·新药述评与论坛·

治疗银屑病的新型生物制剂 risankizumab

李湘君,吴爱萍,张　丽
(兰州市第一人民医院皮肤科,兰州 730050)

[摘要] risankizumab 是一种针对白介素 23(IL-23)p19 亚基的人源化单克隆 IgG1 类抗体,2019 年由美国 FDA 批准上市,用于治疗中至重度斑块型银屑病。现对 risankizumab 的作用机制、与其他生物制剂比较的优势、药动学、药物相互作用、临床疗效评价、安全性和不良反应等进行综述。

[关键词] risankizumab;银屑病;生物制剂;白介素 23(IL-23)
[中图分类号] R986　[文献标志码] A　[文章编号] 1003 - 3734(2021)21 - 1940 - 04

Risankizumab: a new biological agent for the treatment of psoriasis

LI Xiang-jun, WU Ai-ping, ZHANG Li
(*The First People's Hospital of Lanzhou City*, *Lanzhou* 730050, *China*)

[**Abstract**] Risankizumab is a humanized, monoclonal IgG1 class antibody, the action of which is based on binding to the p19 subunit of IL-23. It has been approved by the FDA in 2019 for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. This review summarizes the mechanism, the advantages compared with other biological agents, pharmacokinetics, drug interaction, clinical evaluation, safety and tolerability of risankizumab.

[**Key words**] risankizumab; psoriasis; biological agent; IL-23

银屑病是一种与免疫系统密不可分的全身性、慢性炎症性皮肤疾病。银屑病对现代医学来说是一个巨大的挑战,它往往引起患者生活质量显著下降,甚至可能导致残疾。发达国家银屑病的发病率约为 1% ~4%。银屑病患者常伴有一些免疫及代谢相关疾病,如缺血性心脏病、代谢综合征、高血压、炎症性肠病、强直性关节炎等[1-3]。有 5% ~42% 的患者伴有关节炎症状,甚至在高达 15% 的患者中关节炎症状严重程度超过皮肤症状[4]。

risankizumab(商品名:Skyrizi)是由美国艾伯维公司研制出的一种针对白介素 23(IL-23)p19 亚基的人源化单克隆抗体[5-6]。2019 年,美国 FDA 批准其上市,用于治疗中度或重度斑块型银屑病。同年在日本被批准用于治疗斑块型、泛发型脓疱型、红皮病型银屑病及对一般治疗反应不佳的银屑病关节炎。本文旨在阐述 risankizumab 治疗银屑病的最新研究进展。

1　作用机制

risankizumab 是一种人源化的单克隆 IgG1 类抗体,其作用基于与 IL-23 的 p19 亚基结合,使 IL-23 被选择性阻断,从而抑制其活性引起的炎症反应[5-6]。

研究表明,IL-23 受体(L-23R)及其配体在包括银屑病在内的多种炎症性疾病中都有重要作用。Th17 淋巴细胞在银屑病发病中发挥重要作用,而 IL-23 是 Th17 淋巴细胞分化、维持活性,发挥炎症反应所必需的细胞因子[7]。减少 IL-23 的释放可以抑制 Th17 淋巴细胞的早期活化,抑制由 Th17 淋巴细胞产生的促炎症因子 IL-17 的释放。在以往的研究中,IL-23/IL-17 免疫轴在银屑病发病机制中的重要作用已被广泛接受,它是导致银屑病皮损细胞和结构改变的主要信号通路[7-9]。考虑到细胞因子和免疫通路的作用,拮抗 IL-23 目前是用于治疗包括银屑病在内的炎症性疾病的合适靶点。

2　与其他生物制剂比较的优势

随着对银屑病发病机制的深入研究,为了获得

[作者简介] 李湘君,女,硕士,主要从事皮肤科临床工作。联系电话:(0931)2327509,E-mail:feifan_82@126.com。

更好的疗效,一些高度特异性的制剂,即生物制剂得到了大力的研发。生物制剂的首个重要进展,即肿瘤坏死因子(TNF-α)抑制剂的应用获得了显著的临床疗效[10]。然而,这类药物对有些患者却疗效不佳,从而推动了其他可能靶点的进一步研究。随后,一种 IL-12/IL-23 抑制剂尤特克单抗被研制出,它通过与 IL-12 和 IL-23 细胞因子共同的 p40 亚基结合而发挥作用,显示了较好的临床效果[11-12]。但是更多的证据表明银屑病发病过程中,IL-23 的作用更为突出。银屑病的易感性与 IL-23/Th17 轴的基因有关,而与 IL-12/Th1 通路无关[13]。此外,抑制 IL-12 可能会带来一些负面作用,因为 IL-12 在银屑病发病中具有抗炎的保护作用。采用咪喹莫特小鼠模型研究显示,IL-12 可通过抑制 IL-17A 产生的 γδT 细胞的浸润和诱导角质形成细胞的保护性转录程序来发挥调节作用,从而抑制皮肤炎症[14]。更为重要的是 IL-12 在预防细菌及病毒感染和肿瘤的免疫监视中发挥重要作用[15]。随着 IL-17 逐渐成为公认的银屑病发病机制的关键细胞因子,针对 IL-17 及其受体的新药被研发出[16],已证明比 TNF-α 抑制剂和尤特克单抗具有更好的临床疗效。但 IL-17 抑制剂具有较高的黏膜皮肤念珠菌和中性粒细胞减少的风险[17]。

risankizumab 是一种针对 IL-23 p19 亚基的人源化单克隆抗体,效果与 IL-17 抑制剂相似,甚至高于 IL-17 抑制剂,但却没有上述提到的 IL-17 抑制剂的安全性问题。Visvanathan 等[18]采用组织病理学及免疫组织化学分析方法,研究了 risankizumab 和尤特克单抗对银屑病患者角质形成细胞、表皮细胞和单核细胞相关因子的表达影响。研究表明,早在治疗的第 4 周,risankizumab 较尤特克单抗更明显降低 K16、Ki67、CD3、脂质运载蛋白 2、CD11c、与树突状溶酶体相关的膜糖蛋白、P-防御素 2、S100A7 的表达。提示 risankizumab 比尤特克单抗具有更强的分子活性。故选择性抑制 IL-23 更有益,这可能与长期治疗银屑病的不良反应更少有关。

3 药动学

risankizumab 在第 0 周和第 4 周皮下注射 150 mg,此后每 12 周 1 次。在健康受试者和银屑病患者的药动学特征没有明显差异[5,19]。在静脉给药(0.01 ~ 5 mg·kg^{-1}或总剂量为 200 ~ 1 200 mg)或皮下给药(0.25 ~ 1 mg·kg^{-1}或总剂量为 18 ~ 300 mg)时,risankizumab 表现出线性药动学,其终末消除半衰期约为 28 d。皮下注射后,血药浓度达峰时间 T_{max} 一般为 3 ~ 14 d,生物利用度约为 89%。给药后第 16 周和第 52 周的几何平均谷血浆浓度(C_{trough})分别为 1.84 和 1.52 μg·mL^{-1},不呈时间依赖性动力学。

risankizumab 不经细胞色素 P450 途径代谢。作为一种 IgG1 单克隆抗体,risankizumab 以类似内源性 IgG 的方式通过分解代谢途径降解为小肽和氨基酸,因此不通过肝代谢酶或肾脏清除进行代谢。根据交叉研究人群药动学分析,肝功能标志物包括总胆红素、谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)水平与 risankizumab 治疗无关,对血清肌酐水平亦无显著影响[20]。

4 药物相互作用

risankizumab 不经细胞色素 P450 途径代谢,因此 P450 诱导剂、抑制剂并不影响其药动学特点。一般来说,银屑病患者常伴有多种免疫及代谢疾病,risankizumab 伴随其他多种治疗心血管及代谢疾病的药物服用时,如二甲双胍、阿托伐他汀、赖诺普利、氨氯地平、布洛芬、乙酰水杨酸、华法林、美托洛尔和左旋甲状腺素,并未出现明显的相互作用[20]。

5 临床评价

5.1 Ⅰ期临床研究 Krueger 等[5]进行了一项Ⅰ期临床研究,39 例年龄在 18 ~ 75 岁、病程至少 6 个月以上的严重斑块型银屑病患者,采用 risankizumab 和安慰剂对照临床研究。在第 12 周,87% 的患者达到了 PASI 75 反应,58% 达到 PASI 90 反应,16% 达到了 PASI 100,与安慰剂组相比有显著性差异。在第 24 周,71% 的患者获得了 PASI 75 反应,48% 获得 PASI 90 反应,29% 获得了 PASI 100,而在安慰剂组中,PASI 75 和 PASI 90 分别为 13% 和 0%。关于静态医师全球评估(sPGA)结果与 PASI 评分一致,几乎所有接受 risankizumab 治疗的患者皮损在第 12 周和第 24 周变为“清除”或“基本清除”。

在药物的安全性及耐受性方面,在开始治疗后 24 周内,接受 risankizumab 治疗的患者不良事件发生率为 65%(20/31),而接受安慰剂治疗的患者不良事件发生率为 88%(7/8)。最常见的不良事件是轻度到中度上呼吸道感染、轻度鼻咽炎及轻度至中度头痛。值得注意的是,不良事件的严重程度与剂量无关,其中有 4 例患者出现严重不良事件,分别为酒精性胰腺炎、缺血性丘脑卒中、短暂性脑缺血发作和多发性肌炎。出现缺血性丘脑卒中和短暂性脑缺血发作这些严重不良事件的患者具有显著的危险因

素:包括既往有脑卒中病史,在参加临床试验前曾有过类似短暂性脑缺血发作病史。这些严重不良事件均未被证实与 risankizumab 药物相关[5]。以上研究表明,risankizumab 具有良好的耐受性,可持续、快速地改善中至重度斑块型银屑病的临床症状。

5.2 Ⅱ期临床研究 Papp 等[6]进行了一项多中心、随机、Ⅱ期临床研究,共纳入 166 例中度至重度银屑病患者,比较 risankizumab 与尤特克单抗的疗效。分别在第 0,4,16 周给予 risankizumab(单剂量分别为 18 mg、90 mg、180 mg)及尤特克单抗(45 mg 或 90 mg),研究终点是在第 12 周能达到 PASI 90 反应的比例。结果,在第 12 周,90 和 180 mg risankizumab 组中共有 77% 的患者达到了 PASI 90 反应,45% 获得了 PASI 100 反应;在尤特克单抗组,有 40% 的患者达到了 PASI 90 反应,仅有 18% 的患者获得了 PASI 100 反应。risankizumab 的疗效可以维持到 20 周后(接受 90 mg 或 180 mg)。值得注意的是,接受 risankizumab 治疗的患者关节疼痛症状及指甲症状均有改善,显著提高了患者的生活质量[6]。提示 risankizumab 比尤特克单抗更有效的治疗中至重度银屑病。

5.3 Ⅲ期临床研究 Gordon 等[21]进行了一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照及主动对照的Ⅲ期临床研究,通过 UltIMMa-1(506 例患者)和 UltIMMa-2(491 例患者)2 个研究,评估了 risankizumab 治疗中至重度斑块型银屑病的疗效和安全性。按随机分配(3∶1∶1)的方法,在第 0 周和第 16 周分别接受 150 mg risankizumab、45 mg 或 90 mg 尤特克单抗或安慰剂。经过 16 周的双盲治疗期后,最初被分配到安慰剂组的患者改用 150 mg risankizumab;其他患者继续其最初的随机治疗(第 16 ~ 52 周),在第 16,28 和 40 周,给予研究药物。主要观察指标是达到 PASI 90 反应的患者比例。在第 16 周时,UltIMMa-1 中 risankizumab 组、尤特克单抗组及安慰剂组中分别有 75.3%,42.0% 和 4.9% 的患者获得 PASI 90 反应。在 UltIMMa-2 中,这一比例分别为 74.8%,47.5% 和 2%。在第 52 周时,UltIMMa-1 中,risankizumab、尤特克单抗和交叉组分别获得 81.9%,44.0% 和 78.4% 的 PASI 90 反应;在 UltIMMa-2 中,这一比例分别为 80.6%,50.5% 和 85.1%。在整个研究中,risankizumab、尤特克单抗和安慰剂的安全性和不良事件发生频率相似,未发现有严重不良事件。这表明 risankizumab 比尤特克单抗在治疗中至重度斑块型银屑病方面更有效,且无严重的不良反应。

6 安全性和耐受性

虽然 risankizumab 的Ⅰ期和Ⅱ期临床研究样本量相对较小,时间较短,但迄今为止的安全性数据令人放心。在Ⅰ期临床研究中,risankizumab 最常见的不良反应为轻至中度上呼吸道感染、鼻炎及咽炎,这些都是银屑病患者接受生物制剂治疗时常见的不良反应。在 risankizumab 使用过程中发生了 4 件严重的不良事件,分别为酒精性胰腺炎、缺血性脑卒中、短暂性脑缺血发作和多发性肌炎[5]。Ⅱ期临床研究中,risankizumab、尤特克单抗和安慰剂的安全性和不良事件发生频率相似,risankizumab 组报告了 1 例心肌梗死患者和 1 例脑血管意外患者(择期手术后 d 1)[6]。中至重度银屑病患者的心脑血管疾病发病率明显高于非银屑病患者[22],因此,这些严重的不良事件很可能来源于潜在的疾病过程,与 risankizumab 治疗本身并无特定关系。

2 项为期 52 周的Ⅲ期临床研究,亦未发现严重的不良事件[21]。在 UltIMMa-1 和 UltIMMa-2 这 2 项研究中,risankizumab 组、尤特克单抗组及安慰剂组的不良反应发生率均相似。接受 risankizumab 和尤特克单抗治疗的患者比接受安慰剂的患者更容易发生感染,最常见的不良反应是上呼吸道感染。但严重感染发生率很低(risankizumab 组和安慰剂组均≤1%,尤特克单抗组≤3%),恶性肿瘤和心血管不良事件发生率均≤1%。未报道有机会型感染、念珠菌感染、脱髓鞘疾病、新发或者恶化的炎性肠炎及自杀事件。

上述研究表明,risankizumab 具有良好的安全性和耐受性。此外,目前亦有研究 risankizumab 用于克罗恩病的治疗,并且使用更高的治疗剂量,迄今未发现严重的与剂量相关的不良事件发生[23]。

7 用法用量及特殊人群用药

risankizumab 的推荐剂量为 150 mg(75 mg,2 针)皮下注射,在第 0 周、第 4 周分别用药 1 次,之后每 12 周注射 1 次。一项评估 risankizumab 安全性及有效性的Ⅱ/Ⅲ期临床试验明确了,与第 0 周和第 4 周给予 risankizumab 75 mg 的剂量相比,在第 0 周和第 4 周给予 150 mg 的剂量,可以更快达到 PASI 90 及 PASI 100 应答率,并且保持相似的安全性[24]。由于 risankizumab 不经细胞色素 P450 途径代谢,以类似内源性 IgG 的方式通过分解代谢途径降解为小肽和氨基酸,因此不通过肝代谢酶或肾脏清除进行

代谢,肝肾功能不全的患者不需要调整剂量[20]。迄今为止尚未开展评估 risankizumab 在孕妇、哺乳期妇女用药的安全性及年龄小于 18 岁儿童用药的安全性及有效性,故建议这些患者使用 risankizumab 时要谨慎。

8 结语

基于对 IL-23/IL-17 免疫轴在银屑病发病机制中重要作用的认识,risankizumab 作为一种针对 IL-23 p19 亚基的选择性靶向人源化单克隆抗体,在 2019 年由美国 FDA 批准上市。risankizumab 在治疗中至重度银屑病方面具有显著的疗效和良好的安全性,并超过了尤特克单抗的疗效。作为一种新的靶向性生物制剂,为中至重度银屑病患者提供了更有价值的治疗,但仍需足够大的样本及足够长的时间来评估其安全性及疗效。

[参 考 文 献]

[1] TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM, *et al*. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(3): 377 – 390.

[2] 黄美兴,朱璐,吴蕙慧,等. 银屑病动物模型研究进展[J]. 今日药学,2018,28(9):640 – 645.

[3] 王瑞平,强燕,李欣,等. 银屑病辩证论治临床研究的中药用药规律及疗效评价分析[J]. 世界临床药物,2021,42(2):119 – 126.

[4] BANASZCZYK K. Risankizumab in the treatment of psoriasis-literature review[J]. *Reumatologia*, 2019, 57(3): 158 – 162.

[5] KRUEGER JG, FERRIS LK, MENTER A, *et al*. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 116 – 124.

[6] PAPP KA, BLAUVELT A, BUKHALO M, *et al*. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1551 – 1560.

[7] GIROLOMONI G, STROHAL R, PUIG L, *et al*. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(10): 1616 – 1626.

[8] BLAUVELT A, CHIRICOZZI A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2018, 55(3): 379 – 390.

[9] CHAN TC, HAWKES JE, KRUEGER JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9(5): 111 – 119.

[10] TOBIN AM, KIRBY B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Bio Drugs*, 2005, 19(1): 47 – 57.

[11] LEONARDI CL, KIMBALL AB, PAPP KA, *et al*. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)[J]. *Lancet*, 2008, 371(9625): 1665 – 1674.

[12] PAPP KA, LANGLEY RG, LEBWOHL M, *et al*. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2)[J]. *Lancet*, 2008, 371(9625): 1675 – 1684.

[13] LEVIN AA, GOTTLIEB AB. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(3): 555 – 561.

[14] VAN DER FITS L, MOURITS S, VOERMAN JS, *et al*. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5836 – 5845.

[15] LU X. Impact of IL-12 in Cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2017, 17(8): 682 – 697.

[16] GORDON KB, BLAUVELT A, PAPP KA, *et al*. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4): 345 – 356.

[17] SAUNTE DM, MROWIETZ U, PUIG L, *et al*. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 177(1): 47 – 62.

[18] VISVANATHAN S, BAUM P, VINISKO R, *et al*. Psoriatic skin molecularand histopathologic profiles after treatment with risankizumab versus ustekinumab[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(6): 2158 – 2169.

[19] KHATRI A, ECKERT D, OBEROI R, *et al*. Pharmacokinetics of risankizumab in Asian healthy subjects and patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, generalized pustular psoriasis, and erythrodermic psoriasis[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(12): 1656 – 1668.

[20] SULEIMAN AA, MINOCHA M, KHATRI A, *et al*. Population pharmacokinetics of risankizumab in healthy volunteers and subjects with moderate to severe plaque psoriasis: integrated analyses of phase Ⅰ ~ Ⅲ clinical trials[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(10): 1309 – 1321.

[21] GORDON KB, STROBER B, LEBWOHL M, *et al*. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis(UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials[J]. *Lancet*, 2018, 392(10148): 650 – 661.

[22] NESTLE FO, KAPLAN DH, BARKER J. Psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(5): 496 – 509.

[23] TORRES T. Selective interleukin-23 p19 inhibition: another game changer in psoriasis? Focus on risankizumab[J]. *Drugs*, 2017, 77(14): 1493 – 1503.

[24] OHTSUKI M, FUJITA H, WATANABE M, *et al*. Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from the SustaIMM phase 2/3 trial[J]. *Dermatol*, 2019, 46(8): 686 – 694.

编辑:王宇梅/接受日期:2020 – 12 – 04