

国家药品监督管理局批准 司普奇拜单抗注射液上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞

2024年9月12日，国家药品监督管理局批准司普奇拜单抗注射液上市，用于治疗外用药物控制不佳或不适合外用药物治疗的成人中重度特应性皮炎（AD）。司普奇拜单抗的上市，为中重度AD成人患者提供了新的治疗选择。

一、特应性皮炎及关注人群

AD又称异位性皮炎、特应性湿疹，是一种与遗传相关，在环境等因素影响下易反复发作的湿疹样皮疹，并伴显著皮肤干燥和瘙痒的慢性炎症性皮肤病。

所谓“特应性”，一般可以理解为过敏性，是一种先天的遗传体质。拥有“特应性”体质的人更容易对花粉、尘螨、食物等产生过敏反应，当接触过敏原（抗原）时，身体会产生大量的炎症因子，增强免疫反应，导致过敏症状出现。

AD最基本的特征是皮肤干

燥、慢性湿疹样皮损和明显瘙痒，近一半的成人患者出现在面部，其他部位可能也有症状。不同年龄人群均会患病，但出现皮疹的形态特征和分布部位可能不同。此外，患者还常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病。关于AD的诊断，临床上很容易与神经性皮炎、瘙痒类疾病等其他皮肤病相混淆。为能第一时间确诊并开始治疗，建议出现湿疹的患者进行血清总IgE、过敏原特异性IgE及过敏原筛查等检测。

世界卫生组织（WHO）有关疾病负担调查数据显示：截至2017年，全球范围内AD患病人数高达2.3亿且患病率呈逐年上升趋势，是非致命性疾病负担排行第一的皮肤疾病。我国AD患病率也有上升趋势：2002年十城市1~7岁儿童的患病率为2.78%；2014年十二城市1~7岁儿童的患病率达到12.94%，而1~12月龄婴儿的患病率则高达

30.48%。目前，我国还没有关于成人AD的流行病学数据统计；但是，局部地区的数据显示，患病率相较以前仍在升高，尤其是近些年已关注到老年患者的数量在增多。

尽管如此，能够接受正确治疗的AD患病人数却较少。这可能与AD的诊断和治疗难度有关，也可能与患者对这种疾病的认识不足有关。为促进人们对AD的关注和了解，全球皮肤病和欧洲过敏和航空疾病患者协会联合会（EFA）在2018年倡议下将每年的9月14日定为“世界特应性皮炎日”。今年已经是第七个“世界特应性皮炎日”。

二、特应性皮炎的药物治疗

AD常反复发作，剧烈的瘙痒严重影响生活质量，需要按照慢性病进行长期的治疗和管理。治疗目标首先是缓解或消除症状，其次是消除诱因、减少和预防复发。目前



的研究认为,人体自身免疫异常、皮肤屏障功能障碍和皮肤菌群紊乱等因素是AD发病的重要原因。

AD的治疗药物可以分为外用药和口服药两大类:外用药主要包括糖皮质激素(TCS)和钙调磷酸酶抑制剂(TCI);口服药主要包括抗组胺药、系统性免疫抑制剂和TCS。

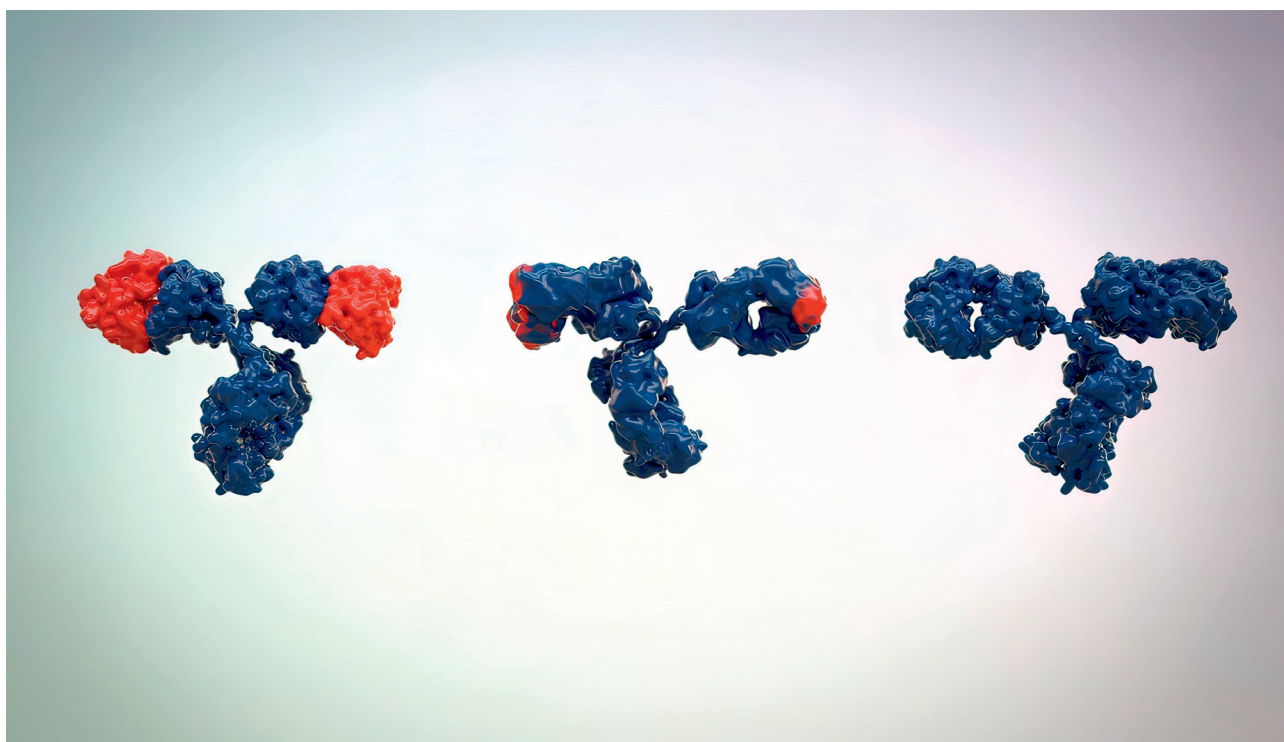
TCS具有强大的抗炎作用,能抑制多种原因引起的炎症反应。所以,TCS也一直是治疗AD的首选药物。临床常用的外用TCS制剂有很多,按照作用强度由高到低主要有:0.1%氟轻松乳膏、0.05%卤米松

乳膏、0.1%丁酸氢化可的松乳膏、1.0%醋酸氢化可的松乳膏等。根据不同的情况选择外用TCS制剂,可以快速有效地控制炎症、减轻症状。但需要注意的是,长期大面积使用TCS制剂可能导致皮肤及其他系统的不良反应。

当皮损控制后,应过渡到长期维持治疗。目前,主张使用TCI进行主动维持治疗:1%吡美莫司乳膏多用于轻中度患者,0.03%(儿童用)与0.1%(成人用)他克莫司软膏用于中重度患者。不良反应主要为局部烧灼和刺激感。其他外用药包括:氧化锌油(糊)剂、黑豆馏油软

膏等对少量渗出AD有效;对于急性期的渗出,可以外用生理盐水或3%硼酸溶液等药物湿敷。新型外用药如外用磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制剂(克立硼罗软膏),可以针对炎症介质,适合治疗2岁及以上的轻度至中度患者。

对于伴有荨麻疹、过敏性鼻炎等过敏合并症的患者,推荐使用第二代非镇静抗组胺药治疗,常用药物有氯雷他定、西替利嗪和由它们衍生的新一代抗组胺药(如地氯雷他定、左西替利嗪等)。瘙痒明显或伴有睡眠障碍的患者可以选用第一代抗组胺药,如苯海拉明、氯苯



那敏和异丙嗪；但是，这类药物对睡眠及学习会有影响，不推荐长期使用，特别是儿童。

对于常规治疗效果不佳的重度AD患者，推荐使用免疫抑制剂治疗，如环孢素、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等；使用过程中应监测血压、血常规和肝肾功能。对于病情严重、其他药物难以控制的急性发作期患者，可以短期口服TCS全身给药治疗。

近些年，针对白细胞介素-4（IL-4）受体的生物制剂也有较广泛的临床应用，其可以阻断参与AD发病的主要炎症介质（IL-4和IL-13），对于中重度AD患者具有良好的疗效。比如，全人源单克隆抗体度普利尤单抗在我国已有较大范围的使用，配合外用药物及保湿剂可用于长期维持治疗，最常见的不良反应为结膜炎。

此外，还有中医中药治疗和抗微生物治疗等可供选择。

三、司普奇拜单抗的临床疗效及安全性

司普奇拜单抗是以白介素受体亚单位 α （IL-4R α ）为靶点的人源化单克隆抗体药物，通过双重阻断IL-4和IL-13与IL-4R α 的结合^{*}，抑制IL-4和IL-13引起的下游炎症因子释放、蛋白表达及炎症细胞活性，治疗炎症反应过度诱发的AD。

司普奇拜单抗的上市基于一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究（NCT05265923）。研究共纳入500例中重度AD患者，是目前纳入最多中国人群的ADⅢ期临床研究。

研究分为16周的双盲期和36

周的维持治疗期，共52周。结果显示，司普奇拜单抗治疗组严重瘙痒程度明显改善（35.9% vs 11.7%， $P < 0.0001$ ）；总共476例受试者进入维持治疗期，第52周时，67.3%的患者严重瘙痒程度明显改善；维持治疗期仅1例（0.9%）受试者出现复发。安全性方面，司普奇拜单抗组（71.3%）和安慰剂组（66.3%）治疗中出现的不良事件发生率相似且大多数为轻度至中度。在中国患者中，主要不良事件结膜炎的严重程度均为轻度至中度。

近2个月，有3款国产自身免疫创新药获批上市，除司普奇拜单抗外，还有同日获批的两种IL-17A单抗（赛立奇单抗、夫那奇珠单抗）。上述药物的上市说明我国在自身免疫创新药领域已经取得了显著进展。

药物与人

^{*}IL-4及IL-13为引发Ⅱ型炎症的两种关键细胞因子。Ⅱ型炎症与AD、慢性荨麻疹、慢性特发性瘙痒等皮肤病密切相关，也与部分过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、哮喘等系统性疾病有关。在过敏的发病机理中，IL-4/13具有重要作用，而IL-4R α 是IL-4和IL-13受体的共同亚基，所以是目前开发最多的药物靶点之一。