

关于小干扰 RNA 类药物临床药理学研究的考虑

Considerations on the clinical pharmacology of small interfering RNA drugs

李江硕^{1,2}, 张健雄^{1,2}, 尹航^{1,2},
董瑞华^{1,2}, 马婧怡³, 刘淑洁³,
魏春敏³, 贺锐锐³

(1. 首都医科大学 附属北京友谊医院 研究型病房, 北京 100050; 2. 核酸类产品与细胞治疗早期临床评价北京市重点实验室, 北京 100050; 3. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022)

LI Jiang - shuo^{1,2},
ZHANG Jian - xiong^{1,2},
YIN Hang^{1,2}, DONG Rui - hua^{1,2},
MA Jing - yi³, LIU Shu - jie³,
WEI Chun - min³, HE Rui - rui³

(1. Department of Research Ward, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Key Laboratory of Early Clinical Evaluation of Nucleic Acid Products and Cell Therapy, Beijing 100050, China; 3. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室第二批课题基金资助项目(2024SKLDRS0231); 北京市卫生健康科技成果和适宜技术推广基金资助项目(BHTPP2024090)

作者简介: 李江硕(1993 -), 女, 主管药师, 主要从事临床药理学方向研究

通信作者: 贺锐锐, 副主任药师

Tel: (010) 80995837

E - mail: herr@ cde. org. cn

摘要: 小干扰 RNA (siRNA) 药物具有独特的分子结构、作用机制和药代动力学特征, 在临床研究阶段面临较多挑战。本文主要结合美国食品药品监督管理局已批准上市的 6 款 siRNA 药物在临床药理学研究方面的新药研究实例, 从药代动力学、药物 - 药物相互作用、肝功能不全的特殊人群、免疫原性和心脏安全性等方面综合概述了 siRNA 药物的早期临床药理评价方法, 对 siRNA 药物的临床药理研究提出几点思考, 以期 siRNA 药物的早期临床试验设计及临床研究转化提供参考。

关键词: 小干扰 RNA; *N* - 乙酰半乳糖胺; 药代动力学; 临床药理

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 09. 023

中图分类号: R97 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 09 - 1329 - 06

Abstract: Small interference RNA (siRNA) drugs have unique characteristics in molecular structure, mechanism of action and pharmacokinetic characteristics, presenting numerous challenges during the clinical research phase. This paper mainly presents the clinical pharmacology study of six siRNA drugs, that have been approved by the U. S. Food and Drug Administration, from the pharmacokinetic characteristics, drug - drug interactions, the special population with liver or kidney dysfunction, immunogenicity and cardiac safety etc. By the comprehensive overview of the early clinical pharmacology evaluation method of siRNA drugs, we hope to provide references for the design of early clinical trials and the translation of clinical research of siRNA drugs.

Key words: small interference RNA; *N* - acetylgalactosamine; pharmacokinetics; clinical pharmacology

小干扰核糖核酸 (small interference RNA, siRNA) 药物是一种基于 RNA 干扰原理^[1] 特异性地诱导基因沉默, 从而发挥治疗作用的药物, 其具有高特异性、高通量筛选等优点, 可针对小分子和单克隆抗体药物无法成药的靶点, 在 RNA 层面精准调控疾病相关基因的转录与翻译过程。siRNA 药物也面临一些挑战, 如易被血清内切酶降解、细胞膜渗透性差等, 为此, 科研人员已开发多种递送策略, 如化学修饰、连接靶向配体和纳米载体包裹等^[2-4]。2018—2023 年, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 共批准 6 款 siRNA 药物^[5-10], 适应证以罕见病为主, 此类药物具有独特的作用和代谢机制, 理解其临床药理学特征十分重要。本文基于 Drugs@FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>) 检索得到的

siRNA药物临床药理学报告和相关文献,总结了siRNA药物的临床药理学信息,综合分析其早期临床药理评价策略,为siRNA药物的临床研究转化提供参考。

1 药代动力学(pharmacokinetics,PK)

siRNA 药物是一类长度在 20 ~ 25 个碱基对的外源性双链 RNA 分子,其被摄取到细胞质后触发 RNA 干扰机制,经解螺旋后正义链被降解,反义链与体内相关酶形成 RNA 诱导的沉默复合物(RNA included silencing complex,RISC),RISC 中的反义链与靶基因的 mRNA 特异性互补,降解目标 mRNA,导致目标基因功能丧失,从而达到治疗疾病的目的^[11]。第 1 个上市的 siRNA 药物帕替西兰通过脂质纳米颗粒包裹递送至肝^[5];除帕替西兰外,其余 5 款 siRNA 药物(吉沃西兰、鲁玛西兰、英克司兰、武特里西兰、奈多西兰)^[6-10]均是用直接偶联靶向配体 *N*-乙酰半乳糖胺(*N*-acetylgalactosamine,GalNac)的递送策略。由于识别 GalNac 的去唾液酸糖蛋白受体(asialoglycoprotein receptor,ASGPR)主要在肝细胞膜表面特异性表达,其能够实现对 siRNA 的有效摄取,从而实现肝靶向性。

独特的药物作用机制和药物递送策略决定了 siRNA 药物独特的 PK 特征(见表 1)。结合 GalNac 的 siRNA 药物经皮下给药后,GalNac-siRNA 在体循环中吸收迅速,给药后约 3 ~ 6 h 可以达到 *C*_{max}。GalNac-siRNA 的血浆蛋白结合率较高,通常呈浓度依赖性,在治疗剂量下约为 80% ~ 90%。siRNA 的全身暴露通常在剂量递增范围内与剂量成比例增加,重复给药后

无明显蓄积。这 5 种 GalNac-siRNA 的消除半衰期较短,在 6 ~ 15 h,其主要通过 ASGPR 介导的途径被快速转运至肝细胞,从而在血浆中迅速消除,同时在肝中具有高暴露量和相对较长的半衰期,使得其能够在靶组织中持续发挥作用;而包裹在脂质纳米颗粒的帕替西兰的消除半衰期为 3 d。此外,群体药代动力学(population pharmacokinetics,popPK)研究表明,体质量可能是 siRNA 药物 PK 的影响因素^[5-10],其中帕替西兰、吉沃西兰、鲁玛西兰、奈多西兰均依据体质量计算给药剂量。

根据 siRNA 药物作用机制,结合 GalNac 的 siRNA 通过肝细胞表面的 ASGPR 快速摄取被有效递送到肝细胞,或脂质纳米颗粒包裹的 siRNA 增加肝细胞的内吞摄取,其靶向性较强,能够显著延长其在肝中的半衰期,并在靶器官中发挥相应的基因沉默效应。因此,siRNA 药物的血浆峰浓度和最大效应之间存在一定的滞后,血浆动力学的过程和靶组织中效应动力学过程在时间上不一致,即短时间的血浆暴露量可以在组织中产生较长期的效应,而 siRNA 在肝中的消除半衰期可达数周,因此,此类药物多按月或季度频率给药。

建模模拟技术是阐明药物剂量-暴露-效应关系的强大手段^[12-13]。已上市的 6 款 siRNA 药物用了不同的方式建立 PK-药效学(PK-pharmacodynamic,PK-PD)模型。对于 siRNA 药物,摄入靶细胞内的 RISC-siRNA 水平是理想的药效预测因子,而靶细胞内的 RISC-siRNA 浓度在临床研究中难以获得。吉沃西兰和鲁玛西兰用非临床研究中测得的肝 siRNA

表 1 美国食品药品监督管理局(FDA)已批准上市的小干扰核糖核酸(siRNA)药物药代动力学特征

Table 1 Pharmacokinetic characteristics of Food and Drug Administration (FDA)-approved small interference RNA (siRNA) drugs

特征	帕替西兰	吉沃西兰	鲁玛西兰	英克司兰	武特里西兰	奈多西兰
适应证	遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性多发性神经病变	肝性卟啉病和急性间歇性卟啉病	原发性 1 型高草酸尿症	原发性高胆固醇血症(杂合子家族性和非家族性)或混合型血脂异常	遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性多发性神经病变	原发性 1 型高草酸尿症
给药方式	静脉注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射	皮下注射
递送方式	脂质纳米颗粒	<i>N</i> -乙酰半乳糖胺	<i>N</i> -乙酰半乳糖胺	<i>N</i> -乙酰半乳糖胺	<i>N</i> -乙酰半乳糖胺	<i>N</i> -乙酰半乳糖胺
靶组织	肝细胞	肝细胞	肝细胞	肝细胞	肝细胞	肝细胞
用药频率	每 3 周 1 次	每月 1 次	每月或每季度 1 次	每 6 个月 1 次	每 3 个月 1 次	每月 1 次
血浆蛋白结合率(%)	<2.10	90.00	77.00 ~ 85.00	87.00	80.00	85.60
<i>t</i> _{max}	70.00 min	原药 3.00 h,活性代谢产物 7.00 h	4.10 h	4.00 h	4.00 h	6.00 h
<i>t</i> _{1/2}	3.00 d	6.00 h	5.20 h	7.00 h	5.20 h	15.00 h
<i>V</i> _d (L)	0.26	10.40	4.90	500.00	10.10	126.00

及 RISC - siRNA 浓度与药效学指标构建 PK - PD 模型,并用异速缩放法预测人体内肝 RISC - siRNA 水平,进而建立临床 PK 与 PD 之间的关系。英克司兰则忽略 RISC - siRNA 的浓度对于 PD 的直接影响,直接构建 PK - PD 模型。此外,目前也有研究逐步将生理药代动力学模型应用于 siRNA 药物研究中^[14],但仍处于起步探索阶段。

2 药物 - 药物相互作用 (drug - drug interaction, DDI)

siRNA 药物经递送系统能够有效分布到靶组织,主要经核酸外切酶或内切酶代谢,而不与药物代谢酶和转运体发生直接的相互作用^[15]。一般情况下,首先在非临床研究中进行药物代谢酶或转运体的体外代谢评价,评估 DDI 发生的可能,基于体外研究结果评估是否需开展临床 DDI 研究。目前已批准的 6 款 siRNA 药物,仅吉沃西兰开展了临床 DDI 研究,其余 5 款药物根据临床前代谢酶和转运体体外代谢评价结果认为发生临床药物相互作用的风险较低。

虽然 siRNA 药物基于细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 代谢酶和转运体介导的直接 DDI 发生的可能性较低,但应考虑基于 siRNA 药物作用机制的间接 DDI。例如,将肝靶向 siRNA 药物对肝生物学功能的影响纳入 DDI 风险评估^[16]。如果 siRNA 药物靶向的 mRNA 涉及 CYP 酶或转运体形成的转录翻译上游过程,则可能需要开展相应的 DDI 临床研究。例如,用于治疗急性肝卟啉症的吉沃西兰,其靶向氨基乙酰丙酸合酶 1 的降解,虽然在体外没有显示其对 CYP 酶的诱导和抑制作用,但在体内吉沃西兰可以影响肝细胞血红素生物合成途径,其有可能降低肝中 P450 酶的活性。因此,研究者用“鸡尾酒底物研究法”在急性间歇性卟啉病 (acute intermittent porphyria, AIP) 患者中开展了吉沃西兰对 5 种主要 CYP 酶底物的 PK 的影响研究^[17],共纳入 AIP 患者 10 例,其中 9 例完成该项研究。受试者在第 1 天服用 5 种探针药物,即咪达唑仑 (CYP3A4 底物) 5 mg、咖啡因 (CYP1A2 底物) 200 mg、氯沙坦 (CYP2C9 底物) 50 mg、奥美拉唑 (CYP2C19 底物) 40 mg 和右美沙芬 (CYP2D6 底物) 30 mg,经过 7 d 清洗期后,受试者在第 8 天皮下注射 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 吉沃西兰,在第 36 天 (吉沃西兰单次给药后 28 d 达到最大药物效应时) 再次口服 5 种探针药物,比较了单次用药和联合用药后 5 种探针底物的药物浓度曲线下面积 (area under curve, AUC) 和 $C_{\max}$ 的变化,结果表明,吉沃西兰可以使咖啡因和右美沙芬 AUC 分别增加 3.0 倍和 2.6 倍,导致 CYP1A2 和

CYP2D6 的活性中度降低,对 CYP3A4 和 CYP2C19 的影响较小,对 CYP2C9 的影响较弱,并最终在说明书中注明吉沃西兰应在临床中避免与 CYP1A2 和 CYP2D6 底物联合使用。

3 siRNA 药物在肝、肾功能不全特殊人群中的 PK 研究

目前已上市的 6 款 siRNA 药物均靶向肝组织,并主要经肾清除。因此,了解此类药物在肝、肾功能不全等特殊人群中的 PK 特征对于指导临床用药十分重要。

在已上市的 6 款 siRNA 药物中,仅治疗原发性高胆固醇血症药物英克司兰在轻、中度肝功能不全患者中开展了 PK 研究^[18],其在一项单中心、开放标签的平行研究中,纳入年龄、体质量指数、性别和种族匹配的轻度 (Child - Pugh A)、中度 (Child - Pugh B) 肝功能不全患者和肝功能正常患者,进行英克司兰单次皮下治疗 (300 mg),共有 28 例受试者参与完成了临床研究,其中,轻度肝功能不全受试者 10 例、中度肝功能不全受试者 6 例和肝功能正常受试者 12 例。与肝功能正常的受试者相比,英克司兰在轻度肝功能损伤患者中 AUC 增加 1.24 倍,在中度肝功能损伤患者中 AUC 增加 2.03 倍,耐受性均良好;在肝功能正常组和轻度肝损伤组之间,PD 效应相似;在中度肝损伤组中,由于患者基线生物标志物 (低密度脂蛋白胆固醇和前蛋白转化酶枯草溶菌素 9) 水平较低,PD 指标的变化较小,因此,英克司兰在轻、中度肝功能不全患者中无需调整用药剂量。然而,该研究仅在小规模患者内开展,研究结果可能具有局限性,英克司兰在肝功能不全患者中的长期安全性仍需更大规模的长期临床试验进行评估。其余 5 款 siRNA 药物经 popPK 分析,结果表明,在纳入不同程度肝损伤受试者的试验中,药物 PK 未发生显著变化^[18]。5 款药物说明书中均包含了关于不同肝损伤亚组的具体剂量调整建议:帕替西兰、武特里西兰、奈多西兰在轻度肝损伤患者中无需调整剂量,在中度、重度肝损伤患者中的代谢变化未知;鲁玛西兰和英克司兰在轻度、中度肝损伤患者中无需调整剂量,在重度肝损伤患者中的代谢变化未知。此外,尽管有研究表明,ASGPR 的表达水平可能受到肝硬化或肝细胞癌等肝疾病的显著影响,但即使降低 50% ASGPR 的表达,治疗剂量的 GalNac - siRNA 通常不会达到饱和^[19-20]。

为了评估肾功能不全对药物 PK 的影响,英克司兰和奈多西兰分别在不同程度肾功能不全患者中开展了 PK 研究。WRIGHT 等^[21]研究显示,相对于肾功

能正常的受试者,英克司兰在轻度、中度或重度肾功能不全患者中的 $C_{\max}$ 和 AUC 均有所增加,其在重度肾功能不全患者中的 $C_{\max}$ 增加 4.18 倍, AUC 增加 2.38 倍,但并未影响药物药效和安全性。奈多西兰在重度肾功能不全患者中开展了一项单次给药的 PK 研究,纳入 24 例肾小球滤过率 $<30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的受试者(慢性肾病 4/5 期)和 10 例肾功能正常的受试者(肾小球滤过率 $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) 单次皮下注射奈多西兰 $170 \text{ mg}^{[22]}$ 。结果表明,奈多西兰在重度肾功能不全患者中的 AUC 约为肾功能正常受试者的 2 倍,耐受性良好,且透析与否对其 PK 参数无显著影响。其余 4 款药物均仅在 popPK 分析中评估了轻度或中度肾功能不全对药物浓度和药效的影响,结果表明, siRNA 药物在不同程度肾功能不全的患者中的 PK 参数没有观察到有临床意义的差异^[5-7,9]。5 款药物说明书中包含了关于不同程度肾功能不全亚组的具体剂量建议:帕替西兰、鲁玛西兰、武特里西兰、奈多西兰在轻、中度肾功能不全患者中无需调整剂量,在重度肾功能不全和终末期肾功能衰竭患者中的代谢变化未知;英克司兰在轻度、中度、重度肾功能不全患者中无需调整剂量,在终末期肾功能衰竭患者中的代谢变化未知。

4 免疫原性

siRNA 药物与大多数典型的生物制剂(如单克隆抗体)相比,分子结构相对较小,相较于治疗性蛋白药物含有更少的潜在表位^[23]。但是,核酸分子与免疫系统之间的相互作用复杂,具有诱导先天免疫的潜力,未经修饰的 siRNA 序列可以诱导固有免疫应答,这种反应可以通过 siRNA 序列优化或 RNA 化学修饰来降低^[24]。此外, siRNA 药物的递送系统和化学修饰也可能具有免疫原性。由于此类药物作用机制复杂,具体可以用基于风险的评估方法,综合考虑产品特性、药理学和患者特征,开发多层次免疫原性检测方法评估 siRNA 药物的不同成分的免疫应答。目前已批准的 6 款 siRNA 药物均在临床研究中开展了免疫原性研究,发现其具有较低的免疫原性发生率(6% 及以下)^[5-10]。这些研究中,免疫原性反应所产生的抗药抗体对安全性和有效性的临床意义尚无定论,需要进一步扩大研究以评估抗药抗体与药物安全性、疗效和 PK 的关系。

5 心脏安全性评价

在非抗心律失常药物的研发过程中,评估药物引起的心脏相关药物不良反应十分必要。目前已批准的 6 款 siRNA 药物中,仅英克司兰进行了全面 QT 研

究(thorough-QT/QTc study, TQT),其用随机、双盲、双模拟、安慰剂、阳性药对照、三交叉的方式^[25],共有 48 例健康受试者纳入研究。受试者按随机顺序被分配接受 3 种药物:超治疗剂量的英克司兰(900 mg)、安慰剂、阳性对照药莫西沙星(400 mg),自给药前 60 min 至给药后 48 h 进行连续心电监测。结果显示,在超治疗剂量下英克司兰未导致 QT 间期延长,且对其他心电图波形无任何影响。其他几款药物在临床试验中进行了心电图监测,结果发现,研究药物均未引起有临床意义的 QT 间期延长。非临床数据提示, siRNA 药物具有高亲水性和高度负电性,可能使其不易与人类 Ether- α -go-go 相关基因(human Ether- α -go-go-related gene, *hERG*)编码的钾离子通道发生直接相互作用而改变 QT 间期^[26-27]。在非临床心脏安全性评估中,帕替西兰评估了其在体外对 hERG 钾离子通道的抑制作用,结果表明,其对 hERG 无显著抑制作用;吉沃西兰、帕替西兰和鲁玛西兰在非临床毒理研究中对食蟹猴或猕猴的药物心脏毒性进行监测,均未观察到其对心电图各项参数(包括 QT 间期)有明显影响。总体而言,由于目前 siRNA 药物较少,经验有限,可能尚无法得出总体结论,药物上市前可根据人用药品注册技术要求国际协调会 E14 指南进行 QT/QTc 间期延长风险评估。

6 其他

靶向肝的 siRNA 药物的肝消除半衰期较长,限制了用常规手段开展物质平衡研究的可能,出于安全性考虑,上市 siRNA 药物均没有进行同位素标记的人体物质平衡研究。一般根据临床前数据和 I 期临床研究数据分析其代谢途径,目前已上市的 siRNA 药物在人体内主要经肝摄取,并在肝或其他组织中经由核酸酶代谢,经肾消除^[28]。

7 讨论

随着生物技术和医药科学的不断发展, siRNA 药物作为一种新兴的治疗策略,已在多种疾病治疗领域内凸显出非凡的应用潜力。相较于传统小分子化学药物和治疗性蛋白药物, siRNA 药物在化学结构、作用机制、PK-PD 等方面均具有独有的特征,因此,在早期临床药理学评价中应基于内在和外在的风险因素进行全面综合考虑^[29]。

一般而言,应在药物临床开发早期阶段的单次给药和多次给药后确定 siRNA 药物的血浆 PK 特征,并在多次给药的研究中选择合适的药效学生物标志物(例如靶 mRNA、靶蛋白或反映靶蛋白调节的下游生物标志物),以确定药物的 PK-PD 关系。在 DDI 风

险评估、特殊人群 PK/PD 特征、免疫原性和心脏安全性评价等方面,应特别考虑药物的化学性质(例如骨架修饰、结合)、药物靶点、血浆蛋白结合和给药途径。此外,患者的生理特征和临床用药情况也是不容忽视的考量因素。例如,某些炎症性疾病,如人类免疫缺陷病毒感染、类风湿关节炎、克罗恩病等,可导致 CYP 酶或转运体的活性表达发生改变,通过 siRNA 药物治疗疾病可能使 CYP 酶的活性表达恢复至正常水平,从而需要考虑此类药物基于药物-疾病的间接效应介导的 DDI 发生风险^[15]。对于在治疗期间可能有相似药效学作用的合并用药,FDA 也鼓励开展基于药效学的临床 DDI 研究^[30]。

在评估 siRNA 药物在肝、肾功能不全等特殊人群中 PK 特征方面,需基于非临床和早期临床数据,根据药物的组织分布特征和排泄途径制定临床研究策略。当 siRNA 药物不是主要经肾清除或不靶向肝组织时,后期临床试验可全面入组不同程度肝、肾功能不全患者,并进一步评估肝、肾功能不全患者用药的安全性和有效性。若 siRNA 药物主要经肾清除或靶向肝组织时,则需评估肝、肾功能不全对药物代谢的影响,并依据研究结果为后续临床试验提供纳入/排除标准,纳入不同程度肝、肾功能损伤患者,以便为其提供剂量调整建议。

目前已上市 siRNA 药物较少,临床研究经验较为有限,临床药理学研究策略需根据药物自身特性而定。此外,需充分利用非临床与临床研究数据,并考虑临床与非临床研究结果存在不一致的可能性,不断优化早期临床药理研究设计,加速新药研发上市进程。

参考文献:

- [1] KORBA B E, GERIN J L. Antisense oligonucleotides are effective inhibitors of hepatitis B virus replication *in vitro* [J]. *Antiviral Res*, 1995, 28(3): 225—242.
- [2] NAIR J K, WILLOUGHBY J L, CHAN A, *et al.* Multivalent N - acetylglucosamine - conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi - mediated gene silencing [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(49): 16958—16961.
- [3] 李莎莎, 孙云娟, 董立厚, 等. siRNA 药物研究进展及定量分析方法[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(18): 2926—2930.
- [4] ZATSEPIN T S, KOTELEVTSYEV Y V, KOTELIANSKY V. Lipid nanoparticles for targeted siRNA delivery - going from bench to bedside [J/OL]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 3077—3086. 2016 - 07 - 05 [2024 - 10 - 22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27462152/>.
- [5] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. NDA210922Orig1s000 clinical pharmacology review: Patisiran [EB/OL]. 2018 - 08 - 10 [2024 - 10 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922Orig1s000MultiR.pdf.
- [6] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. NDA212194Orig1s000 clinical pharmacology review: Givosiran [EB/OL]. 2019 - 11 - 19 [2024 - 10 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212194Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [7] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. NDA214103Orig1s000 clinical pharmacology review: Lumasiran [EB/OL]. 2020 - 11 - 18 [2024 - 10 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214103Orig1s000IntegratedR.pdf.
- [8] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. NDA214012Orig1s000 clinical pharmacology review: Inclisiran [EB/OL]. 2021 - 12 - 17 [2024 - 10 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214012Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [9] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. NDA215515Orig1s000 clinical pharmacology review: Vutrisiran [EB/OL]. 2022 - 07 - 14 [2024 - 10 - 22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215515Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- [10] SYED Y Y. Nedosiran; First approval [J]. *Drugs*, 2023, 83(18): 1729—1733.
- [11] ROSSI J J, ROSSI D J. siRNA drugs: Here to stay [J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(2): 431—432.
- [12] 刘美霞, 贺锐锐, 刘冬, 等. 模型引导抗菌药物剂量优化的相关考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(16): 2452—2456.
- [13] 李倩, 陈锐, 胡蓓. 小干扰 RNA (siRNA) 药物药代动力学特征及生理药代动力学建模现状[J]. 药学报, 2022, 57(10): 3146—3156.
- [14] AYYAR V S, SONG D, ZHENG S, *et al.* Minimal physiologically based pharmacokinetic - pharmacodynamic (mPBPK - PD) model of N - acetylgalactosamine - Conjugated small interfering RNA disposition and gene silencing in preclinical species and humans [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2021, 379(2): 134—146.
- [15] RAMSDEN D, WU J T, ZERLER B, *et al.* *In vitro* drug - drug interaction evaluation of GalNAc conjugated siRNAs against CYP450 enzymes and transporters [J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(10): 1183—1194.
- [16] HUMPHREYS S C, DAVIS J A, IQBAL S, *et al.* Considerations and recommendations for assessment of plasma protein binding and drug - drug interactions for siRNA therapeutics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(11): 6020—6037.
- [17] VASSILIOU D, SARDH E, HARPER P, *et al.* A drug - drug interaction study evaluating the effect of Givosiran, a small interfering ribonucleic acid, on cytochrome P450 activity in the liver [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(5): 1250—1260.
- [18] KALLEND D, STOEBENBROEK R, HE Y L, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Inclisiran, a small interfering RNA therapy, in patients with hepatic impairment [J]. *J Clin Lipidol*, 2022, 16(2): 208—219.

- [19] WITZIGMANN D, QUAGLIATA L, SCHENK S H, *et al.* Variable asialoglycoprotein receptor 1 expression in liver disease: Implications for therapeutic intervention [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46 (7): 686—696.
- [20] WILLOUGHBY J L S, CHAN A, SEHGAL A, *et al.* Evaluation of GalNAc-siRNA conjugate activity in pre-clinical animal models with reduced asialoglycoprotein receptor expression [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(1): 105—114.
- [21] WRIGHT R S, COLLINS M G, STOEKENBROEK R M, *et al.* Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of Inclisiran: An analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(1): 77—89.
- [22] AMRITE A, FUENTES E, MARBURY T C, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and exposure-response modeling of nedosiran in participants with severe chronic kidney disease [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2023, 12(12): 1164—1177.
- [23] 季双敏, 王玉珠, 杨进波, 等. 抗体偶联药物的分子特点及其药代动力学研究考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(6): 777—782.
- [24] LAM J K W, CHOW M Y T, ZHANG Y, *et al.* siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing [J/OL]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, 4(9): e252. 2015-09-15 [2024-10-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372022/>.
- [25] KALLEND D, MASON J, SMITH P F, *et al.* An evaluation of a supratherapeutic dose of Inclisiran on cardiac repolarization in healthy volunteers: A phase I, randomized study [J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(11): 2663—2672.
- [26] KIM T W, KIM K S, SEO J W, *et al.* Antisense oligonucleotides on neurobehavior, respiratory, and cardiovascular function, and hERG channel current studies [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2014, 69(1): 49—60.
- [27] QU Y, HENDERSON K A, HARPER JR T A, *et al.* Scientific review of the proarrhythmic risks of oligonucleotide therapeutics: Are dedicated ICH S7B/E14 studies needed for low-risk modalities? [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 116(1): 96—105.
- [28] MCDUGALL R, RAMSDEN D, AGARWAL S, *et al.* The nonclinical disposition and pharmacokinetic/pharmacodynamic properties of N-acetylgalactosamine-conjugated small interfering RNA are highly predictable and build confidence in translation to human [J]. *Drug Metab Dispos*, 2022, 50(6): 781—797.
- [29] 魏春敏, 王水强, 王涛, 等. 创新药物首次人体试验风险评估的相关考虑[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(1): 90—94.
- [30] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for industry: Clinical pharmacology considerations for the development of oligonucleotide therapeutics guidance for industry [EB/OL]. 2022-06-30 [2024-10-22]. <https://www.fda.gov/media/159414/download>. (收稿日期 2024-11-10)

· 科学文摘 ·

洛伦司他治疗未控制高血压患者的临床研究

引自: LAFFIN L J, *et al.* Lorundrostat efficacy and safety in patients with uncontrolled hypertension [J/OL]. *N Engl J Med*, 2025. 2025-04-23 [2025-04-24]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40267417/>.

洛伦司他是一种醛固酮合成酶抑制药。LAFFIN 等在一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验中,将接受 2~5 种降压药物治疗且在就诊期间血压测量值为 140/90 mmHg 或更高的受试者分配接受 3 周的标准化降压治疗。随后,将 24 h 平均动态血压为 130/80 mmHg 或更高的受试者分配到安慰剂组、稳定剂量组(洛伦司他,每天 50 mg)或调整剂量组(洛伦司他,初始剂量每天 50 mg,4 周后收缩压为 130 mmHg 或更高,则增加到每天 100 mg)。主要终点是从基线到第 12 周的 24 h 平均收缩压变化,评估为洛伦司他与安慰剂的最小二乘平均差异(安慰剂调整的变化)。关键次要终点是 24 h 平均收缩压从基线到第 4 周的变化,评估为联合洛伦司他组的安慰剂调整变化。

该研究共纳入 285 例受试者接受随机分组,其中,稳定剂量组 94 例、调整剂量组 96 例、安慰剂组 95 例。平均年龄为 60 岁,有 150 例受试者(53%)是黑人。给药 12 周后,稳定剂量组 24 h 平均收缩压的最小二乘平均变化为 15.4 mmHg,调整剂量组为 13.9 mmHg,安慰剂组为 7.4 mmHg。稳定剂量组经安慰剂调整后的血压变化为 -7.9 mmHg(97.5% 置信区间为 -13.3 ~ -2.6),调整剂量组为 -6.5 mmHg(97.5% 置信区间为 -11.8 ~ -1.2)。经安慰剂调整后,联合洛伦司他组从基线到第 4 周的 24 h 平均收缩压变化为 -5.3 mmHg(95% CI: -8.4 ~ -2.3)。稳定剂量组有 5 例(5%)的受试者钾水平高于 6.0 mmol·L⁻¹,调整剂量组有 7 例(7%)参与者钾水平高于 6.0 mmol·L⁻¹,安慰剂组没有参与者钾水平高于 6.0 mmol·L⁻¹。

该研究结果表明,在未控制和治疗难治性高血压患者中,洛伦司他比安慰剂更能显著降低 24 h 平均血压。