

· 世界新药信息 ·

治疗多发性硬化症新药——盐酸奥扎莫德 (ozanimod hydrochloride)

陈本川

(湖北省医药工业研究院有限公司, 武汉 430061)

摘要 多发性硬化症(MS)是一种受免疫系统攻击、发生中枢神经系统白质脱髓鞘病变、使信号通道在大脑和身体之间传导受阻的自身免疫性疾病。常累及大脑、脊髓白质、皮质下结构、脑干、小脑和视神经等。随着病情进展,该病最终可导致患者肌肉协调性丧失,视力减弱、功能丧失。奥扎莫德(ozanimod)最初由加州美国斯克利普斯研究所(The Scripps Research Institute, TSRI)研发,2009年4月,TSRI与美国Receptos生物制药公司签订独家许可协议,后者获得新型1-磷酸神经鞘氨醇(Sphingosine-1-phosphate, S1P)及S1P₁和S1P₅双重受体调节药专利权。协议规定,若Receptos公司不能合理使用和尽力开发奥扎莫德并使之商业化,TSRI有权终止许可协议。2015年8月,Receptos公司被美国Celgene细胞基因公司收购。Celgene公司将奥扎莫德开发用于治疗复发型多发性硬化症、溃疡性结肠炎和克罗恩病(Crohn's)等自身免疫性疾病。2018年2月,Celgene公司曾向美国食品药品监督管理局(FDA)提交奥扎莫德胶囊治疗MS新药上市申请(NDA),因未充分说明临床前和临床试验药理研究存在活性代谢物CC112273的性质,被FDA拒绝接受NDA。2019年11月,Celgene公司被美国百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb, BMS)收购。Celgene公司补充奥扎莫德动物实验长期毒性等一系列资料及2项Ⅲ期临床试验完整数据,于2019年3月13日再度提交NDA, FDA于2020年3月25日批准盐酸奥扎莫德胶囊上市,用于治疗成人复发型MS,包括临床孤立综合征(CIS)、复发缓解型多发性硬化症(RRMS)及继发进展型多发性硬化症(SPMS)。该药商品名为Zeposia®。该文对盐酸奥扎莫德胶囊非临床和临床药理毒理学、临床研究、不良反应、适应证、剂量与用法、用药注意事项及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

关键词 奥扎莫德; ozanimod; 多发性硬化症; 1-磷酸神经鞘氨醇(S1P); S1P₁; S1P₅受体调节药

中图分类号 R971

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2020)11-1588-10

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.11.026

人体免疫系统是覆盖全身的防卫网络,保护身体免受各种病原体的侵袭。若免疫系统受遗传和环境影响,或者受到病原体或毒物侵袭,将反向攻击人体主要组织,引起严重自身免疫性疾病。多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是人体中枢神经系统(CNS)受自身免疫系统攻击,发生白质脱髓鞘病变,使信号通道在大脑和身体之间传导受阻的自身免疫性疾病。CNS各部位均可受累,常侵袭大脑、脊髓白质、皮质下结构、脑干、小脑和视神经等。临床表现多样,常见症状包括视力下降、复视、肢体感觉障碍、肢体运动障碍、共济失调、膀胱或直肠功能障碍等。随着病情进展,最终可导致患者多功能丧失。MS好发于青壮年,女性更多见,男女患病比例1:1.5~1:2.0。MS临床表现可分为4种类型:a.临床孤立综合征(clinical isolated syndromes, CIS),是首次发作的临床症状,常累及脊髓、脑干、视神经等。患者经历首次发作后,并非全部发展为MS,

对CIS患者需密切随访观察,及时治疗。b.复发缓解型多发性硬化症(relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS),是最常见的临床表现,占MS患者80%~85%。临床表现为明显的复发和缓解过程,每次发作后均基本恢复,不留或仅留轻微后遗症。c.继发进展型多发性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)或活动性进展型多发性硬化症(Active progressive multiple sclerosis, APMS),约50%RRMS患者患病10~15年后疾病不再有复发和缓解过程,呈缓慢进行性加重。d.原发进展型多发性硬化症(primary progressive multiple sclerosis, PPMS):约占MS患者10%,病程≥1年,疾病呈缓慢进行性加重,无缓解和复发过程。Ozanimod是新型1-磷酸神经鞘氨醇(Sphingosine-1-phosphate, S1P)及S1P₁和S1P₅双重亚型受体调节药,暂译名奥扎莫德,亦译为奥扎尼莫德或奥扎尼莫,代号RPC1063。英文化学名5-(3-{(1S)-1-[(2-hydroxyethyl) amino]-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2-[(propan-2-yl) oxy] benzonitrile, 中文化学名5-(3-{(1S)-1-[(2-羟乙基)胺基]-2,3-二氢-1H-茚-4-基}-1,2,4-二唑-5-基)-2

收稿日期 2020-06-28 **修回日期** 2020-09-10

作者简介 陈本川(1936-),男,福建厦门人,研究员,主要从事药物化学、药物信息调研工作。电话:027-88871838-1101, E-mail: chbch36@163.com。

[(丙烷-2-基)氧基] 苯甲腈。奥扎莫德制剂稳定成分是盐酸奥扎莫德 (ozanimod hydrochloride)。奥扎莫德最初由美国加州克利普斯研究所 (The Scripps Research Institute, TSRI) 发现, 2009 年 4 月 TSRI 与美国 Receptos 生物制药公司签订独家许可协议, 后者获得奥扎莫德专利权。协议规定, 若 Receptos 公司不能合理使用、尽力开发奥扎莫德, 并使之商业化, TSRI 有权终止许可协议。2015 年 8 月, Receptos 公司被美国 Celgene 细胞基因公司收购, Celgene 公司将奥扎莫德开发用于治疗 RRMS、溃疡性结肠炎和克罗恩病 (Crohn's) 等自身免疫性疾病。2018 年 2 月 27 日, Celgene 公司向美国食品药品监督管理局 (FDA) 提交盐酸奥扎莫德胶囊治疗 MS 的新药上市申请 (NDA)。Celgene 公司在非临床药理试验中已观察到奥扎莫德有活性代谢物 CC112273, 只是在动物体内并不显著, 药物接触量甚少, 但在临床试验时按药物浓度-时间曲线下面积 (AUC) 估算, 约占药物总接触量 90%, 估计所有 III 期临床疗效可能主要来自 CC112273 代谢产物, 而且 CC112273 在人体中半衰期长达 10~13 d, 远高于奥扎莫德的 19 h, 对不良反应的清除速度过于缓慢。Celgene 公司考虑到开展动物长期毒性研究费用高昂, 且费时费力。计划在申请 NDA 的次年再安排实验研究。FDA 认为 Celgene 公司未充分说明临床前和临床试验药理研究存在活性代谢物 CC112273 的性质, NDA 被 FDA 拒绝接受。在补充奥扎莫德动物试验的长期毒性等一系列数据及 2 项 III 期临床完整数据, 于 2019 年 3 月 11 日向欧洲医药管理局 (EMA) 提交 NDA, 并于 2019 年 3 月 13 日再度向 FDA 提交 NDA, 2019 年 6 月 6 日 FDA 和 EMA 同时接受 Celgene 公司盐酸奥扎莫德胶囊的 NDA。2019 年 11 月, Celgene 公司被美国百时美施贵宝公司 (Bristol-Myers Squibb, BMS) 收购, 成为 BMS 全资子公司。FDA 于 2020 年 3 月 25 日批准盐酸奥扎莫德胶囊上市, 商品名 Zeposia[®], 用于治疗成人 MS, 包括 CIS、RRMS 及 SPMS。EMA 人用医药产品委员会 (CHMP) 也发布积极推荐的审查意见, 建议批准盐酸奥扎莫德胶囊用于治疗成人 RRMS^[1-4]。

1 非临床药理毒理学

1.1 致畸、致突变 分别给 Tg.rasH2 小鼠喂饲奥扎莫德 0, 8, 25 或 80 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 为期 26 周, 观察到中、大剂量组, 雄、雌小鼠血管瘤和血管肉瘤均增加。给大鼠喂饲奥扎莫德 0, 0.2, 0.7 或 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 为期 2 年, 未观察到肿瘤发生率增加。最大剂量组 (2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 奥扎尼莫在血浆接触量 (AUC) 相

当于人用最大推荐剂量 (maximum recommended human dose, MRHD) 0.92 mg · d⁻¹ 的 100 倍。主要代谢物 CC112273 和 CC1084037 在血浆的 AUC 分别与 MRHD 相当或 <MRHD。奥扎莫德无基因毒性, 体外 Ames 试验中, 小鼠淋巴瘤染色体畸变及体内大鼠微核试验均为阴性。代谢产物 CC112273 也无基因毒性, 体外 Ames 试验, 哺乳动物细胞染色体畸变试验均为阴性。代谢产物 CC1084037 的 Ames 试验为阴性, 体外人 TK6 细胞染色体畸变试验为阳性, 但在体内大鼠微核和 comet 试验均为阴性^[1-2]。

1.2 对生殖能力的影响 雄、雌大鼠在交配前、交配期间及雌大鼠妊娠后的第 7 天, 分别喂饲奥扎莫德 0, 0.2, 2.0 或 30 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 不影响其生殖能力。最大剂量组 (30 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 奥扎莫德血浆接触量 (AUC) 约为 MRHD (0.92 mg · d⁻¹) 的 1600 倍。代谢物 CC112273 和 CC1084037 的血浆 AUC 分别是 MRHD 的 13 倍和 3 倍^[1-2]。

2 临床药理毒理学

2.1 作用机制 S1P 是一种重要的磷脂, 可与多种 G-蛋白耦联受体亚型结合, 能识别 S1P₁ ~ S1P₅ 亚型受体。S1P 与其结合的受体在免疫、心血管、肺器官和神经系统中行使常规功能。S1P 可广泛表达, 在炎症调节中发挥重要作用。S1P₁、S1P₂ 和 S1P₃ 受体存在于心血管、免疫系统和 CNS。S1P₄ 受体在淋巴细胞和造血细胞中表达, 而 S1P₅ 受体仅在脾脏 (自然杀伤细胞) 或 CNS 上表达。奥扎莫德有阻断淋巴细胞从淋巴结流出的功能, 减少外周血淋巴细胞数量。治疗 MS 的机制尚不清楚, 但可能与减少淋巴细胞进入 CNS 有关, 淋巴细胞迁移至 CNS, 通常会加重 MS 相关炎症。此外, 奥扎莫德能通过血脑屏障, 进入 MS 患者大脑和 CNS, 与 S1P 受体结合, 促进髓鞘再生, 防止活化有害细胞, 延迟患者残疾进展和保留认知功能^[1-2]。

2.2 药效学

2.2.1 体内外对 S1P₁ 和 S1P₅ 亚型受体的调节作用 奥扎莫德是 S1P₁ 和 S1P₅ 亚型受体强有力的调节药, S1P₁ 选择性比 S1P₅ 大 27 倍, 比 S1P_{2,3,4} 亚型受体大 10 000 倍, 选择性越大, 可使潜在的安全性降至最低。奥扎莫德的调节作用可引起 S1P₁ 受体持续内化作用和降解, 淋巴细胞表达 S1P₁ 受体减少, 可阻止外周淋巴器官的淋巴细胞排出, 降低血浆淋巴细胞数量^[1-2]。

2.2.2 血淋巴细胞计数减少 在一项阳性药对照的治疗 MS 临床试验, 淋巴细胞计数均值在 3 个月下降至约为基线 45% (血液淋巴细胞计数均值约为 0.8 × 10⁹ · L⁻¹), 并且在治疗期间保持低淋巴细胞计数水

平。停药盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg, 每天一次后, 外周血淋巴细胞恢复正常的中位时间为 30 d, 约 90% 患者在 3 个月内恢复正常^[1-2]。

2.2.3 心率减缓 开始口服盐酸奥扎莫德胶囊时, 可能导致心率短暂降低。按梯度递增 0.23 mg 的剂量计划, 至日剂量为 0.46 及 0.92 mg 时, 会减弱心率降低幅度^[1-2]。

2.2.4 药物相互作用 交感神经药对盐酸奥扎莫德胶囊的心率和血压影响无临床意义。口服盐酸奥扎莫德胶囊 1.84 mg, 每天一次, 为临床推荐剂量的 2 倍, 连服 28 d, 并与单剂量盐酸伪麻黄碱片 60 mg 同服, 与单服盐酸伪麻黄碱片比较, 心率和血压无明显差异。 β -受体阻滞药或钙通道阻滞药与盐酸奥扎莫德胶囊联用可维持盐酸奥扎莫德胶囊剂量, 盐酸普洛萘尔片及盐酸地尔硫 片或 β -受体阻断药和钙通道阻滞药同时与盐酸奥扎莫德胶囊联用尚未进行研究^[1-2]。

2.2.5 肺功能指标下降 随着盐酸奥扎莫德胶囊剂量增加, 一秒用力呼气的容积 (FEV1) 和用力肺活量 (FVC) 相应下降, 并与盐酸奥扎莫德胶囊剂量呈正相关^[1-2]。

2.2.6 心脏电生理学 健康受试者接受盐酸奥扎莫德胶囊剂量递增试验, 每天一次, 为期 14 d; 剂量为 0.23 mg, 服 4 d; 剂量为 0.46 mg, 服 3 d; 剂量为 0.92 mg, 服 3 d; 剂量为 1.84 mg, 相当于最大临床推荐剂量的 2 倍, 服 4 d。受试者 QTc 延长无临床意义^[1-2]。

2.3 药动学 盐酸奥扎莫德胶囊及其主要活性代谢物 CC112273 在稳态时药动学参数: RRMS 患者口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg, 每天一次, 稳态时奥扎莫德及其活性代谢物 CC112273 血浆药物浓度峰值的均值 ($C_{\max, ss}$) 与变异系数 (coefficient of variation, CV) 分别为 $0.244 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (31.8%) 和 $6.98 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ (42.7%)。AUC_{tau, ss} 与 CV 为 $4.46 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (31.8%) 和 $143.77 \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (39.2%)。盐酸奥扎莫德胶囊的剂量在 0.46~0.92 mg 范围内, C_{\max} 和 AUC 增加与盐酸奥扎莫德胶囊的剂量呈正相关。健康受试者口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg, 每天一次, 达到稳态的时间与 CV, 盐酸奥扎莫德胶囊为 102 h (28.2%), 代谢物 CC112273 为 45 d (45%)。蓄积比与 CV 为 2.40 (21.1%) 和 16 (101%)^[1-2]。

2.3.1 吸收 口服盐酸奥扎莫德胶囊, 达到血浆药物浓度峰值 (C_{\max}) 时间 (t_{\max}) 6~8 h。进食高脂、高热餐时服药, 对 C_{\max} 和 AUC 的影响无临床意义^[1-2]。

2.3.2 分布 盐酸奥扎莫德表观分布容积 (V_z/F) 均

值与 CV 为 5 590 L (27%), 奥扎莫德及其代谢物 CC112273 和 CC1084037 与人血浆蛋白结合率分别约为 98.2%, 99.8% 和 99.3%^[1-2]。

2.3.3 消除 RRMS 患者口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg, 每天一次, 奥扎莫德血浆半衰期 ($t_{1/2}$) 均值与 CV 约为 21 h (15%)。CC112273 及其直接互转化代谢物 CC1084037 有效半衰期均值与 CV 约 11 d (104%)。奥扎莫德口腔表观清除率均值与 CV 约为 $192 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (37%)^[1-2]。

2.3.4 代谢 奥扎莫德被多种酶代谢, 生成循环内主要活性代谢物, 如 CC112273 和 CC1084037 及次要活性代谢物, 如 RP101988、RP101075 和 RP101509 等, 这些代谢物都对 SIP_1 和 SIP_5 受体有类似的活性和选择性。奥扎莫德被 ALDH/ADH 代谢形成羧酸代谢物 RP101988 及被 CYP3A4 代谢生成 RP101075。其后 RP101075 再被 NAT-2 代谢形成 RP101442, 或被 MAO-B 代谢形成 CC112273。CC112273 和 CC1084037 之间的代谢转换有利于转化为 CC112273。在人体循环中, 约 94% 总活性接触物由 6% 奥扎莫德、73% 的 CC112273 和 15% 的 CC1084037 构成^[1-2]。

2.3.5 排泄 单次口服放射性标记的盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg, 约 26% 放射性从尿中回收, 37% 从粪便回收, 回收物主要由非活性代谢物组成^[1-2]。

2.3.6 特殊人群药动学 ①性别对奥扎莫德及 CC112273 药动学参数的影响无临床意义。尚不清楚年龄 ≥ 65 岁老年患者和肝损伤患者对奥扎莫德动力学参数的影响。②肾损伤患者: 一项针对肾损伤患者的临床试验, 单次口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.23 mg, 终末期肾病受试者 ($n=8$) 与肾功能正常受试者 ($n=8$) 比较, 奥扎莫德的接触量 (AUC_{last}) 增加 27%, 代谢物 CC112273 的 (AUC_{last}) 约降低 23%。根据本试验结果, 一般肾脏损害患者对奥扎莫德或 CC112273 对药动学参数的影响无临床意义。③吸烟者: 稳态时, 吸烟者对 CC112273 的接触量 (AUC) 比不吸烟者约低 50%。吸烟对 RRMS 患者服用盐酸奥扎莫德胶囊治疗的临床影响尚不清楚。

3 临床试验

3.1 临床试验概况 研发公司计划对盐酸奥扎莫德胶囊开展 23 项临床试验, 用于治疗 MS、溃疡性结肠炎和克罗恩病 (Crohn's) 等适应证, 纳入受试者 11 554 例, 其中 I 期临床 8 项 550 例, II 期临床 3 项 313 例, II/III 期临床 1 项 258 例和 III 期临床 11 项 10 433 例。用于治疗 MS 的临床试验, 包括健康受试者的药动学的临床研究 14 项, 纳入受试者 6267 例。其中健康受

试者 I 期临床 7 项 528 例;MS 患者, I 期临床 1 项 22 例。II 期临床 1 项 48 例。II/III 期临床 1 项 258 例。III 期临床 4 项 5411 例。在 FDA 批准盐酸奥扎莫德胶囊上市之际,已基本完成全部临床试验,少数试验尚处于数据处理的收尾工作,至 2020 年 5 月 28 日将全部完成。研发公司已在刊物公开发表一篇 II 期临床试验和 2 篇 III 期临床试验详细的试验数据^[2-6]。

3.1.1 临床试验入选标准 ①根据 2010 年修订的 McDonald 标准,诊断为 MS。②基线扩展的残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分介于 0~5.0^[2-6]。

3.1.2 临床试验排除标准 PPMS^[2-6]。

3.1.3 临床疗效主要观察指标 至 24 个月底的年化复发率(annualized relapse rate, ARR),时限为 24 个月。复发率定义为基于治疗研究者确认的复发。任何新的或复发的神经症状,如果在治疗方案定义的复发开始后不到 30 d 发生,则被视为同一复发的一部分,即如果两个复发发病日彼此<30 d,则被视为 1 次复发,发病日为两个复发中较早的一个^[2-6]。

3.1.4 临床疗效次要观察指标 ①24 个月内新发的或扩大的高强度 T2 加权脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)病灶数,时限为 24 个月,每次扫描新发或扩大的高强度 T2 加权脑 MRI 病灶的数目是自治疗以来第 12 周至第 24 周新的或增大的 T2 病灶的累积数目计算的。②第 24 个月钆增强(gadolinium-enhancing, GdE)脑 MRI 病变数量,时限为 24 个月,每次 MRI 扫描,测量钆增强的 T1 病灶的数目,为 24 个月时钆增强的 T1 病灶的总数。包括具有未丢失 MRI 结果的受试者,并纳入分析人群。③3 个月和 6 个月后确诊扩展残疾状态量表(EDSS)持续恶化为 ≥ 1.0 分,确认残疾进展的开始时间。时限为第 6 个月。EDSS 是一种被广泛接受的序贯量表,用于评估特定时间内的残疾状况以及患者和 MS 临床研究中随时间推移的残疾进展情况。残疾级别是基于神经系统检查,获得 7 个神经功能系统评分和步行评分,这两个分数结合起来确定 EDSS 总分,范围从 0(正常)到 10(MS 死亡)。神经功能系统包括视觉、脑干、锥体、小脑、感觉、直肠膀胱和大脑。移动的测量是基于是否存在限制和需要辅助及达到最小的距离水平。④第 24 个月无钆增强病灶的患者比例,时限为 24 个月。若受试者从第一次研究治疗之日起至第 24 个月 MRI 扫描,未显示钆增强病灶,则在 24 个月时被视为无病变。⑤第 24 个月新发或扩大 T2 病灶的患者的比例,时限为 24 个月,如果受试者从第一次研究治疗之日起至研究

结束日止,未显示 T2 病变复发迹象,则在第 24 个月时被认为 T2 病变无复发。⑥从基线至第 24 个月用 MRI 扫描测量萎缩程度,时限为 24 个月,从基线至第 24 个月,脑 MRI 扫描归一化,测量脑体积(萎缩)变化百分比,脑容量以 cm^3 为单位表示。⑦从基线至第 24 个月对 NS 功能复合量表(MSFC),包括低对比度字母视力测试(low-contrast letter acuity test, LCLA)的变化,时限为 24 个月。MSFC-LCLA 量表是一系列检查量表,包括下列 4 个单项量表:a.定时步行 25 英尺量表,以秒为单位,记录步行 25 英尺(1 英尺=0.30 m)的时间。b.9 孔桩测试(9-hole peg test, 9HPT),这是定量测量上肢(手臂和手)的功能量表。c.符号-数字模式测试(the symbol digit modalities test, SDMT),这是衡量执行认知功能的方法,评估处理速度、灵活性和计算能力。d.LCLA 用一组标准化的图表来评估低对比度的视力 z 值,计算每个组成部分的 MSFC 平均得分,并创建一个综合得分。得分为+1,表明个体的标准差(SD)比参考群体好,得分为-1,表明个体的标准差(SD)比参考群体差。⑧从基线至第 24 个月 MS 的生活质量 54 项评分量表的变化值,时限为 24 个月。54 项评分量表是一种多维的健康相关的生活质量测量指标,将一般项目和 MS 特定项目结合在一个单一的测量表格中。评分量表产生 12 个子量表,两个总结分数值和两个额外的单项测量值。这些分量表包括身体功能、身体角色限制、情感角色限制、痛苦、情感幸福、能量、健康感知、社会功能、认知功能、健康困扰、总体生活质量和性功能。总分为体质健康综合总分和心理健康综合总分。每个领域评分范围从 0 到 100,越高意味着生活质量更好或改善^[2-6]。

3.2 临床试验一 试验代号 SUNBEAM,临床编号为 NCT02294058,是一项跨国多中心、随机双盲、双模拟、平行组及阳性药对照治疗复发性多发性硬化患者 III 期临床试验。招募受试者 1656 例,经筛查,有 1346 例患者符合临床试验条件,按 1:1:1 采用交互式语音应答系统随机分为 A 组($n=448$),肌肉注射 β -1a 干扰素 30 μg ,每周一次,同时口服安慰药胶囊,每天一次;B 组($n=451$),服盐酸奥扎莫德胶囊 0.5 mg(含奥扎莫德 0.46 mg),每天一次和 C 组($n=447$),服盐酸奥扎莫德胶囊 1.0 mg(含奥扎莫德 0.92 mg),每天一次。疗程 1 年。前 7 d, A 组只服安慰药胶囊。B 组和 C 组服递增剂量,第 1~4 天服盐酸奥扎莫德胶囊 0.25 mg(含奥扎莫德 0.23 mg),第 5~7 天服盐酸奥扎莫德胶囊 0.5 mg(含奥扎莫德 0.46 mg),从第 8 天起,按所分配的剂量服药。第 1 天,在服药前和服药后

6 h, 每小时测生命体征 1 次。6 h 后, 若心率 $<45 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ 或在服药后为最低值, 及心电图 QTcF 间隔时间延长或房室传导阻滞为 2 度或 3 度, 继续监测直至缓解。在第 5 天和第 8 天重复监测一次。前一天心脏安全性检测有问题受试者, 是否增加剂量由研究人员决定^[1-2,5]。

3.2.1 患者疾病的基线特征 可评价的意向治疗人群: A 组($n=448$)、B 组($n=451$)和 C 组($n=447$)依次顺序列举: ①MS 出现症状的时间与 SD 分别为(6.9 ± 5.9)年、(7.2 ± 6.3)年和(6.9 ± 6.4)年。②诊断罹患 MS 时间为(3.7 ± 4.4)年、(3.7 ± 4.5)年和(3.6 ± 4.2)年。③MS 类型: 复发缓解型(RRMS)为 441 例(98.4%)、443 例(98.2%)和 438 例(98.0%); 进展复发型(PRMS)为 5 例(1.1%)、5 例(1.1%)和 9 例(2.0%); 继发复发型(SRMS)为 2 例(0.4%)、3 例(0.7%)和 0%。④扩展残疾状况量表评分为(2.6 ± 1.1)分、(2.7 ± 1.1)分和(2.6 ± 1.2)分。⑤前 12 个月复发次数与 SD 为(1.3 ± 0.6)次、(1.3 ± 0.6)次和(1.3 ± 0.6)次; 前 24 个月复发次数与 SD 为(1.7 ± 0.8)次、(1.7 ± 0.8)次和(1.8 ± 0.9)次。⑥之前疾病缓解疗法为 151 例(33.7%)、132 例(29.3%)和 128 例(28.6%)。⑦钆增强扫描病变数与 SD 为(1.7 ± 3.2)、(1.6 ± 3.0)和(1.8 ± 3.4); 钆增强扫描病变体积与 SD 为(0.18 ± 0.46)、(0.16 ± 0.41)和(0.20 ± 0.54) cm^3 。⑧T2 病变数与 SD 为(53.7 ± 37.8)、(53.6 ± 35.6)和(54.5 ± 39.5); T2 病变体积与 SD 为(13.6 ± 15.2)、(13.1 ± 15.3)和(12.5 ± 15.3) cm^3 。⑨受试者正常大脑体积与 SD 为(1443.4 ± 78.7)、(1447.4 ± 79.5)和(1456.0 ± 77.9) cm^3 ^[1-2,5]。

3.2.2 临床疗效评价主要观察指标 可评价的意向治疗人群: A 组($n=448$)、B 组($n=451$)和 C 组($n=447$)。治疗第 12 个月, 经调整后的年复发率(ARR), A 组 0.35, 95%CI=(0.28, 0.44), B 组绝对值 0.24, 95%CI=(0.19, 0.31), C 组绝对值 0.18, 95%CI=(0.14, 0.24)。B 组与 A 组比值(B/A)=0.69, 95%CI=(0.55, 0.86), $P=0.0013$; C 组与 A 组比值(C/A)=0.52, 95%CI=(0.41, 0.66), $P<0.0001$ ^[1-2,5]。

3.2.3 临床疗效评价次要与其他观察指标 可评价的意向治疗人群: A 组($n=448$)、B 组($n=451$)和 C 组($n=447$)。①12 个月扫描发生新发的或增大的 T2 病灶调整后的均值, A 组为 2.84, 95%CI=(2.33, 3.45), B 组为 2.14, 95%CI=(1.78, 2.58), C 组为 1.47 (1.20, 1.78)。B 组与 A 组的比值(B/A)=0.75, 95%CI=(0.63, 0.91), $P=0.0032$; C 组与 A 组比值(C/A)=0.52, 95%CI=(0.43, 0.63), $P<0.0001$ 。②第 12 个月

钆增强扫描的病变数经调整后的均值, A 组为 0.43, 95%CI=(0.30, 0.64), B 组为 0.29, 95%CI=(0.20, 0.42), C 组为 0.16, 95%CI=(0.11, 0.24)。B 组与 A 组比值(B/A)=0.66, 95%CI=(0.47, 0.93), $P=-0.0182$, C 组与 A 组的比值(C/A)=0.37, 95%CI=(0.26, 0.54), $P<0.0001$ ^[1-2,5]。

3.3 临床试验二 试验代号 RADIANCE, 临床编号 NCT02576717, 是一项跨国多中心、随机双盲、双模拟、平行组和阳性药物对照治疗复发性多发性硬化患者的 III 期临床试验。招募受试者 1695 例, 经筛查有 1320 例患者符合临床试验条件, 按 1:1:1 比例采用交互式语音应答系统随机分为 A 组($n=443$), 肌肉注射 β -1a 干扰素 30 μg , 每周一次, 同时口服安慰药胶囊, 每天一次; B 组($n=443$), 口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.5 mg (含奥扎莫德 0.46 mg), 每天一次和 C 组($n=434$), 服盐酸奥扎莫德胶囊 1.0 mg (含奥扎莫德 0.92 mg), 每天一次。疗程 2 年。前 7 d, A 组只服安慰药胶囊。B 组和 C 组服递增剂量, 第 1~4 天口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.25 mg (含奥扎莫德 0.23 mg), 第 5~7 天口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.5 mg (含奥扎莫德 0.46 mg), 从第 8 天起, 按所分配的剂量服药。第 1 天, 在服药前和服药后 6 h 每小时测生命体征一次。6 h 后, 若心率 $<45 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ 或在服药后为最低值, 及心电图 QTcF 间隔时间延长或房室传导阻滞为 2 度或 3 度, 继续监测直至缓解。在第 5 天和第 8 天重复^[1-2,6]。

3.3.1 患者疾病基线特征 可评价的意向治疗人群: A 组($n=441$)、B 组($n=439$)和 C 组($n=433$)依次顺序列举: ①MS 出现症状的时间与 SD 分别为(6.4 ± 6.07)年、(6.2 ± 5.55)年和(6.9 ± 6.20)年。②诊断罹患 MS 的时间为(3.6 ± 4.61)年、(3.5 ± 4.21)年和(4.0 ± 5.17)年。③MS 类型: RRMS 为 432 例(98.0%)、432 例(98.4%)和 425 例(98.2%); PRMS 为 8 例(1.8%)、7 例(1.6%)和 8 例(1.8%); SRMS 为 1 例(0.2%)、0%和 0%。④扩展残疾状况量表评分为(2.5 ± 1.16)分、(2.5 ± 1.17)分和(2.6 ± 1.15)分。⑤前 12 个月复发次数与 SD 为(1.3 ± 0.58)次、(1.4 ± 0.64)次和(1.3 ± 0.56)次; 前 24 个月复发次数与 SD 为(1.8 ± 0.86)次、(1.8 ± 0.90)次和(1.7 ± 0.82)次。⑥之前疾病缓解疗法为 126 例(28.6%)、131 例(29.8%)和 123 例(28.4%)。⑦钆增强扫描病变数与 SD 为(1.8 ± 3.54)、(1.8 ± 3.62)和(1.6 ± 3.78); 钆增强扫描病变体积与 SD 为(0.25 ± 0.62)、(0.23 ± 0.53)和(0.21 ± 0.53) cm^3 。⑧T2 病变数与 SD 为(48.7 ± 32.62)、(48.7 ± 36.27)和(47.9 ± 32.37); T2 病变体积与 SD 为(11.50 ± 13.29)、

(11.18 ± 13.64) 和 (11.64 ± 13.40) cm^3 。⑨受试者正常大脑体积与 SD 为 (1449.58 ± 77.16)、(1452.85 ± 71.98) 和 (1441.95 ± 79.23) cm^3 [1-2,6]。

3.3.2 临床疗效评价主要观察指标 可评价的意向治疗人群: A 组 ($n=441$)、B 组 ($n=439$) 和 C 组 ($n=433$)。治疗第 24 个月, 经调整后的年复发率 (ARR), A 组为 0.28, 95% $CI = (0.23, 0.32)$, B 组绝对值为 0.22, 95% $CI = (0.18, 0.26)$, C 组绝对值为 0.17, 95% $CI = (0.14, 0.21)$ 。B 组与 A 组的比值 (B/A) = 0.79, 95% $CI = (0.65, 0.96)$, $P=0.0167$; C 组与 A 组的比值 (C/A) = 0.62, 95% $CI = (0.51, 0.77)$, $P < 0.0001$ [1-2,6]。

3.3.2 临床疗效评价次要观察指标 可评价的意向治疗人群: A 组 ($n=441$)、B 组 ($n=439$) 和 C 组 ($n=433$)。①12 个月扫描发生新发的或增大的 T2 病灶调整后的均值, A 组为 3.18, 95% $CI = (2.64, 3.84)$, B 组为 2.09, 95% $CI = (1.74, 2.51)$, C 组为 1.84, 95% $CI = (1.52, 2.21)$ 。B 组与 A 组的比值 (B/A) = 0.66, 95% $CI = (0.53, 0.81)$, $P=0.0001$; C 组与 A 组的比值 (C/A) = 0.58, 95% $CI = (0.47, 0.71)$, $P < 0.0001$ 。②第 24 个月钆增强扫描的病变数经调整后的均值, A 组为 0.37, 95% $CI = (0.26, 0.54)$, B 组为 0.20, 95% $CI = (0.13, 0.30)$, C 组为 0.18, 95% $CI = (0.12, 0.27)$ 。B 组与 A 组的比值 (B/A) = 0.53, 95% $CI = (0.35, 0.81)$, $P=0.0030$; C 组与 A 组的比值 (C/A) = 0.47, 95% $CI = (0.31, 0.73)$, $P=0.0006$ 。③仅在本次临床试验出现的残疾进展: a. 患者已确认 3 个月残疾进展, A 组为 50 例 (11.3%), B 组为 41 例 (9.3%) 和 C 组为 54 例 (12.5%)。B 组与 A 组的比较的风险比 $HR=0.80$, 95% $CI = (0.53, 1.21)$, $P=0.2849$; C 组与 A 组比较, $HR=1.05$, 95% $CI = (0.71, 1.54)$, $P=0.8224$ 。b. 患者已确认 6 个月残疾进展, A 组为 29 例 (6.6%), B 组为 32 例 (7.3%) 和 C 组为 42 例 (9.7%)。B 组与 A 组比较风险比 $HR=1.10$, 95% $CI = (0.66, 1.82)$, $P=0.7154$; C 组与 A 组的比较, $HR=1.44$, 95% $CI = (0.89, 2.31)$, $P=0.1353$ [1-2,6]。

汇总两项试验残疾进展: a. 已确认的参与者 3 个月残疾进展, A 组为 69/889 例 (7.8%), B 组为 58/890 例 (6.5%) 和 C 组为 67/880 例 (7.6%)。B 组与 A 组的比较的风险比 (HR) = 0.82, 95% $CI = (0.58, 1.17)$, $P=0.2698$; C 组与 A 组的比较, $HR=0.95$, 95% $CI = (0.68, 1.33)$, $P=0.7651$ 。b. 已确认的参与者 6 个月残疾进展, A 组为 36/889 例 (4.0%), B 组为 43/890 例 (4.8%), C 组为 51/880 例 (5.8%)。B 组与 A 组的比

较, $HR=1.19$, 95% $CI = (0.76, 1.85)$, $P=0.4447$; C 组与 A 组的比较, $HR=1.41$, 95% $CI = (0.92, 2.17)$, $P=0.1126$ 。

4 不良反应概况

研发公司已在刊物公开发表 2 篇 III 期临床试验所发生的不良事件数据, 受试者疾病特征不同, 接受治疗用药各异, 只能分开叙述 [3-6]。

4.1 临床试验一 试验代号 SUNBEAM, 临床编号 NCT02294058, 是一项跨国多中心、随机双盲、双模拟、平行组及阳性药对照治疗复发性多发性硬化患者的 III 期临床试验。经筛查, 1346 例患者符合临床试验条件, 按 1:1:1 随机分为 A 组 ($n=448$), 肌肉注射 β -1a 干扰素 30 μg , 每周一次, 同时口服安慰药胶囊, 每天一次; B 组 ($n=451$), 口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.5 mg (含奥扎莫德 0.46 mg), 每天一次; C 组 ($n=447$), 口服盐酸奥扎莫德胶囊 1.0 mg (含奥扎莫德 0.92 mg), 每天一次。疗程 1 年。可评价的病例数, A 组 ($n=445$), B 组 ($n=453$) 和 C 组 ($n=448$)。依次顺序列举所发生的不良反应事件; 任何不良反应事件为 336 例 (75.5%)、259 例 (57.2%) 和 268 例 (59.8%)。严重不良反应事件为 10 例 (2.2%)、10 例 (2.2%) 和 7 例 (1.6%)。因不良反应事件导致停药为 16 例 (3.6%)、7 例 (1.5%) 和 13 例 (2.9%)。服奥扎莫得胶囊发生 $\geq 2\%$ 及注射 β -1a 干扰素发生 $\geq 1\%$ 不良事件分别为: 鼻咽炎 36 例 (8.1%)、44 例 (9.7%) 和 30 例 (6.7%); 头痛 25 例 (5.6%)、27 例 (6.0%) 和 34 例 (7.6%); 上呼吸道感染 24 例 (5.4%)、31 例 (6.8%) 和 18 例 (4.0%); 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高 8 例 (1.8%)、12 例 (2.6%) 和 21 例 (4.7%); 背痛 9 例 (2.0%)、10 例 (2.2%) 和 17 例 (3.8%); γ -谷氨酰转移酶升高 2 例 (0.4%)、10 例 (2.2%) 和 15 例 (3.3%); 呼吸道感染 3 例 (0.7%)、10 例 (2.2%) 和 15 例 (3.3%); 尿路感染 10 例 (2.2%)、8 例 (1.8%) 和 17 例 (3.8%); 高胆固醇血症 5 例 (1.1%)、6 例 (1.3%) 和 11 例 (2.5%); 高血压 4 例 (0.9%)、11 例 (2.4%) 和 6 例 (1.3%); 咽炎 5 例 (1.1%)、6 例 (1.3%) 和 11 例 (2.5%); 鼻炎 3 例 (0.7%)、8 例 (1.8%) 和 9 例 (2.0%); 上腹痛 3 例 (0.7%)、9 例 (2.0%) 和 6 例 (1.3%) [1-2,5]。

4.2 临床试验二 试验代号 RADIANCE, 临床编号 NCT02576717, 是一项跨国多中心、随机双盲、双模拟、平行组和阳性药物对照治疗复发性 MS 患者的 III 期临床试验。经筛查, 1320 例患者符合临床试验条件, 按 1:1:1 随机分为 A 组 ($n=443$), 肌注 β -1a 干扰素

30 μg ,每周一次,同时口服安慰药胶囊,每天一次;B组($n=443$),口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.5 mg(含奥扎莫德 0.46 mg),每天一次;C组($n=434$),口服盐酸奥扎莫德胶囊 1.0 mg(含奥扎莫德 0.92 mg),每天一次。疗程 2 年。可评价病例数,A组($n=440$),B组($n=439$)和C组($n=434$)。依次顺序列举所发生的不良反应事件;任何不良事件分别为 365 例(83.0%)、326 例(74.3%)和 324 例(74.7%);严重不良事件 19 例(4.3%)、19 例(4.3%)和 15 例(3.5%);不良事件导致停药 18 例(4.1%)、14 例(3.2%)和 13 例(3.0%);死亡 0%、1 例(0.2%)和 0%。口服奥扎莫德胶囊发生 $\geq 2\%$ 及注射 β -1a 干扰素发生 $\geq 1\%$ 不良事件分别为:鼻咽炎 48 例(10.9%)、59 例(13.4%)和 68 例(15.7%);ALS 升高 20 例(4.5%)、29 例(6.6%)和 26 例(6.0%);高血压 14 例(3.2%)、20 例(4.6%)和 24 例(5.5%); γ -谷氨酰转移酶升高 9 例(2.0%)、16 例(3.6%)和 25 例(5.8%);咽炎 15 例(3.4%)、24 例(5.5%)和 17 例(3.9%);尿路感染 17 例(3.9%)、22 例(5.0%)和 19 例(4.4%);背痛 14 例(3.2%)、21 例(4.8%)和 18 例(4.1%);疲乏 12 例(2.7%)、17 例(3.9%)和 16 例(3.7%);关节痛 6 例(1.4%)、17 例(3.9%)和 15 例(3.5%);上腹痛 6 例(1.4%)、8 例(1.8%)和 14 例(3.2%);腹泻 8 例(1.8%)、14 例(3.2%)和 8 例(1.8%);眩晕 5 例(1.1%)、10 例(2.3%)和 8 例(1.8%)^[1-2,6]。

5 适应证

盐酸奥扎莫德胶囊是一种鞘氨醇 1-磷酸受体调节药,适用于治疗成人 MS 的复发病,包括 CIS、RRMS 和活动性继发性多发性硬化症(active secondary progressive multiple sclerosis, ASPMS)等^[1-2]。

6 剂量与用法

6.1 剂型与规格 盐酸奥扎莫德胶囊是口服硬胶囊剂,有 3 种规格,每粒含盐酸奥扎莫德 0.25, 0.5 或 1.0 mg,其有效成分分别含奥扎莫德 0.23, 0.46 或 0.92 mg^[1-2]。

6.2 推荐剂量与用法

6.2.1 服首次剂量前的询问与检测 ①全血计数,获取最近,即在过去 6 个月内或在先前 MS 治疗停止后的完整血液计数(CBC),包括淋巴细胞计数。②心脏评估,获取心电图(ECG)以确定先前是否存在传导异常。某些患者既往有心脏病史,应寻求专家的建议。③检测肝功能,获取过去 6 个月内的转氨酶和胆红素水平数据。④眼科评估,有葡萄膜炎或黄斑水肿病史的患者需进行眼底检查,对包括黄斑在内的眼底

进行评估。⑤接种疫苗,在服盐酸奥扎莫德胶囊前,应检测患者的水痘带状疱疹病毒(VZV)抗体,若抗体阴性,建议患者在开始服药前至少 1 个月接种 VZV 疫苗。⑥询问患者目前或以往服用的药物:若患者正在服用抗肿瘤、免疫抑制药或免疫调节药,或服用过这些药物的病史,在开始服盐酸奥扎莫德胶囊治疗前,应考虑可能的非预期的附加免疫抑制作用和预防措施及药物相互作用。应确定患者是否正在服用可能减慢心率或房室传导的药物^[1-2]。

6.2.2 起始剂量与维持剂量 ①前 7 d 服梯度递增剂量。第 1~4 天口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.25 mg,每天一次;第 5~7 天口服盐酸奥扎莫德胶囊 0.50 mg,每天一次。②第 8 天起服维持剂量,服盐酸奥扎莫德胶囊 1.0 mg。③胶囊需整粒吞服,是否与食物同服均可^[1-2]。

6.2.3 治疗中断后重新开始服药 若在治疗前两周未服用盐酸奥扎莫德胶囊,用梯度递增剂量重新开始治疗;若经两周治疗后,错失一次剂量,可继续按治疗计划继续服药。

7 禁忌证

下列患者禁服盐酸奥扎莫德胶囊:①过去 6 个月内曾发生过心肌梗死、不稳定型心绞痛、短暂性脑缺血发作、需要住院治疗的失代偿性心力衰竭或 III 或 IV 级心力衰竭。②有莫氏(Mobitz) II 型二级或三级房室传导阻滞、病态窦房结综合征或窦房传导阻滞,除非患者携带功能性起搏器。③患有未经治疗的严重睡眠呼吸暂停症。④正在服用单胺氧化酶(MAO)抑制药^[1-2]。

8 用药注意事项与警示

8.1 感染风险 因盐酸奥扎莫德胶囊能使淋巴细胞在淋巴组织被可逆性隔离,可致外周血淋巴细胞计数均值减少至基线的 45%,可能增加对感染的敏感性,其中一些患者发生危及生命和罕见的致命感染。在 I~II 期临床研究中,接受盐酸奥扎莫德胶囊治疗的患者,总感染率和严重感染率与肌肉注射干扰素患者相似(分别为 35%:34%和 1%:0.8%)。口服盐酸奥扎莫德胶囊增加病毒性上呼吸道感染,尿路感染和水痘-VZV 感染风险。淋巴细胞计数 $<0.2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 患者比例为 3.3%。当患者继续接受盐酸奥扎莫德胶囊治疗时,淋巴细胞计数通常恢复到大于 $0.2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。停药盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg 后,外周血淋巴细胞恢复正常中位时间为 30 d,约 90%患者 3 个月内恢复正常。①疱疹病毒感染:在 I~II 期临床研究中,有 0.6%患者接受盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg 治疗和 0.2%

患者接受 IFN-1a 治疗后,报告发生 VZV 感染不良反应。单纯疱疹病毒性脑炎和 VZV 脑膜炎已在接受 S1P 受体调节药治疗报告过了。不能确认 VZV 感染史的患者,或无 VZV 免疫接种记录的患者,应在开始服药前检测 VZV 抗体。②隐球菌感染:曾报道接受 S1P 受体调节药治疗的患者,出现致死性隐球菌性脑膜炎(CM)和播散性隐球菌感染。应警惕 CM 的临床症状或体征。出现隐球菌感染症状或体征的患者应立即接受诊断评估和治疗。在排除隐球菌感染之前,应暂停治疗。如果确诊为 CM,应进行适当的治疗。③进行性多灶性脑白质病(progressive multifocal leukoencephalopathy,PML);PML 是一种由詹姆斯敦峡谷病毒(Jamestown canyon virus,JCV)引起的脑机会性病毒感染,通常发生在免疫功能受损的患者身上,导致死亡或严重残疾。典型症状包括身体一侧逐渐虚弱或四肢笨拙、视力障碍、思维、记忆和方向模糊和个性改变。在接受 S1P 受体调节药和其他 MS 治疗的患者中,PML 与一些危险因素有关,如患者免疫功能减退或接受免疫抑制药综合治疗。应警惕可能出现 PML 的临床症状或表现。若怀疑 PML,应暂停服盐酸奥扎莫德胶囊治疗,直至诊断评估排除^[2-4]。

8.2 缓慢性心律失常与房室传导延迟 开始服盐酸奥扎莫德胶囊可能导致心率短暂下降和房室传导延迟,服药前 7 d 应采取剂量递增方案,以达到维持剂量。①心率降低:开始服口服盐酸奥扎莫德胶囊可能导致心率短暂下降。I~II 期临床试验,初始服盐酸奥扎莫德胶囊的剂量为 0.23 mg,在第 1 天第 5 小时,心率平均下降幅度最大,为 $1.2 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$,第 6 小时恢复至接近基线。最大心率效应出现在第 8 天。未观察到心率低于 $40 \text{ 次} \cdot \text{min}^{-1}$ 。不采用剂量递增方案,可能使心率下降幅度更大。I~II 期临床试验,0.6% 患者服盐酸奥扎莫德胶囊后当天出现心动过缓,第 1 天后,心动过缓发生率 0.8%,而注射干扰素患者为 0.7%。②房室传导延迟:开始服盐酸奥扎莫德胶囊可能发生一过性房室传导延迟。剂量未经梯度递增,其奥扎莫德的接触量高于推荐剂量时,健康受试者中观察到出现一级和二级 I 型房室传导阻滞,但在 I~II 期临床剂量梯度递增试验研究中,尚无患者发生二度或三度房室传导阻滞。对于下列患者:a.QT 间期明显延长(男性 QTcF>450 ms,女性>470 ms);b.心律失常需要用 Ia 或 III 类抗心律失常药物治疗者;c.有缺血性心脏病、心力衰竭、心搏骤停或心肌梗死病史、脑血管病和高血压失控史者;d.有大于二级莫氏 II 型房室传导阻滞、病态窦房结综合征或窦房结性心脏传导阻

滞病史者。若考虑服盐酸奥扎莫德胶囊治疗,需征求心脏病专家的建议。

8.3 肝损伤 接受盐酸奥扎莫德胶囊治疗的患者可能出现转氨酶升高。若最近 6 个月内未检测转氨酶和胆红素水平,在开始服盐酸奥扎莫德胶囊前应检测肝功能。I~II 期临床试验中,1.6% 患者接受盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg,1.3% 患者注射干扰素治疗,ALT \geq 5 倍 ULN。5.5% 患者服盐酸奥扎莫德胶囊和 3.1% 患者注射干扰素,ALT \geq 3 倍 ULN。ALT \geq 3 倍 ULN 的平均时间为 6 个月。79% 患者继续服盐酸奥扎莫德胶囊治疗,2~4 周内,ALT 恢复至 $<$ 3 倍 ULN。临床试验中,因肝酶升高而停药的比例为 1.1%,注射干扰素患者 0.8%。若患者出现肝功能障碍症状,有不明原因恶心、呕吐、腹痛、疲劳、厌食、黄疸和(或)尿液变色,应检查肝功能,证实有严重的肝损伤者,立即停药。有明显肝脏疾病史的患者应慎服盐酸奥扎莫德胶囊^[2-4]。

8.4 血压升高 在 I~II 期临床试验中,与接受注射干扰素的患者相比,服盐酸奥扎莫德胶囊治疗的患者,收缩压均值升高 1~2 mmHg,但对舒张压无影响。收缩压升高在约治疗 3 个月后首次出现,并在整个治疗过程持续存在。曾报道盐酸奥扎莫德胶囊 0.92 mg 用药组有 3.9% 患者,注射干扰素 β -1a 组有 2.1% 患者发生血压升高不良反应。在治疗过程中,应监测血压。某些酪胺食物可能导致严重高血压,建议患者治疗期间避免食用含有大量酪胺的食物^[2-4]。

8.5 影响呼吸 治疗开始后 3 个月内,盐酸奥扎莫德胶囊服药组患者出现 1 s 内绝对用力呼气容积(FEV1)减少与剂量呈正相关。在 I~II 期临床试验中,于 12 个月时,与注射干扰素 β -1a 治疗组比较,口服盐酸奥扎莫德胶囊患者,绝对 FEV1 比基线下降 60 mL,95%CI=(-100,-20) mL。预测 FEV1 百分比均值差异为 1.9%,95%CI=(-2.9,-0.8)%。在治疗第 3 个月,汇总分析表明,两组 FEV1 相差 60 mL,95%CI=(-110,-10) mL;预测 FEV1 百分比均值差异为 1.4%,95%CI=(-2.6,-0.2)%。强迫肺活量(FVC)绝对值和预测百分比下降也与剂量呈正相关,停药盐酸奥扎莫德胶囊,FEV1 或 FVC 下降可逆。若在治疗过程患者出现呼吸困难症状,应进行呼吸功能测定^[2-4]。

8.6 黄斑水肿 包括盐酸奥扎莫德在内的 S1P 调节药与黄斑水肿风险增加有关,在 I~II 期临床试验中,接受盐酸奥扎莫德胶囊治疗的患者,有 0.3% 观察到黄斑水肿,而注射 IFN-1a 治疗的患者有 0.3% 观察到黄斑水肿。任何时候,若患者服用盐酸奥扎莫德胶囊时

出现视力任何变化,建议对眼底包括黄斑进行眼科检查。黄斑水肿患者继续服用盐酸奥扎莫德胶囊治疗尚未得到评估。决定是否停用盐酸奥扎莫德胶囊需权衡患者潜在的获益和风险。有葡萄膜炎或糖尿病病史的患者服盐酸奥扎莫德胶囊治疗期间,出现黄斑水肿的风险增加。有葡萄膜炎病史的 MS 患者黄斑水肿发生率也增加。治疗前除检查包括黄斑在内的眼底,有糖尿病或葡萄膜炎病史的 MS 患者应定期进行随访检查^[2-4]。

8.7 后脑动脉可逆性脑病综合征 接受 SIP 受体调节药治疗的患者中,出现罕见的后脑部动脉可逆性脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)。在盐酸奥扎莫德胶囊对照临床试验中,也报告 1 例 PRES。如果服盐酸奥扎莫德胶囊治疗的患者出现任何意外的神经或精神症状与体征,如认知缺陷、行为改变、皮质视觉障碍或任何其他神经皮质症状与体征,提示颅内压升高或神经系统加速恶化的症状与体征,应立即安排完整的身體和神经检查,并考虑 MRI 扫描。PRES 的症状通常可逆,但可能演变成缺血性脑卒中或脑出血。延误诊断和治疗可导致永久性神经后遗症。如果怀疑 PRES,应停止治疗^[2-4]。

8.8 先前用免疫抑制药或免疫调节药治疗产生的非预期的附加免疫抑制效应 从具有长期免疫效应的药物中切换时,需考虑这些药物的半衰期和作用方式,避免意外的产生附加免疫抑制效应,在开始服盐酸奥扎莫德胶囊时可將疾病重新激活的风险降至最低。不建议在用阿仑单抗(alemtuzumab)治疗后开始口服盐酸奥扎莫德胶囊^[2-4]。

8.9 停药盐酸奥扎莫德胶囊后残疾严重增加 停药 SIP 受体调节药后,极少数报道出现疾病加重,包括疾病反弹。停药盐酸奥扎莫德胶囊治疗后,应考虑疾病是否严重加重的可能性,若需要可适当治疗^[2-4]。

8.10 停药盐酸奥扎莫德胶囊对免疫系统的影响 外周血淋巴细胞恢复正常范围的中位时间为 30 d,约 90%患者在 3 个月内恢复到正常范围,在此期间使用免疫抑制药,可能对免疫系统产生额外影响,末次服盐酸奥扎莫德胶囊 4 周内,开始使用其他药物时应慎用。

8.11 胎儿风险与妊娠妇女用药 目前尚未对妊娠妇女进行充分和良好的对照研究。根据动物研究结果,盐酸奥扎莫德胶囊可能对胎儿造成伤害。将奥扎莫德从体内清除约需要 3 个月,有生育潜力的女性患者治疗期间和停药后 3 个月需采取有效避孕措施^[2-4]。

8.12 哺乳期妇女用药 尚无关于母乳中含有奥扎莫德及对母乳喂养婴儿的影响,以及该药对母乳生产影

响的数据。哺乳期大鼠喂饲奥扎莫德后,乳汁中检测到奥扎莫德和(或)代谢物,其含量均高于母体血浆含量。除考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处外,还应考虑母亲服用盐酸奥扎莫德胶囊的临床治疗需要,以及母乳喂养婴儿存在任何潜在不利影响或对母亲疾病状况的影响^[2]。

8.13 有生殖潜力的患者用药 开始服盐酸奥扎莫德胶囊治疗之前,应向有生育潜力的妇女劝告该药对胎儿的严重风险性及在服用盐酸奥扎莫德胶囊治疗期间避孕的必要性。因停药后需要很长时间才能将药物从体内排除,对胎儿潜在的风险可能持续存在,停药后 3 个月,也应坚持使用有效避孕措施^[2]。

8.14 儿科患者用药 儿科患者用药的安全性和有效性尚未被证实,不在适应证之列^[2]。

8.15 老年患者用药 奥扎莫德胶囊临床研究尚未包括足够数量年龄≥65 岁患者,以确定其反应是否与较年轻受试者有差异。老年患者选择剂量应谨慎,其肝、肾或心功能下降及伴随的疾病或服用其他治疗药物有更高频率^[2]。

8.16 肝损伤患者用药 肝损伤患者是否影响奥扎莫德主要活性代谢物的药动学参数尚不清楚,不推荐肝损伤患者服用奥扎莫德胶囊^[2]。

9 知识产权状态与国内外研究进展

美国 FDA 给予研发公司盐酸奥扎莫德胶囊排他性保护期至 2025 年 3 月 25 日期满。研发公司申请 3 份美国专利:US8481573、US8796318 和 US9382217,保护盐酸奥扎莫德胶囊的品种和适应证专利,均已授权,专利期至 2029 年 5 月 14 日期满,相应的中国专利 CN102118972 也已授权,专利期至 2029 年 5 月 14 日期满。新基(Celgene)医药咨询(上海)有限公司于 2018 年 8 月 23 日向国家药品监督管理局提出盐酸奥扎莫德胶囊进口注册证申请已被受理,经 2020 年 2 月 27 日提交补充申请资料后,已被批准开展临床验证试验。2020 年 5 月 9 日已在国家药品监督管理局的“药物临床试验登记与信息公示平台”公示,登记号为 CTR20200850,计划在中国对 24 例健康受试者开展盐酸奥扎莫德胶囊的药效学和药动学 I 期临床试验,试验正在进行中。笔者尚未查阅到国内药企仿制该品种的信息,但已有药企和高等院校申请近 10 份盐酸奥扎莫德及其重要中间体的制备新工艺、新品型、新剂型和新适应证的专利,均在审核中。

参考文献

- [1] LAMB Y N.Ozanimod: first approval [J]. Drugs, 2020, 80 (8):841-848.