

白细胞介素-6 抑制药治疗类风湿关节炎的研究进展*

陈玥

(中国人民解放军总医院临床药学中心,北京 100853)

摘要 类风湿关节炎(RA)是一种反复发作的慢性炎性自身免疫性疾病,目前还没有很好的根治方法。白细胞介素-6(IL-6)在RA的发病及疾病进展、关节破坏中起重要作用,阻断IL-6已经成为治疗RA的新手段。该文综述以IL-6及其受体为靶的IL-6抑制药,如托珠单抗,sarilumab,ALX-0061,sirukumab,MEDI5117,clazakizumab和olokizumab等在治疗RA中的研究进展。

关键词 托珠单抗;白细胞介素-6抑制药;类风湿关节炎;白细胞介素-6

中图分类号 R976;R593.22 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2017)06-0646-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.06.012

Research Progress on Interleukin-6 Inhibitors in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

CHEN Yue(*Center for Clinical Pharmacy, PLA General Hospital, Beijing 100853, China*)

ABSTRACT Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by polyarthritis. Numerous agents with varying mechanisms are used in the treatment of RA, but there is no radical cure. Interleukin-6 (IL-6) plays an important role in the pathogenesis of RA. Agents targeting IL-6 such as tocilizumab (TCZ) attracted significant attention as a promising agent in RA treatment. This article reviewed the key efficacy and safety data from clinical trials of TCZ, as well as six candidate IL-6 blockers including sarilumab, ALX-0061, sirukumab, MEDI5117, clazakizumab, and olokizumab, and their future perspectives in the treatment of RA.

KEY WORDS Tocilizumab; Interleukin-6 inhibitors; Rheumatoid arthritis; Interleukin-6

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎为特征的慢性全身性自身免疫疾病,滑膜炎持续反复发作可导致关节软骨和骨的破坏,以及关节功能障碍,甚至致残。该病多为一种反复发作性疾病,致残率较高,预后不良,目前还没有很好的根治方法^[1]。药物治疗目标是减少关节的炎症和疼痛,使关节功能发挥最大化,并防止关节破坏、致残。多种细胞因子(cytokines, CK)和蛋白酶类在RA的发病过程中起着重要作用,重要CK有肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和作为内源性致热源的白细胞介素-6(IL-6)等,这些CK之间协同作用在诱导炎症中占重要地位^[2]。IL-6是多效性的致炎性因子,由多种细胞合成,包括T细胞、B细胞、单核细胞及成纤维细胞。IL-6参与包括激活T细胞、诱导免疫球蛋白分泌、引发肝脏急性期蛋白合成和刺激定向造血干细胞前体细胞的增殖和分化等多种生理过程。在RA患者的滑膜液和滑膜层,除了TNF- α 、IL-1 β 外,还有大量的

IL-6,其表达水平显著高于骨关节炎组,且与RA疾病活动性指标:类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation, ESR)、C反应蛋白(creactive protein, CRP)和临床表现(晨僵、炎性关节数、Ritchie's指数)等呈正相关^[3]。针对IL-6受体的抗体对传统治疗(如皮质类固醇或缓解病情的抗风湿药物等)无效的RA、全身型幼年特发性关节炎、Castleman's病和克罗恩病患者有治疗作用,阻断IL-6已经成为治疗RA的新手段。笔者对IL-6抑制药的研究状况进行综述如下。

1 IL-6抑制药的临床研究现状

2005年,第一种注射用IL-6受体(IL-6R)特异性人源化单克隆抗体托珠单抗(tocilizumab, TCZ, 商品名:Actemra)在日本上市,最初用于Castleman's病的治疗^[4]。临床试验表明,对其他改善病情抗风湿药物,包括TNF拮抗药疗效不佳或者耐受的患者,托珠单抗的有效性及安全性均良好,该药在日本和欧洲被批准用于RA的治疗,2010年获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。2011年FDA又批准托珠单抗单用或与甲氨蝶呤联合用于治疗 ≥ 2 岁儿童的活动期全身型幼年特发性关节炎(SJIA)^[5]。有效性分析结果显示,静脉注射托珠单抗联合改善病情抗风湿药(disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)较单用

收稿日期 2016-02-04 **修回日期** 2016-03-21








基金项目 *中国人民解放军总医院科技创新苗圃基金(16KMM50)

作者简介 陈玥(1982-),女,北京人,主管药师,博士,研究方向:医院药学。电话:010-66939446, E-mail: metwen@163.com。

DMARDs,能更加有效地缓解 RA 症状,降低 28 个关节疾病活动评分,降低血清中 CRP 和 ESR。

目前处于临床研究阶段的 IL-6 抑制药主要分为两种类型(表 1)^[6]:靶向 IL-6 及靶向 IL-6R。虽然 2005 年托珠单抗就已上市,但由于 IL-6R 存在于肝细胞表面,托珠单抗这类 IL-6R 靶向抗体可与其相互作用而产生肝毒性,并导致脂质代谢异常。为了克服 IL-6R 靶向抗体的这一缺陷,研究人员开始研发靶向 IL-6 本身的抗体。理论上,IL-6 的水平在每例患者之间都不同,而 IL-6R 则在个体间几乎没有差异。因此,以受体为靶点开发治疗药物可能较为容易。但是阻断配体比阻断 IL-6 受体更为直接,因此很难说哪种策略更佳。临床试验表明,二者的疗效和安全性并没有明显差异^[7]。

表 1 部分研制阶段的 IL-6 抑制药
Tab.1 Some interleukin-6 inhibitors in the development stage

药物	靶位	类型	结构	研发阶段
tocilizumab 托珠单抗	IL-6R	人源化单克隆抗体 (humanized mAb)		已上市
sarilumab	IL-6R	全人源化单克隆抗体 (human mAb)		Ⅲ期
sirukumab	IL-6	全人源化单克隆抗体		Ⅲ期
clazakizumab	IL-6	人源化单克隆抗体		Ⅲ期
MEDI-5117	IL-6	全人源化单克隆抗体		Ⅱ期
olokizumab	IL-6	人源化单克隆抗体		Ⅱ期
ALX-0061	IL-6R	纳米抗体 (仅有重链)		Ⅱ期

2 IL-6 抑制药应用情况

2.1 托珠单抗(TCZ) TCZ 是抗 IL-6R 的重组人源化单克隆抗体,可以抑制 IL-6 与可溶性及跨膜 IL-6R 结合,阻断 IL-6 介导的信号转导,从而有效改善 RA 炎症和关节破坏。大量临床研究显示,TCZ 单药或联合 DMARDs 治疗 RA 疗效显著,安全性良好。患者使用 TCZ 治疗达标后,停用仍能长期维持临床缓解或低疾病活动度(low disease activity, LDA)^[8]。TCZ 的成人推荐剂量是 8 mg·kg⁻¹,每 4 周静脉滴注 1 次,可与甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)或其他 DMARDs 药物联用。出现肝酶异常、中性粒细胞计数降低、血小板计数降低时,可将剂量减至 4 mg·kg⁻¹。

2013 年,在 15 个国家进行的临床Ⅳ期试验(ADACTA),比较 TCZ 和阿达木单抗对于患有严重 RA>6 个月,且 MTX 治疗无效患者的安全性和有效性,326 例患者随机分组接受 TCZ(8 mg·kg⁻¹,静脉注射,每 4 周 1 次)或阿达木单抗(40 mg,皮下注射,每 2 周 1 次),进行为期 24 周的治疗^[9]。结果表明:TCZ 组患者 DAS28 评分显著高于阿达木单抗组(-3.3 和 -1.8);TCZ 组严重不良反应发生率 12%,阿达木单抗组 10%。与阿达木单抗组比较,TCZ 组患者更容易出现低密度脂蛋白增加、丙氨酸氨基转移酶(ALT)浓度增加、血小板和中性粒细胞计数减少。此项研究结果表明,TCZ 能更有效缓解 MTX 治疗无效的 RA 患者的症状。

TCZ 常见不良反应为呼吸道感染、鼻咽炎、头痛及 ALT 升高,严重不良反应主要为严重感染。临床应用中最常见的停药原因为肝转氨酶升高和严重感染。由于上市后随访发现有患者结核再次活动的情况,所以多数临床试验排除结核杆菌毒素筛查阳性的患者,并且建议使用 TCZ 前进行结核病筛查,活动性结核是 TCZ 的禁忌证^[10]。

2.2 sarilumab sarilumab 是第一种针对 IL-6R 复合体 α 亚单位的全人源化单克隆抗体,为一种高亲和力的皮下注射用 IL-6 特异性抑制抗体,能阻止 IL-6 与其受体结合,并干扰所生成的细胞因子介导的炎症信号,且无补体依赖或抗体依赖性细胞介导毒性^[11]。临床前实验显示,sarilumab 与 IL-6R 的亲合力比 TCZ 高 40 倍^[12]。对于 MTX 治疗无效的中度至重度 RA 患者,sarilumab 联用 MTX 治疗的Ⅲ期临床试验已经完成^[13],1 197 例患者随机分为均与 MTX 联用的 sarilumab 150 和 200 mg 组及安慰药组(皮下注射,每 2 周 1 次)。结果显示,与安慰药组比较,sarilumab 两剂量组受试者症状均显著改善,差异有统计学意义(P<0.01);用药 16 周后,sarilumab 150,200 mg 组和安慰药组健康评价调查问卷-残疾指数(HAQ-DI)分别改善 0.53,0.55 和 0.29,RA 症状缓解率 ACR20 分别为 58%,66% 和 33%。sarilumab 200 mg 组受试者的影像学评分较安慰药组降低约 90%。

2.3 sirukumab sirukumab 是一种人抗细胞 IL-6 的单克隆 IgG1 kappa 抗体,可高亲和力特异性地与 IL-6 结合,从而抑制 IL-6 介导的作用^[14]。sirukumab 是完全人源化抗体,目前正在进行两项临床Ⅲ期试验,其一代号为 SIRROUND-T,受试者主要是已接受 TNF-α 抑制药治疗但疗效不佳或不能耐受的 RA 患者,主要目标是评价受试者注射 sirukumab 后 RA 症状减轻的效

果;其二代号为 SIRROUND-D,受试者是已接受 DMARDS 治疗但疗效不佳的 RA 患者,主要目标是评价受试者注射 sirukumab 后症状减轻的效果和对 RA 抑制的影像学变化^[15]。临床 II 期试验(SIRROUND-D)结果表明,sirukumab 可以显著改善 RA 的多种关键指标,包括 ACR50、DAS 和临床疾病活动指数(CDAI)^[16]。与阿达木单抗进行比较的临床试验也在设计阶段。

2.4 clazakizumab clazakizumab 是从毕赤酵母中生产制得的靶向 IL-6 的人源化单克隆抗体,它的结构是基于人免疫球蛋白 IgGκ 框架,其中天冬酰胺被修饰并去除 N-糖基化位点,这一修饰性转化使得该抗体激活机体中天然细胞毒通路的功能丧失^[17]。一项 II b 临床试验采用 clazakizumab 单药、clazakizumab 联合 MTX,MTX 单药,阿达木单抗联合 MTX 作为阳性对照,clazakizumab 的剂量 25~200 mg^[18]。结果显示:所有 clazakizumab 治疗组,无论单药或联合 MTX 治疗 RA,在控制疾病症状和体征方面均显示出疗效。用药 12 周后,所有实验药物组与单用 MTX 比较均具有更高的 ACR20 反应率。用药 24 周后所有实验药物组与单用 MTX 比较,也均具有更好的 ACR20/50/70 反应率和 HAQ-DI 评分。在 12 和 24 周末,clazakizumab 联合 MTX 治疗组在 DAS28 CRP,CDAI 和 SDAI 标准衡量的疾病的低活动度和缓解率数值均优于阳性对照。

2.5 MEDI5117 MEDI5117 为通过对 IL-6 抗原结合区域和 Fc 段改造得到高亲和力($K_D = 0.4 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的全人源化单克隆抗体,临床 I 期试验显示对 Fc 段 CH₂的改造显著延长其半衰期(3 倍),并改善药动学性质^[19]。药明康德公司和阿斯利康旗下 MedImmune 公司公布双方共同开发该药。

2.6 olokizumab olokizumab 是一种特异性针对 IL-6 的人源化单克隆抗体,其作用于 IL-6 的位点 3,阻止其与信号共同受体 gp130 相互作用,阻断 IL-6 信号复合物的形成^[20]。临床 II 期试验显示 olokizumab 长期治疗常规治疗无效的、活动中的中至重度 RA 效果良好,患者 48 周的疾病平均活跃分数 28 C-反应蛋白(DAS28 [CRP])自基线发生改变,安慰药治疗的患者改变至 -1.76,olokizumab 治疗的患者改变至 -0.60。完成 RA0089 研究的患者中,平均变化分别为 -2.70(安慰药组)和 -0.68(olokizumab 治疗组)。但 olokizumab 的疗效并没有比托珠单抗有显著性提高^[21]。

2.7 ALX-0061 ALX-0061 为双特异性的纳米抗体(bispecific Nanobody[®]),与 IL-6R 具有极高的亲和力

($K_D = 0.19 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$,托珠单抗为 $154 \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$),同时可以与血清蛋白结合,延长其半衰期($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,皮下注射,半衰期为 6.6 d),由于较小的尺寸(相对分子质量 13 000),约只有目前使用抗体的十分之一,它可以像小分子一样来抑制酶的活性^[22]。临床 II 期试验结果显示 ALX-0061 治疗 RA 效果良好,ACR20 改善率为 85% 和 62.5%(安慰药组),DAS28 为 45% 和 12.5%(安慰药组)^[23]。

3 结束语

近年来,RA 的治疗已取得长足发展,多种生物制剂通过抑制炎症反应各环节发挥作用。作为首先上市且在临床应用广泛的生物制剂,TNF 抑制药如英夫利昔单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)和阿达木单抗(adalimumab)的疗效已得到多项临床试验确定。RA 的生物治疗一直是阿达木单抗占主导,但部分阿达木单抗用药患者会产生中和抗体,从而降低药物的疗效,需要进行不同的治疗。此外,对于 MTX 治疗失败的患者,TNF 抑制药单药治疗的疗效也不佳,因此,RA 的发病过程并非单一通路,仍需不断研究新的靶向药物。IL-6 在 RA 的致炎过程中是一个关键的介体,并在 RA 患者的血清、滑膜组织和滑膜液中呈高水平,因此,它是研究 RA 新疗法的极有吸引力的靶标。2013 年版的欧洲抗风湿病联盟类风湿关节炎治疗指南(EULAR)中,TCZ 已被推荐为一线用药。随着研究的进一步深入,IL-6 抑制药将会为 RA 治疗带来更多选择。

参考文献

- [1] ZAMPELI E, VLACHOYIANNPOULOS P G, TZIOUFAS A G. Treatment of rheumatoid arthritis: unraveling the conundrum[J]. J Autoimmun, 2015, 65: 1-18.
- [2] AVCI A B, FEIST E, BURMESTER G R. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future[J]. RMD Open, 2015, 1(1): e000127.
- [3] BRZUSTEWICZ E, BRYL E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy[J]. Cytokine, 2015, 76(2): 527-536.
- [4] RONALD F, VAN VOLLENHOVEN. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(10): 531-541.
- [5] FRAMPTON J E. Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis[J]. Paediatr Drugs, 2013, 15(6): 515-531.
- [6] 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.
- [7] TANAKA Y, MARTIN MOLA E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(9): 1595–1597.
- [8] NISHIMOTO N, AMANO K, HIRABAYASHI Y, et al. Drug free REmission /low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) monotherapy (DREAM) study [J]. Mod Rheumatol, 2014, 24(1): 17–25.
- [9] GABAY C, EMERY P, VAN V R, et al. TCZ monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial [J]. Lancet, 2013, 381(9877): 1541–1550.
- [10] AHMADZADEH A, FARAHMAND A N, GACHKAR L. Evaluation of safety, efficacy and post-cessation efficacy durability of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis [J]. Int J Rheum Dis, 2015, doi: 10.1111/1756-185X.12686. [Epub ahead of print].
- [11] REICHERT J M. Antibodies to watch in 2015 [J]. MAbs, 2015, 7(1): 1–8.
- [12] RAFIQUE A, MARTIN J, BLOME M, et al. Evaluation of the binding kinetics and functional bioassay activity of sarilumab and tocilizumab to the human IL-6 receptor (IL-6R) alpha [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72 (Suppl 3): 797.
- [13] 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]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(6): 1424–1437.
- [14] ZHUANG Y, XU Z, DE VRIES D E, et al. Pharmacokinetics and safety of sirukumab following a single subcutaneous administration to healthy Japanese and Caucasian subjects [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2013, 51(3): 187–199.
- [15] THANARAJASINGAM U, NIEWOLD T B. Sirukumab: a novel therapy for lupus nephritis? [J]. Exp Opin Investig Drugs, 2014, 23(10): 1449–1455.
- [16] SMOLEN J S, LANDEWE R, BREEDVELD F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(3): 492–509.
- [17] SMOLEN J S, VAN DER HEIJDE D, MACHOLD K P, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 3–5.
- [18] WEINBLATT M E, MEASE P, MYSLER E, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase II b, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(10): 2591–2600.
- [19] FINCH D K, SLEEMAN M A, MOISAN J, et al. Whole-molecule antibody engineering: generation of a high-affinity anti-IL-6 antibody with extended pharmacokinetics [J]. J Mol Biol, 2011, 411(4): 791–807.
- [20] SHAW S, BOURNE T, MEIER C, et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling [J]. MAbs, 2014, 6(3): 774–782.
- [21] TAKEUCHI T, TANAKA Y, YAMANAKA H, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: results from a randomized phase II trial [J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(1): 15–23.
- [22] VAN ROY M, VERVERKEN C, BEIRNAERT E, et al. The preclinical pharmacology of the high affinity anti-IL-6R Nanobody® ALX-0061 supports its clinical development in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 135.
- [23] HOLZ J B, SARGENTINI-MAIER L, BRUYN S D, et al. OP0043 twenty-four weeks of treatment with a novel anti-IL6 receptor Nanobody® (ALX-0061) resulted in 84% ACR20 improvement and 58% DAS28 remission in a phase I / II study in RA [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 72 (Suppl 3): 69–77.