AD具有异质性表现^[2],即不同年龄段患者的典型皮疹形态、分布部位存在一定差异性,患者可存在合并多种非典型皮疹,部分患者还可出现过敏性鼻炎、过敏性咳嗽、哮喘等特应性疾病症状等^[3]。目前,AD的病因和发病机制尚不明确,通常认为是由遗传、免疫失调、表皮基因突变和环境微生物等多种复杂因素相互作用引起的,与辅助性T细胞2(Th2)和辅助性T细胞22(Th22)细胞反应驱动有高度相关性^[4-5]。AD可在任何年龄段发生,在成年人中患病率约为7%~10%,但通常在婴儿和儿童期即开始发病,全球儿童AD发病率为15%~20%^[1,6],其中65%的患儿在18

个月内发病^[7],且呈逐年上升趋势^[8]。

AD治疗的目的是缓解或消除临床症状,消除诱发和(或)加重因素,减少和预防复发,提高患者的生活质量。《中国特应性皮炎诊疗指南(2020版)》^[9]对AD的治疗提供了参考依据,该指南推荐的治疗方案中,外用药[如外用糖皮质激素(TCS)、外用磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂等]、系统药物[如口服抗组胺药、免疫抑制剂、生物制剂、Janus激酶(JAK)抑制剂等]]治疗是AD治疗的关键环节。

由于AD的慢性及复发性特点,患者需接受长期药物治疗^[3],寻找疗效好且不良反应少的药物一直备受关注。随着免疫学和神经生物学等学科的不断更新,针对AD新的治疗药物也在不断更新,本文在对近几年来美国、欧盟、日本和中国批准的不同类型的AD代表性新药情况进行简介,并对AD新

收稿日期: 2022-07-08

第一作者: 李娜,女,硕士,中级工程师,主要从事药品技术审评工作。E-mail: lin@cde.org.cn

*通信作者: 王骏,男,博士,研究员,主要从事药品技术审评工作。E-mail: wangj@cde.org.cn

药的临床药理学研究关注的问题进行探讨,以期对相关产品的研发和评价提供一定参考。

1 近年来国内外批准的抗AD新药

近5年来,国内外批准了一些不同类型(即不同作用机制、不同给药途径)的AD新药,挑选几种有代表性的药物进行介绍(表1)。度普利尤单抗(dupilumab)注射液已在美国^[10]、欧盟^[11]、日本^[12]和中国获批上市;乌帕替尼(upadacitinib)缓释片已在欧盟^[13]、日本^[14]、美国^[15]和中国获批AD适应症;迪高替尼(delgocitinib)乳膏目前仅在日本^[16]获批上市;克立硼罗(crisaborole)软膏已在美国^[17]、欧盟^[18]和中国获批上市。

1.1 生物制剂——度普利尤单抗注射液

度普利尤单抗属于新型靶向免疫调节剂,是一种免疫球蛋白G4(IgG4)单克隆抗体,通过特异性结合白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-13(IL-13)受体复合物共享的IL-4受体 α (IL-4R α)亚单位,抑制IL-4和IL-13信号传导和后续促炎介质的释放。

度普利尤单抗注射液(商品名为Dupixent[®]、达必妥[®]),是Sanofi公司和Regeneron公司联合开发的产品,2017年3月在美国首次获得AD适应症的上市许可,2017年9月获得欧盟上市批准,随后在日本、韩国、中国台湾等地获得批准。度普利尤单抗

是第1个批准用于治疗青少年和成人中至重度AD的生物制剂^[19],2020年6月该产品作为第2批临床急需境外新药首次在中国获批上市^[20],批准适应症为成人中重度AD,后分别于2021年和2022年通过优先审评途径,新增了“12岁及以上青少年”和“6~11岁儿童”两部分人群的AD适应症,为更小年龄段的AD患者群体提供了更多的治疗选择。

1.2 口服JAK抑制剂——乌帕替尼缓释片

乌帕替尼是艾伯维(AbbVie)公司研发的选择性和可逆性JAK1抑制剂,被开发用于治疗免疫介导的炎症性疾病,包括类风湿性关节炎(RA)、AD、银屑病关节炎(PSA)、强直性脊柱炎(AS)、克罗恩氏病(CD)、溃疡性结肠炎(UC)、多关节型幼年特发性关节炎、化脓性汗腺炎等。其中,AD由通过JAK1通路转导信号的促炎细胞因子[包括IL-4、IL-13、白细胞介素-22(IL-22)、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、白细胞介素-31(IL-31)和 γ 干扰素(IFN- γ)]驱动,使用乌帕替尼抑制JAK1进而减少许多介质的信号转导,这些介质可驱动AD的体征和症状,如湿疹性皮肤病损和瘙痒。

乌帕替尼缓释片最早分别于2019年8月在美国、2019年12月在欧盟获批,用于治疗类风湿性关节炎,此后在全球60多个国家获批。在此之后美国

表1 近年来国内外不同类型AD新药上市情况

药品名称	批准时间	国家或地区	批准的AD适应症
度普利尤单抗注射液	2017年3月	美国	用于治疗外用处方药控制不佳或不建议使用外用处方药的6岁及以上中重度特应性皮炎患者;可与或不与外用皮质类固醇联合使用
	2017年9月	欧盟	用于治疗适用全身性治疗的中度至重度特应性皮炎成人和12岁及以上青少年患者 用于治疗适用全身性治疗的重度特应性皮炎6到11岁儿童患者
	2018年1月	日本	现有疗法控制不佳的特应性皮炎
	2020年6月	中国	用于治疗外用处方药控制不佳或不建议使用外用处方药的6岁及以上儿童和成人中重度特应性皮炎;本品可与或不与外用皮质类固醇联合使用
乌帕替尼缓释片	2021年8月	欧盟	适用于适合系统性治疗的成人和12岁及以上青少年中重度特应性皮炎患者
	2021年9月	日本	成人和12岁及以上儿童特应性皮炎患者
	2022年1月	美国	适用于对其他系统治疗(如生物制剂)应答不佳或不适合上述治疗的难治性、中度至重度特应性皮炎儿童(≥ 12 岁)和成人患者
	2022年2月	中国	适用于对其他系统治疗(如激素或生物制剂)应答不佳或不适宜上述治疗的成人和12岁及以上青少年的难治性、中重度特应性皮炎患者
迪高替尼乳膏(外用)	2020年1月	日本	局部治疗成人(≥ 16 岁)轻中度特应性皮炎
克立硼罗软膏(外用)	2016年12月	美国	用于局部治疗轻度至中度特应性皮炎,适用于3个月及以上的成人和儿童患者
	2020年3月	欧盟	用于治疗成人及2岁以上儿童轻度至中度特应性皮炎(特应性湿疹)
	2020年7月	中国	适用于2岁及以上轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗

食品和药品监督管理局(FDA)又批准了PSA适应症,欧洲药品管理局(EMA)和日本药品和医疗器械管理局(PMDA)陆续批准了本品用于PSA适应症和成人患者AS适应症。

乌帕替尼缓释片在2021—2022年陆续在欧盟、日本和美国获得新增了中重度AD适应症,该产品于2021年1月在中国纳入优先审评通道,2022年2月25日在中国首次上市,获批成人和12岁及12岁以上青少年中重度AD适应症,商品名为Rinvoq®、瑞福®,上市规格为15、30 mg,成为国内首个治疗AD的口服制剂。

1.3 外用JAK抑制剂——迪高替尼乳膏

日本烟草公司和鸟居制药公司共同开发的迪高替尼乳膏(商品名为Corectim®,主要成分含量为0.5%)是全球首个JAK抑制剂局部外用药品,其对JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2均具有抑制作用^[21]。迪高替尼于2020年1月在日本获批上市,用于局部治疗成人(≥16岁)轻中度特应性皮炎。截至2022年6月,迪高替尼目前尚未在中国及欧美等国家上市,但是根据LEO Pharma A/S公司公开的信息显示,目前该产品已在FDA和EMA提交了申请。

1.4 外用PDE-4抑制剂——克立硼罗软膏

克立硼罗是一种小分子苯并氧杂硼类PDE-4抑制剂,通过与环磷酸腺苷(cAMP)竞争性结合到PDE-4催化位点抑制PDE-4的酶活性。PDE-4抑制可导致cAMP增加,从而减少炎症发生。克立硼罗可减少AD病理、生理学中涉及的多种炎症细胞因子的产生,但其发挥AD治疗作用的具体作用机制尚未明确。

首个非激素外用PDE-4抑制剂克立硼罗软膏,由辉瑞公司的全资子公司Anacor Pharmaceuticals Inc.开发,于2016年12月14日首次获得FDA批准,规格为2%(20 mg·g⁻¹),商品名为EUCRISA®,适应症为治疗2岁及以上患者的轻度至中度AD。2020年3月在美国适应症扩大至3月龄及以上轻度至中度AD患者。该产品于2020年3月在欧盟上市,商品名为Staquis®,但根据EMA最新的公开信息显示,其因商业原因于2022年2月8日从欧盟撤市,期间并未在欧盟上市销售^[22]。克立硼罗软膏于2019年3月被列入中国第2批临床急需境外新药名单^[20],于2020年7月29日获批进口中国,商品名为舒坦明®、Staquis®,规格为每克本品含20 mg克立硼罗(2%),批准适应症为适用于2岁及以上轻度至中度特应性皮炎患者的局部外用治疗。

2 AD新药的临床药理学相关研究情况及关注点

2.1 度普利尤单抗注射液

FDA、EMA和PMDA发布的度普利尤单抗审评报告^[12,23-24]显示,该产品至少提交了以下10项药动学(pharmacokinetics, PK)相关的研究以及2项生物药剂学研究。

(1)3项健康受试者单次给药的I期研究,分别为Study R668-AS-0907、Study R668-HV-1108、Study TDU12265(在日本开展),探索了度普利尤单抗在健康人群中单次给药剂量递增的PK特征,以及皮下和静脉不同给药途径的PK特征。(2)2项在AD患者中的连续给药I期临床研究,分别为Study R668-AD-0914、Study R668-AD-1026,探索了度普利尤单抗在中重度AD患者人群中连续给药剂量递增的PK特征。(3)5项在AD患者中的II期概念验证性研究,分别为Study R668-AD-1121(在欧洲开展)、Study R668-AD-1117(在欧洲开展),探索了小样本量患者中合并或不合并TCS时连续给药的疗效和安全性;Study R668-AD-1021、Study R668-AD-1307,探索了小样本量患者中连续给药的疗效和安全性,中重度AD患者中度普利尤单抗的剂量效应关系,以及100~300 mg剂量范围内不同给药频率、负荷剂量等给药方案;Study R668-AD-1314,考察了中重度AD患者治疗期间同时接种百白破疫苗和脑膜炎球菌多糖菌苗时,度普利尤单抗对疫苗的相互作用。(4)临床试验期间发生了多次工艺变更,申请人进行了2项变更前后产品的单次PK对比研究,即研究PKM12350和PKM14161。

药效动力学(PD)的探索是在研究R668-AD-1307中同时评估了度普利尤单抗治疗后IL-4和IL-13的血浆浓度。结果显示,在治疗期间血浆IL-4和IL-13均有升高,可能由于度普利尤单抗阻断IL-4Rα导致两种细胞因子清除率降低所致。血浆IL-13水平升高仅发生在200 mg每周1次给药方案的第2周和第4周。IL-13的短暂升高可能是由于IL-13与IL-13Rα2的相互作用引起的,而度普利尤单抗并不阻断这种相互作用。对于300 mg每周1次或300 mg每2周1次给药方案,PD对IL-13水平的影响尚不清楚。

免疫原性也是治疗性生物制品较为关注的一个方面。3个III期临床试验的总体免疫原性结果显示,在III期研究AD-1334和AD-1416单药治疗中,分别使用度普利尤单抗每周2次和每周1次给药方案治疗16周后,约13.6%和7.2%的受试者产生了抗

药性抗体(ADA);在产生ADA的受试者中分别约有18%和13%具有中和抗体(NAb);在III期研究R668-AD-1224的TCS联合治疗中,在度普利尤单抗每周2次和每周1次给药方案治疗52周后,约9.5%和10.7%的受试者产生了ADA;在产生ADA的受试者中,分别约有10%和0%具有NAb。免疫原性对度普利尤单抗的PK、疗效和安全性的影响分析显示,发生ADA或NAb的受试者的血清度普利尤单抗浓度较低,ADA对度普利尤单抗PK有显著影响,但由于ADA受试者人数较少,ADA对临床疗效指标的影响尚不明确;由于在个别高滴度ADA阳性患者中观察到严重的血清病和严重的血清病样反应,PMDA则建议应采取适当的安全措施,防止严重的全身反应,如休克和过敏反应。

此外,申请人还开展了群体PK分析以及暴露-效应关系(E-R关系)分析。群体PK分析显示,考虑体质量因素后度普利尤单抗在健康志愿者和AD患者中的PK没有显著性差异。E-R分析结果显示,300 mg每周1次或300 mg每周2次给药时,未观察到明确的剂量与疗效的关系,但有一定趋势(体质量最高的四分位患者暴露量最低,可能会从与更高强度的300 mg每周1次治疗方案相关的更高接触中获得一些额外的益处);鉴于安全性数据的局限性,无法确定不良事件与剂量的关系。

对于剂量选择,申请人认为给予负荷剂量的度普利尤单抗可以更快地达到目标饱和浓度,更快地达到稳态,从而潜在地缩短临床效应的开始时间。FDA审评认为,从PK的角度来看,更快地达到稳态浓度并不能转化为更好的初始或总体疗效反应,度普利尤单抗负荷剂量可能对整体治疗效果没有显著影响,但考虑到III期研究都使用了负荷剂量,并且没有与其使用相关的安全信号,因此负荷剂量可用于说明书。

另外,由于度普利尤单抗可以调节细胞因子水平,在AD患者中存在潜在的疾病-药物-药物相互作用(DDI)。FDA对其有上市后承诺研究予以了要求,即“申请人正在进行的1项临床DDI研究(R668-AD-1433),评估度普利尤单抗对中度至重度AD成人患者细胞色素P450(CYP450)底物PK的潜在影响,建议申请人完成正在进行的DDI研究。”该研究在EMA注册申请时已完成,结果未显示度普利尤单抗对CYP1A2、CYP3A、CYP2C19、CYP2D6或CYP2C9活性有临床相关影响。

2.2 乌帕替尼缓释片

与度普利尤单抗首个批准的适应症为AD情况不同,乌帕替尼在欧美首次批准上市的适应症为RA,从FDA、EMA发布的乌帕替尼审评报告^[25-26]显示,该产品开展了24项临床药理学相关的研究,包括22项I期临床研究(其中仅1项研究纳入了RA患者,其余21项研究均纳入的是健康受试者)、2项II期临床研究。此外,还提交了3份群体PK、暴露效应和基于生理学的药动学(PBPK)分析报告。

乌帕替尼首次注册申请时提交的I期临床研究主要包括了以下具体内容:速释制剂(速释片剂和速释胶囊)和缓释制剂(缓释片剂)的相对生物利用度(BA)研究,食物影响研究,单次和多次剂量递增耐受性、安全性和PK研究,放射性标记的物质平衡研究,肝损伤和肾损伤研究,DDI影响研究(乌帕替尼对CYP底物的影响,利福平、酮康唑对乌帕替尼的影响,乌帕替尼对瑞舒伐他汀或阿托伐他汀、安非他酮、炔雌醇或左炔诺孕酮等药物的影响);II期临床研究包括了以下内容:RA患者中不同给药剂量及给药频率(每日2次剂量分别为3、6、12、18 mg,每日1次剂量为24 mg)的疗效和安全性早期探索。

FDA在批准乌帕替尼的AD新适应症时给出的批准信^[27]中,对于特殊人群有以下要求,根据美国《儿科研究平等法案》(PREA),新适应症的申请需包含对儿科患者适应症的产品安全性和疗效的评估,但由于相关研究的可行性较低(尤其是对3个月以下幼儿的诊断具有不确定性),该产品可豁免对6个月以下患者的儿科研究要求。该产品已计划批准用于12岁及以上的成人和青少年,且由于1项6个月至11岁儿科疗效和安全性的上市后研究(研究编号4212-1,有PK稀疏采样评估)尚未完成,该研究可推迟提交,预计将于2026年6月提交最终报告。

乌帕替尼在中国首次上市时,是按化药2.4类AD适应症全球同步申请的策略进行进口注册,本品在AD适应症中未开展单独的临床药理学研究,同样提交了RA适应症的临床药理学全球研究的完整资料^[28]。此外,基于AD适应症,该产品还提供了2项群体PK研究和1项E-R分析研究结果,R&D18-1079是乌帕替尼在健康受试者和RA、CD、UC或AD受试者中的群体PK研究;R&D20-0641是乌帕替尼在健康志愿者以及AD成人和青少年受试者中的群体PK分析;R&D20-0642是在接受乌帕替尼单药治疗或与TCS联合治疗的AD受试者中进行的

E-R 分析研究。群体 PK 分析结果显示,UC、AD 或 CD 受试者的乌帕替尼稳态曲线下面积(AUC)比健康受试者高 21%,RA 受试者的乌帕替尼稳态 AUC 比健康受试者高 35%,但预计不会导致乌帕替尼稳态暴露量出现临床相关变化。E-R 分析结果显示,第 16 周时随着药物暴露量增加,多项疗效指标有显著相关性增加;单药治疗和 TCS 联合治疗的 E-R 趋势相近;青少年和成人 AD 受试者之间、不同体质量组、不同人种组之间的临床应答率和 E-R 趋势均分别相似。

值得注意的是,由于 JAK 抑制剂同类产品造成患者的心血管风险和致癌风险升高后,JAK 抑制剂的安全性问题引起了 FDA 重点关注,以至于 FDA 在乌帕替尼的 AD 适应症批准过程中,曾作出了审查延迟的决定^[29][除乌帕替尼外,还有巴瑞替尼(olumiant)、阿布昔替尼(abrocitinib)和托法替布(tofacitinib)等 3 个 JAK 抑制剂遭遇了同样的问题],要求其更新数据。对于 AD 适应症,由于其并不属于致死、残率较高的危重疾病,且患者人群很大一部分为青少年和儿童,同类 JAK 抑制剂临床研发时需更关注其安全性,应提供更多获益/风险的数据。

2.3 迪高替尼乳膏

根据 PMDA 发布的迪高替尼审评报告^[30],迪高替尼开展了 2 项 I 期临床研究、1 项 II 期临床研究,另外相关的 4 项体外代谢物研究和 5 项体外肝药酶和转运体的作用研究,同时也在生物药剂学和临床药理学资料项下列出。

(1) 研究 QBX1-1 是 1 项在 22 例日本健康成年受试者中进行的随机、双盲、个体内、赋形剂对照的 I 期临床皮肤安全性研究,以评估局部 0.03%、0.1%、0.3%、1% 或 3% 浓度的迪高替尼对皮肤刺激性、光性荨麻疹和局部光毒性(封闭性斑贴试验贴片应用持续时间 48 h,光斑贴试验贴片应用持续时间 24 h)。

(2) 研究 QBX1-2 是 1 项同时纳入健康受试者和 AD 患者的单次、多次剂量递增 I 期临床研究。结果显示在单次和多次给药后,健康受试者和 AD 患者中迪高替尼原形血浆浓度大多低于定量下限(LLOQ, $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$),个别受试者中可检测到血浆迪高替尼[峰浓度($C_{\max}$)为 $7.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$],连续用药 7 d 未发生蓄积。迪高替尼在 AD 患者的经皮吸收略高于健康成年人,但全身暴露有限。

(3) 研究 QBA2-1 是 1 项 II 期 AD 患者临床研

究,探索了不同剂量的迪高替尼连续用药 4 周的疗效和安全性。结果显示,连续 4 周用药后迪高替尼在 0.25%~3% 浓度剂量范围内原型药物的平均血药浓度为 $1.7 \sim 3.13 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (可检测到血药浓度的患者百分比为 7.9%~41.3%)。由于迪高替尼在角质层有缺陷的皮肤中的经皮吸收往往更高,因此研究了血浆迪高替尼浓度与 AD 严重程度的关系。在研究者整体评分法(IGA)评分较高的患者中,检测到血药浓度的患者百分比和血药浓度往往较高。但在长期治疗中,随着 AD 严重程度的增加,不良事件的发生率没有增加的趋势。

(4) 9 项体外研究:代谢物研究 JTE052-AD-020、009、010、011 分别采用人皮肤微粒体、原代人肝细胞、人肝微粒体等材料研究了 ^{14}C 标记的迪高替尼的代谢,人体经皮给药后,迪高替尼几乎没有代谢。肝药酶和转运体的相互作用研究 JTE052-AD-014、JTE052-AD-013、JE052PK021、JTE052-AD-015、GE-1006-G,分别显示,迪高替尼对每个 CYP 亚型的 mRNA 水平无显著诱导作用;在 $C_{\max}$ 为 $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,未发现任何 CYP 亚型的酶活性降低;迪高替尼是 P-糖蛋白(P-gp)的底物,但不是乳腺癌耐药蛋白(BCRP)的底物,是有机阴离子转运体 3(OAT3)和有机阳离子转运体 2(OCT2)的弱底物,但不是 OAT1 的底物,其不太可能在临床使用中抑制转运体。

2.4 克立硼罗软膏

根据 FDA 和 EMA 发布的克立硼罗首次获批时的审评报告^[31-32],申请人提交了至少 13 项 AD 适应症相关的临床药理学研究,其中包括了 9 项 I 期临床研究和 4 项 II 期探索性临床研究。

(1) 健康受试者 I 期研究(PK、物质平衡和相互作用评估):AN2728-PSR-104 评估了克立硼罗在健康成人中多次给药剂量递增的 PK 特征;AN2728-PSR-105 采用 ^{14}C 标记克立硼罗考察了其人体吸收、代谢和排泄特征,克立硼罗的主要消除途径是肾排泄;AN2728-TQT-108 是针对 QT/QTc 的研究,克立硼罗临床使用剂量下不太可能对 QT 延长产生临床显著影响;AN2728-PK-101 是对华法林的相互作用研究(基于体外 DDI 评估结果,克立硼罗是 CYP1A2 和 CYP2B6 的弱直接抑制剂,是 CYP2C8 和 CYP2C9 的中度直接抑制剂,所以进一步开展了该研究),结果显示预计不会抑制任何 CYP 酶。

(2) 健康受试者 I 期临床研究(刺激性和局部耐受性评估):AN2898-PSR-102 和 AN2728-PSR-107

分别考察了健康受试者正常皮肤区域和敏感皮肤区域(伸肌区、间擦区、生殖器和面部发际等处)的耐受性(设置了赋形剂对照);AN2728-RIPT-101是健康受试者的皮肤重复损伤(累积刺激性)斑贴试验研究。

(3)AD患者I期研究:AN2728-AD-102是在2~17岁儿童和青少年患者中评估安全性和PK的最大用药系统暴露量(约 $3\text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$,即每次使用2%克立硼罗软膏的剂量约为6~30 g)研究。结果显示,2~17岁的轻中度AD受试者中使用2%克立硼罗(每天2次给药,连续8 d)后原形及其代谢物(基本为无活性代谢物)的全身浓度均可测定,并在第8天达到稳定状态,克立硼罗的平均 $C_{\max}$ 为(127 ± 196) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,代谢物AN7602和下游代谢物AN8323的平均 $C_{\max}$ 为(40.8 ± 48.6) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和($6\,150\pm 4\,790$) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

(4)AD患者IIa期研究:AN2898-AD-202在AD轻中度成年患者中初步评估1%和2%克立硼罗的安全性和疗效;AN2728-AD-203在AD轻中度青少年患者中初步评估了2%克立硼罗的PK、安全性和耐受性。C3291001是在AD轻中度成年患者中评估克立硼罗的疗效以及皮肤生物标志物^[33](CCL17、CCL18、CCL22、IL13、KRT16、E/PI3、S100A12、CD11c、CD3、FcεR1、Ki67等)的变化,同时描述2%克立硼罗软膏的作用机制。

(5)AD患者IIb期研究:AN2728-AD-204在AD轻中度青少年患者中初步评估了0.5%和2%克立硼罗的疗效和安全性。

(6)另外,在日本单独开展了1项I期队列研究C3291029,是在日本成年健康受试者中评价皮肤刺激性,同时在AD轻中度成年患者中评价PK、耐受性和安全性。

FDA批准克立硼罗的AD适应症人群扩大至“3月龄及2岁的轻中度AD患者”的批准信^[34]显示,根据美国PREA要求的儿科评估,申请人开展了至少100例克立硼罗在3个月至2岁以下的轻中度AD患者中开放标签安全性试验,在16例中度AD、至少35%治疗体表面积受试者中评估最大使用量下克立硼罗的PK。同时,由于研究的可行性和低龄婴幼儿AD诊断的可靠性问题,该产品豁免了新生儿到3个月以下婴幼儿患者的研究。

3 AD新药共性问题的考量

除了上文中例举出的针对AD新药开展的临床研究外,AD治疗性药物在早期临床研发时,还有一

些其他共性问题需予以考虑。

3.1 儿科人群的考虑

美国2003年颁布的《儿科研究平等法案》规定所有新药均需提交儿科研究计划(pediatric study plan, PSP),企业除非经FDA同意豁免或延迟,否则在新药申请(NDA)或生物技术许可协议(BLA)递交之前必须提供儿科临床研究启动计划所需要的安全性和有效性评价资料;欧盟2007年颁布的《儿科药品管理条例》,规定申请新药必须提交儿科研究计划(PIP),自2009年起新适应症申请也必须提交PIP。中国虽然暂时未出台相应法规或技术要求,但是近年来我国也出台了一系列鼓励儿科药物研发的政策法规,旨在为我国的儿科药物研发不断提供支持。2022年5月,国家药监局药审中心发布的《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》^[35]中,已明确将“儿童用药”列入说明书,成为不可或缺的一部分信息。

对于AD适应症,儿科人群是主要的患病人群^[36],因此AD药物研发时应尽可能提供更多的儿科人群临床研究的数据,一般建议临床研发时先获得充分的成人数据后再扩大至儿科人群,并且基于安全性,开展研究应按照年龄分层顺序,从年龄较大的青少年人群开始,再逐步递进至儿童、婴幼儿等人群。根据既往国内外批准的AD药物,相对于外用治疗药物,系统治疗药物的暴露水平较高、全身作用的风险性更大,所以在儿科人群应用的批准时更为保守,婴幼儿和低龄儿童的系统治疗药物相对获批更少。同时,即使外用药物在成人体系内系统暴露水平很低时,也不宜直接推定其在儿科人群中具有相似的PK特征,尤其儿童和婴幼儿的皮肤屏障功能尚未发育成熟,对外用药物的系统暴露水平可能会高于成人,对外用药物应尽量评估临床最大使用剂量下的PK特征。

由于儿科人群的特殊性,需兼顾科学性和伦理性,在获得PK数据时应遵循风险最小化和痛苦最小化原则,群体药动学(popPK)是儿科人群开展研究常推荐的方法。儿科人群的PK参数的个体差异可能较成人更显著,所以在儿科患者中开展的PK研究对临床个体化用药的指导更有实践意义。

此外,儿科人群在成长发育过程中普遍会面临免疫接种,患有中重度AD的儿童也可能存在免疫缺陷,容易出现皮肤感染,接种活疫苗或减毒疫苗还有可能引发严重不良反应^[36],尤其对于免疫调节剂类的AD药物,建议临床研究时应考察治疗药物

对接种疫苗的相互作用影响。

3.2 种族敏感性

AD的临床特征因年龄、疾病分期、种族或民族以及地理位置而异,Ständer^[37]发表的文献报道,在AD的发病机制中,如与辅助T细胞通路(即Th1、Th17和Th22)激活相关的免疫类型,部分与种族或民族有关。例如,在亚洲AD患者中已经报道了Th2和Th17通路的激活;而在欧洲血统的患者中,主要是Th2通路的激活;在黑人患者中Th1和Th17通路没有激活。

很多药物在亚洲受试者中的暴露量普遍略高于非亚洲受试者,也可能是由于亚洲受试者相比非亚洲受试者体质量较轻所致,这就需要在临床研究时注意厘清不同种族人群间的PK差异是由何种原因引发的。对于国内外同步研发的AD新药,除了对比国内外人群完整的PK特征的差异外,还建议在群体PK分析中纳入更多的不同族裔的人群,进一步评价种族因素对药物PK的影响。

3.3 临床试验期间的变更

在新药临床研究期间,药物在原料药、制剂、规格等方面可能会产生不同程度的变更,这些变更可能影响药物的PK行为。比如,度普利尤单抗在临床试验期间发生了多次工艺变更(包括原液的细胞系和工艺变化),申请人进行了2项变更前后产品的PK对比研究,PKM12350研究比较了用不同细胞系和生产流程所生产的两种药物产品#2和产品#6;研究PKM14161比较了小瓶装制剂产品#6和PFS装制剂产品#7,结果显示变更前后两制剂的 C_{max} 和AUC的90%置信区间虽然不在80%~125%,但FDA认为由于样本量较小,得到的结果尚可接受(可能差异无临床意义),变更前后产品的PK整体具有相似性。

乌帕替尼制剂开发过程中先研发了速释制剂,用于了一部分早期临床试验(I期和II期),为了提高患者的依从性,继而开发了缓释片剂配方(每日1次给药),并在RA受试者的III期临床试验中进一步评价了缓释制剂,同时对速释制剂和缓释制剂进行了PK桥接研究,并最终采用缓释片剂作为III期临床研究和商业化制剂类型。

一般可采用单次BA或生物等效性(bioequivalence, BE)研究评估变更前后的制剂PK差异;如果涉及多次变更,应合理评估桥接关系,确保拟上市制剂和关键临床试验制剂的PK可桥接,生物制剂可能还需要同时评估免疫原性的

差异。

4 结语

AD新药在早期研发时临床药理学研究的常规思路^[38]同其他种类药物有一定共性,首先应充分表征药物的人体PK特征,由于健康受试者和患者的疾病靶点的表达密度可能不同,两者的PK可能会存在一定差异,应开展患者PK研究(可独立考察,也可在疗效和安全性的探索性和确证性临床研究中嵌套设计考察);此外还需对特殊人群(如肝肾功能损伤、儿科人群、老年人、哺乳期妇女、孕期妇女等)的PK特征进行表征,以便在药品说明书中提供个体化用药的临床指导。需结合药物特性决定是否开展DDI研究,比如化学药品可能受代谢酶、转运体等影响较大,应根据体外DDI研究结果提示进一步开展人体DDI研究,而对于生物制剂,尤其是促炎细胞因子或细胞因子调节剂等可能会不同程度影响CYP酶和(或)药物转运体的表达和稳定性,但其生物制剂自身通常不以CYP酶介导的代谢或转运体介导的转运作为其消除途径,受小分子药物(免疫抑制剂等通过调节机体免疫作用间接产生影响的药物除外)影响较小。对于口服药品通常还需要考察食物影响;对于生物药则需特别关注免疫原性的评价。

AD新药在研发早期鼓励同步开展药效学研究,同时观察临床疗效指标、皮肤相关生物标志物等药效学指标,建立药物剂量-暴露-效应关系,考察其关键影响因素,既可为后期临床试验剂量选择提供支持,也可对药物作用机制提供佐证。

另外,对于AD外用制剂,评价耐受性时需同时观察系统反应性和局部耐受性。虽然有些外用制剂的系统吸收可能有限,针对该类药物开展的临床药理学研究总体量有可能会少于系统吸收作用的药物,但研发期间均需充分探索药物在人体的单和(或)多次体内PK特征,尤其应不断完善药物体内分析方法、尽可能提高其检测灵敏度,全面评估药物的暴露水平,避免未知的局部或系统暴露风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Puar N, Chovatiya R, Paller A S. New treatments in atopic dermatitis [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2021, 126(1): 21-31.
- [2] Chovatiya R, Paller A S. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2021,

- 148(4): 927-940.
- [3] 胡珊. 特应性皮炎诊疗研究的进展 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(28): 25-28.
Hu S. Advances in diagnosis and treatment of atopic dermatitis [J]. China Mod Med, 2021, 28(28): 25-28.
- [4] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic dermatitis: Diagnosis and treatment [J]. Am Fam Physician, 2020, 101(10): 590-598.
- [5] 顾洋, 钱华. 儿童特应性皮炎系统药物治疗研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(9): 655-660.
Gu Y, Qian H. Research progress in systemic agents in the treatment of pediatric atopic dermatitis [J]. Chin J Pract Pediatr, 2021, 36(9): 655-660.
- [6] Glickman J W, Han J, Garcet S, et al. Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(10): 3622-3625.
- [7] 刘方方, 王华. 特应性皮炎的靶向治疗药物研究进展 [J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(11): 55-58.
Liu F F, Wang H. Progress of targeted treatment of atopic dermatitis [J]. J Pediatr Pharm, 2019, 25(11): 55-58.
- [8] Langan S M, Irvine A D, Weidinger S. Atopic dermatitis [J]. Lancet, 2020, 396(10247): 345-360.
- [9] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2020版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(2): 81-88.
Atopic Dermatitis Working Group, Immunology Group, Chinese Society of Dermatology. Chinese guideline for diagnosis and treatment of atopic dermatitis (2020) [J]. Chin J Dermatol, 2020, 53(2): 81-88.
- [10] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Label of DUPIXENT® (dupilumab) injection [EB/OL]. (2021-12) [2022-06-30]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>.
- [11] European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics for DUPIXENT® (dupilumab) injection [EB/OL]. (2022-01) [2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf.
- [12] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Report on the Deliberation Results for Dupixent [EB/OL]. (2017-11) [2022-06-30]. <https://www.pmda.go.jp/files/000235351.pdf>.
- [13] European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics for RINVOQ 15mg/30mg prolonged-release tablets [EB/OL]. (2022-01) [2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf.
- [14] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Label of RINVOQ® tablets (7.5mg/15mg/30mg) [EB/OL]. (2021-11) [2022-06-30]. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112130_3999048G2024_1_08.
- [15] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Label of RINVOQ® (upadacitinib) extended-release tablets, for oral use [EB/OL]. (2022-01) [2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211675s004lbl.pdf.
- [16] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Label of Corectim® Ointment 0.5%/0.25% [EB/OL]. (2021-05) [2022-06-30]. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530614_2699714M1029_1_06.
- [17] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Label of EUCRISA™ (crisaborole) ointment, for topical use [EB/OL]. (2020-03) [2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/207695s007s009s010lbl.pdf.
- [18] European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics for Staquis 20 mg/g ointment [EB/OL]. (2022-02) [2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/staquis-epar-product-information_en.pdf.
- [19] 杜伟. 特应性皮炎治疗新选择: 生物制剂及小分子药物 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(5): 589-590.
Du W. New treatment options for atopic dermatitis: Biologics and small molecule drugs [J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2021, 15(5): 589-590.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布第二批临床急需境外新药名单的通知 [EB/OL]. (2019-05) [2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/82f3bf94dc2c38d1a24d851f0e44914b>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice on the release of the second batch of clinically urgent overseas new drugs list [EB/OL]. (2019-05) [2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/82f3bf94dc2c38d1a24d851f0e44914b>.
- [21] Dhillon S. Delgocitinib: First Approval [J]. Drugs, 2020, 80(2): 609-615.
- [22] European Medicines Agency (EMA). Staquis. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [EB/OL]. (2022-02) [2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-staquis-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
- [23] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 761055Orig1s000. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) [EB/OL]. (2017-05-01) [2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000ClinPharmR.pdf.

- [24] European Medicines Agency (EMA). Assessment report of Dupixent [EB/OL]. (2017-10-11)[2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [25] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 211675Orig1s000. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) [EB/OL]. (2019-09-12)[2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211675Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [26] European Medicines Agency (EMA). Assessment report of Rinvoq [EB/OL]. (2019-12-18)[2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rinvoq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [27] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Supplement Approval Letter of RINVOQ® (upadacitinib) [EB/OL]. (2022-01-14)[2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2022/211675Orig1s004ltr.pdf.
- [28] 国家药品监督管理局药品审评中心. 乌帕替尼缓释片 (JXHS2000186~7) 申请上市技术报告 [EB/OL]. (2020-12-28)[2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=9cc9585a2242d19a6498a1e9351173b6>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Assessment report of Upadacitinib extended-release tablets (JXHS2000186~7) for New Drug Application [EB/OL]. (2020-12-28)[2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=9cc9585a2242d19a6498a1e9351173b6>.
- [29] Zacks Equity Research. AbbVie (ABBV) Rinvoq Dermatitis' sNDA Decision Delayed by FDA [EB/OL]. (2021-04-05)[2022-06-30]. <https://www.zacks.com/stock/news/1348343/abbvies-abbv-rinvoq-dermatitis-snda-review-gets-delayed>.
- [30] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Report on the Deliberation Results for delgocitinib [EB/OL]. (2019-11)[2022-06-30]. <https://www.pmda.go.jp/files/000240793.pdf>.
- [31] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 207695Orig1s000. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) [EB/OL]. (2017-01-23)[2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207695Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [32] European Medicines Agency (EMA). Assessment report of Staquis [EB/OL]. (2020-04-22)[2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/staquis-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [33] Pfizer. Crisaborole Ointment 2% Skin Biomarker Biopsy Study in Atopic Dermatitis (NCT03233529) [EB/OL]. (2019-08-13)[2022-06-30]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233529?term=C3291001&cond=Crisaborole&draw=2&rank=1>.
- [34] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Supplement Approval Letter of Eucrisa™ ointment (Crisaborole) [EB/OL]. (2020-03-23)[2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/207695Orig1s007,%20s009,%20s010ltr.pdf.
- [35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南 [EB/OL]. (2022-05-20)[2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/efa337fba88eff36db5cb5197ba7c217>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for general format and writing of chemical drugs and biological products labels [EB/OL]. (2022-05-20)[2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/efa337fba88eff36db5cb5197ba7c217>.
- [36] Siegfried E C, Jaworski J C, Eichenfield L F, et al. Developing drugs for treatment of atopic dermatitis in children (≥3 months to <18 years of age): Draft guidance for industry [J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35 (3): 303-322.
- [37] Ständer S. Atopic dermatitis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384: 1136-1143.
- [38] 国家药品监督管理局药品审评中心. 创新药临床药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-12-17)[2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/c112595c3756d295bac6b0b35260f6fb>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance for clinical pharmacology studies of new drugs [EB/OL]. (2021-12-17)[2022-06-30]. <https://www.cde.org.cn/main/att/download/c112595c3756d295bac6b0b35260f6fb>.

[责任编辑 李红珠]