

中国皮肤科新药研发 10 年回顾

周城,赵琰,蔡林,李琨,张健中
(北京大学人民医院皮肤科,北京 100044)

[摘要] 近 10 年来,我国皮肤科新药研发进入快速发展轨道。在国家政策的支持下,近 10 年来,皮肤病相关新药研发越来越多,研发的新药以生物制剂特别是针对细胞因子的单克隆抗体和小分子靶向药为主,开展的Ⅱ/Ⅲ期临床试验达 200 多项,批准上市的新药也越来越多,这些都促进了皮肤病治疗学的发展。本文对近 10 年来皮肤科常见病银屑病、特应性皮炎、脱发等新药研发进展进行综述。

[关键词] 银屑病;特应性皮炎;斑秃;雄激素性秃发;新药研发

[中图分类号] R986 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1905-04

A 10-year review of the new drug development for skin diseases

ZHOU Cheng, ZHAO Yan, CAI Lin, LI Kun, ZHANG Jian-zhong

(Department of Dermatology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

[Abstract] During the past ten years, the research and development of new drugs for skin diseases have boomed. The new drugs including biologics and small molecules have rapidly developed and greatly improved the treatment of common inflammatory/immunological skin diseases. More than 200 clinical trials have been performed and many new drugs was approved in China, bringing the dermatological treatment to a new era. In this paper, recent progress was reviewed in new drug development on psoriasis, atopic dermatitis, alopecia areata and androgenetic alopecia in China.

[Key words] psoriasis; atopic dermatitis; alopecia areata; androgenetic alopecia; new drug development

近 10 年来,随着医学科学的发展,对某些炎症/免疫性皮肤病发病机制的研究越来越深入,对免疫细胞、细胞因子在疾病发生发展中的作用有了深入了解,针对这些细胞、细胞因子或细胞内信号传导相关分子的新药研发也迅猛发展。我国在新药研发方面与国外的差距越来越小,有些新药的研发甚至已经走在国际前列。近 10 年来,我国有 200 多项新药临床试验正在进行中,远远超过了过去几十年的临床试验数量,越来越多的新药被批准上市,为炎症/免疫性皮肤病提供了全新的治疗选择,大大促进了我国皮肤病治疗学的发展。本文回顾了近 10 年来我国皮肤科领域免疫/炎症性疾病新药研发进展。

[作者简介] 周城,男,主任医师,博士生导师,研究方向:毛发疾病、皮肤美容、皮肤病理及皮肤镜等。E-mail:chengzhou@live.cn。

[通讯作者] 张健中,男,教授,博士生导师,研究方向:特应性皮炎、银屑病、毛发疾病等。E-mail:rmzjz@126.com。

1 治疗银屑病新药

银屑病是一种重大皮肤病,我国约有 700 万银屑病患者,严重影响患者健康。既往我国常用外用治疗药物包括:糖皮质激素、维生素 D₃ 衍生物、维 A 酸类等,常用的系统治疗药物包括阿维 A、甲氨蝶呤、环孢素等,这些药物存在疗效差、不良反应大和复发率高等问题,临床迫切需要研发疗效和安全性更好的治疗银屑病新药。

我国银屑病新药研发的代表为本维莫德的研发。从 2009 年开始,直至 2019 年上市,持续 10 多年,产生了巨大的国际影响。本维莫德(benvitimod,商品名为 Tapinarof)为一种芪类化合物,是我国首创的 1.1 类新药(first-in-class)。本维莫德治疗银屑病的研发获国家十二五科技重大专项“重大新药创制”基金支持,Ⅰ~Ⅱ期临床试验结果表明,外用本维莫德乳膏具有良好的安全性和耐受性,对银屑病

有效,药物吸收率低^[1]。在关键性Ⅲ期临床研究中,共入组 686 例受试者,结果治疗 12 周本维莫德组银屑病面积和严重程度指数(psoriasis area and severity index,PASI)应答率为 50.4%,高于维生素 D₃ 衍生物组(38.5%, $P < 0.05$)。随后对治愈的患者进行了 40 周的长期研究,结果复发率仅为 50.8%,中位缓解时间长达 36 周,且复发患者再次用本维莫德乳膏,73.3% 患者在第 52 周达静态临床医生整体评估(static physician's global assessment,sPGA)。本维莫德的不良反应主要为用药部位刺激,偶见接触性皮炎,绝大部分在 2 周内自行消退。Ⅲ期临床研究提示本维莫德乳膏对轻中度银屑病具有良好的疗效和安全性^[2]。本维莫德乳膏于 2019 年获批在我国上市,比美国上市早 3 年^[3-5],入选 2019 年中国十大创新药和 2019 年中国医学重大进展,2020 年进入国家医保目录。上市 3 年来,为超过 15 万例银屑病患者解除了病痛,造福了广大银屑病患者,本维莫德还被收入我国银屑病诊疗专家共识^[6]。

对本维莫德的作用机制研究发现本维莫德可调控芳香烃受体,对表皮角质形成细胞和人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell,PBMC)都有作用,可调控细胞增殖、细胞因子的产生等^[7-8]。我国另一款 first-in-class 新药赛克乳香酸(cykeboswellic acid,CKBA)也已经进入Ⅱ期临床试验阶段。初步研究表明 CKBA 具有抑制辅助性 T 淋巴细胞(Th)17 分化、抑制银屑病皮损组织中白细胞介素(IL)-17A 的分泌、抑制皮肤角质形成细胞增殖并诱导其分化、抑制炎症细胞浸润等作用。

除了在原创新药方面的研究,我国不少企业也对欧美等国家报道的银屑病治疗靶点进行了积极研发,如信达生物制药公司、海正博锐生物公司、上海复宏汉霖公司等国内近 20 家企业研发了针对肿瘤坏死因子(TNF)的单克隆抗体类药物,其中有 5 种已经上市。智翔(上海)医药科技有限公司、中山康方生物医药有限公司、君实生物公司等近 10 家企业研发了针对 IL-17A 的单克隆抗体类药物,部分已经完成Ⅲ期临床试验。此外,康方生物公司、百奥泰公司、荃信生物公司等开发的 IL-12/23 抑制剂(乌司奴单抗)也进入了Ⅲ期临床试验阶段。除了上述生物制剂,天津合美医药科技有限公司研发的口磷酯酶 4 抑制剂(PDE4 抑制剂)也已经完成了Ⅲ期临床试验。总之,我国银屑病领域新药研发发展迅猛。

由于多种生物制剂的应用,我国银屑病的治疗得到极大提高,如司库奇尤单抗治疗银屑病的 PASI75 达 97.7%,为全球最好结果,在真实世界研究中,获皮损全部清除(PASI 100)的比例高达 76.3%^[9],许多严重银屑病患者因生物制剂的使用疾病完全治愈,重新回归正常工作和生活。

2 治疗特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)新药

AD 是皮肤科最常见的慢性炎症性皮肤病。AD 的发病包括遗传、皮肤屏障功能障碍、免疫失衡等多种因素,我国儿童 AD 的患病率为 12.9%,成人患病率为 6.1%^[10],较过去有明显上升趋势^[11],其特点为反复发作的湿疹样皮疹伴有显著瘙痒。2 型炎症被认为是 AD 的主要免疫机制,Th2、2 型固有淋巴细胞(ILC2)等及其分泌的炎症因子如 IL-4,IL-13 以及角质形成细胞产生的胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin,TSLP),IL-33,IL-25 等可介导 2 型免疫和皮肤屏障功能损伤,是 AD 的主要免疫机制,这些细胞因子也成为近年来 AD 新药研发的热点。

2018 年,度普利尤单抗(dupilumab)治疗 AD 的Ⅲ期临床研究已在我国开展^[12],之后越来越多的新药特别是各种生物大分子和小分子靶向药的研发迅猛开展,大大促进了 AD 的治疗格局变化。2020 年 6 月,度普利尤单抗在我国上市,标志着 AD 生物制剂治疗新时代的到来。国产的同靶点生物制剂如康诺亚生物医药科技(成都)有限公司的 CM310、康方天成(广东)制药有限公司的 AK120、苏州康乃德生物医药有限公司的 rademikibart(CPB-201)、江苏荃信生物医药股份有限公司的 QX005N 等也相继开发并进入临床试验阶段,其中 CM310 是我国自主研发的首个以 IL-4R α 为靶点的创新型重组人源化单克隆抗体,获国家十三五重大新药创制专项支持,于 2022 年被纳入突破性治疗品种。治疗中重度 AD 的Ⅱ期临床研究结果显示,其治疗 16 周湿疹面积及严重程度指数(eczema eva and severity index,EASI)为 70.0%^[13],Ⅲ期临床试验也已完成,达到了研究终点。AK120,CPB-201,QX005N 等Ⅲ期临床试验也在进行中。据不完全统计,我国有近 10 家公司正在研发针对 IL-4R α 为靶点的生物制剂。我国正在开发的很多有潜力新药,如针对 TSLP 的单克隆抗体 CM326、鞘氨醇磷酸受体 1(sphingosine-1-phosphate Receptor 1,S1PR1)调节剂等均进入Ⅱ期临床试验阶段。OX40(CD134)单抗隆抗体 rocatinlimab 治疗中

度至重度 AD 即将开展Ⅲ期临床研究。

除生物制剂外,Janus 激酶(JAK)抑制剂的研发也发展迅速,IL-4 的细胞内信号传导依赖于 JAK-信号传导及转录激活蛋白(STAT)通路中的 JAK1, JAK3 和 STAT6。阻断 JAK 的胞内信号转导就可以阻断 IL-4 等细胞因子的信号传导,从而发挥抗炎作用。我国 2022 年 5 月批准 JAK1 抑制剂乌帕替尼(upadacitinib)和阿布昔替尼(abrocitinib)上市,用于中重度 AD 的治疗。其中,乌帕替尼被批准用于成人和 12 岁及以上青少年,阿布昔替尼被批准用于成人 AD 患者。国内自主研发的 JAK1 抑制剂艾玛昔替尼治疗 12 岁以上中重度 AD 的Ⅱ期临床研究结果显示,每天口服 8 mg 艾玛昔替尼治疗 12 周临床医生整体评估(physician's global assessment, IGA) 0/1 达标率为 54.3%,且迅速改善瘙痒症状^[14],Ⅲ期国际多中心临床研究也达到研究终点。另一个 JAK 抑制剂盐酸杰克替尼也进入了Ⅲ期临床研究。

在外用药研发方面,包括本维莫德、克立硼罗、杰克替尼等均在开发中,磷酸二酯酶 4(PDE4)抑制剂 2% 克立硼罗(crisaborole)软膏于 2017 年在美国上市。我国随后开展的 2 岁及 2 岁以上轻中度 AD 患者的Ⅲ期临床试验结果显示,2% 克立硼罗软膏对年龄≥2 岁的中国轻度至中度 AD 患者有效且耐受性良好^[15]。2020 年 6 月克立硼罗软膏在我国获批。

3 治疗斑秃新药

斑秃是一种常见的脱发,我国的时点患病率为 0.27%^[16],国外研究显示人群终生患病率可达 2%^[17]。斑秃严重时可导致全秃(所有头发脱落)和普秃(全身所有毛发均脱落),严重影响患者的心理健康和正常的工作生活。在过去相当长的时间里,国内外均缺乏具有斑秃适应证的治疗药物^[18]。临床常用药物包括糖皮质激素(外用、头皮注射或者系统使用)和免疫抑制剂(如环孢素),外用米诺地尔对于重症斑秃效果并不理想^[17,19]。近年来国内外报告 JAK 抑制剂(如托法替尼、鲁索替尼和巴瑞替尼等)治疗重症斑秃获得了显著疗效,约 32%~75% 的患者斑秃严重程度(severity of alopecia tool, SALT)评分改善可达 50% 以上,主要不良反应包括感染、消化道不良反应、血脂升高等^[19]。2023 年 3 月巴瑞替尼已在国内获批上市,成为国内首个重度斑秃适应证治疗药物。辉瑞公司的 ritlecitinib 是高选择性 JAK3 和肝细胞癌中酪氨酸激酶(TEC)抑制剂,已获美国 FDA 批准上市,今年有望在我国获批。

瑞石生物医药公司的艾玛昔替尼(ivarmacitinib, SHR0302)片为选择性 JAK1 抑制剂,可调节斑秃发病机制中的多种细胞因子信号通路,如 IL-15 和干扰素(IFN)- γ 。ivarmacitinib 片治疗成人重度斑秃的Ⅱ期临床试验已达到主要疗效终点,口服 8, 4 和 2 mg·d⁻¹ 艾玛昔替尼可使脱发面积改善 51.01%, 56.11% 和 30.51%, 高于安慰剂组(19.87%)^[20], 目前其治疗成人重度斑秃的Ⅲ期临床试验正在进行。苏州泽璟生物制药公司的杰克替尼是一种广谱 JAK 抑制剂,可抑制 JAK1, JAK2, JAK3 和 TYK2, 盐酸杰克替尼片治疗成人重度斑秃的Ⅱ期临床试验已达到主要疗效终点,目前其治疗成人重度斑秃的Ⅲ期临床试验正在进行。此外,外用的盐酸杰克替尼乳膏治疗轻中度斑秃的Ⅱ期临床试验正在进行中。四川科伦博泰生物医药公司研发的 KL130008 胶囊(JAK1 和 JAK2 抑制剂)治疗重度斑秃的Ⅱ期临床试验正在进行中。

4 治疗雄激素性秃发新药

雄激素性秃发是一种最常见的非瘢痕性秃发,遗传易感性和雄激素的作用是其重要病因。我国有超过 1.3 亿的雄激素性秃发患者^[21-22]。该病男女均可出现,多于成年后发病,主要表现为前额发际后移和(或)头顶部毛发进行性减少和变细,少数表现为弥漫性头发变稀,头发逐渐细软、稀疏^[22-24]。

国内目前治疗雄激素性秃发的药物包括口服非那雄胺片和外用米诺地尔制剂;女性患者常用的口服抗雄激素药物如炔雌醇环丙孕酮片、屈螺酮炔雌醇片和螺内酯片等,目前均未获得雄激素性秃发的适应证^[22]。

近 3 年来,雄激素性秃发的新药临床研究越来越多,包括外用 5% 米诺地尔泡沫剂、外用 0.25% 非那雄胺喷雾剂、外用雄激素受体拮抗剂等。国内浙江万晟药业公司的 5% 米诺地尔泡沫剂治疗男性雄激素性秃发的Ⅲ期临床试验已完成^[25],国内科笛生物医药公司 0.25% 非那雄胺喷雾剂治疗男性雄激素性秃发的Ⅲ期临床试验也已完成。

外用雄激素受体拮抗剂可以竞争性地抑制雄激素与雄激素受体的结合^[26],从而阻断毛囊局部雄激素介导的信号传导,如福瑞他恩(KX-826)、clascoterone(CB-03-01)和 RU58841 等^[27-28]。国内苏州开拓药业公司的外用福瑞他恩酮治疗男性雄激素性秃发的Ⅱ期临床试验已经完成并达到主要疗效终点,其治疗男性雄激素性秃发的Ⅲ期临床试验及

女性雄激素性秃发的Ⅱ期临床试验正在进行中。

5 结语

近 10 年来,我国皮肤科领域新药研发特别是炎症/免疫性皮肤病的新药研发快速发展^[29-30],创新药的上市和临床应用给皮肤科治疗领域带来了巨大变化,一些过去难治性疾病变为可治性疾病。不过也应当看到,目前仍然有一些难治性皮肤病如白癜风、红斑狼疮、天疱疮等新药还不多。随着我国皮肤科新药研发的进一步发展,期待未来更多的难治性皮肤病将得到有效治疗。

[参 考 文 献]

- [1] ZHAO L, CHEN X, CAI L, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of benvitimid, a candidate drug for the treatment of psoriasis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2014, 39(4): 418-423.
- [2] CAI L, CHEN GH, LU QJ, *et al.* A double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled phase III trial of 1% benvitimid cream in mild-to-moderate plaque psoriasis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(24): 2905-2909.
- [3] ZHANG JZ, CAI L, ZHENG M. A novel topical treatment for plaque psoriasis: Benvitimid/tapinarof[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2022, 86(3): e137-e138.
- [4] STEIN GOLD L, BHATIA N, TALLMAN AM, *et al.* A phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis; secondary efficacy and patient-reported outcomes[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(3): 624-631.
- [5] LEBWOHL MG, STEIN GOLD L, STROBER B, *et al.* Phase 3 trials of tapinarof cream for plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(24): 2219-2229.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会银屑病组, 中华医学会皮肤性病学分会儿童学组. 中国儿童银屑病诊疗专家共识(2021)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(7): 559-581.
- [7] 胡宇晴, 刘萍, 慕彰磊, 等. 本维莫德对 HaCaT 细胞增殖、炎症因子分泌及皮肤屏障因子产生的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(12): 984-991.
- [8] 马晓蕾, 温广东, 赵琰, 等. 苯烯莫德对外周血单个核细胞增殖、凋亡作用及对 T 细胞 NF- κ B 的调节[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2014, 28(8): 785-788, 791.
- [9] ZHAO Y, CAI L, LIU XY, *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-life cohort study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(11): 1324-1328.
- [10] MAO DD, LI JQ, LIU SS, *et al.* Prevalence and risk factors of atopic dermatitis in Chinese adults: a nationwide population-based cross-sectional study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(5): 604-606.
- [11] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特异性皮炎协作研究中心. 中国特异性皮炎诊疗指南(2020 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2020, 53(2): 81-88.
- [12] ZHAO Y, WU L, LU Q, *et al.* The efficacy and safety of dupilumab in Chinese patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(4): 633-641.
- [13] ZHANG JZ, YANG B, LI JY, *et al.* Efficacy and safety of CM310 in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2B trial in China[J]. *Acta Derm Venereol*, 2022, 102: 20.
- [14] ZHAO Y, ZHANG LT, DING YF, *et al.* Efficacy and safety of SHR0302, a highly selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a phase II randomized clinical trial[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(6): 877-889.
- [15] MA L, ZHANG LT, KOBAYASHI M, *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment in Chinese and Japanese patients aged ≥ 2 years with mild-to-moderate atopic dermatitis[J]. *J Dermatol*, 2023, 50(7): 847-855.
- [16] 王婷琳, 沈佚薇, 周城, 等. 中国六城市斑秃患病率调查[J]. *中华皮肤科杂志*, 2009, 42(10): 668-670.
- [17] 中华医学会皮肤性病学分会毛发学组. 中国斑秃诊疗指南(2019)[J]. *临床皮肤科杂志*, 2020, 49(2): 69-72.
- [18] 张榕文, 陈冰, 汪亮, 等. 中药人参、何首乌、生姜对环磷酸酰胺所致小鼠斑秃模型的作用研究[J]. *今日药学*, 2022, 32(6): 444-447.
- [19] ZHOU C, LI XQ, WANG C, *et al.* Alopecia areata; an update on etiopathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(3): 403-423.
- [20] ZHOU C, YANG XM, YANG B, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study to evaluate the efficacy and safety of ivarmacitinib (SHR0302) in adult patients with moderate to severe alopecia areata[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023: S0190-S9622(23)00527-3.
- [21] WANG TL, ZHOU C, SHEN YW, *et al.* Prevalence of androgenic alopecia in China: a community-based study in six cities[J]. *Brit J Dermatol*, 2010, 162(4): 843-847.
- [22] 中华医学会皮肤性病学分会毛发学组. 中国雄激素性秃发诊疗指南[J]. *临床皮肤科杂志*, 2014, 43(3): 182-186.
- [23] NORWOOD OT. Male pattern baldness; classification and incidence[J]. *South Med J*, 1975, 68(11): 1359-1365.
- [24] 刘珍达, 何泽慧, 郭腾, 等. 中药成分联合米诺地尔抗雄激素性脱发的作用研究[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(8): 1075-1081.
- [25] ZHOU C, FAN WX, ZOU JF, *et al.* Comparison of a new 5% minoxidil foam and rogaine[®] in the treatment of androgenic alopecia in Chinese men: a randomized, double-blind, phase III, equivalence trial[J]. *Dermatol Ther*, 2023, 2023: 1-10.
- [26] 曾泉富, 王著显, 薛雅琪, 等. 川芎提取物及复合配方对睾酮诱导脱发的 C57BL/6 小鼠的治疗效果和机制研究[J]. *今日药学*, 2022, 32(7): 510-515.
- [27] SUN HY, SEBARATNAM DF. Clascoterone as a novel treatment for androgenic alopecia[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2020, 45(7): 913-914.
- [28] DE BROUWER B, TÉTELIN C, LEROY T, *et al.* A controlled study of the effects of RU58841, a non-steroidal antiandrogen, on human hair production by balding scalp grafts maintained on testosterone-conditioned nude mice[J]. *Brit J Dermatol*, 1997, 137(5): 699-702.
- [29] 魏微, 赵锋, 马银玲, 等. 微针递药系统治疗多种皮肤病的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(5): 645-651.
- [30] 陈洁, 黄永焯, 沈岚, 等. 基于皮肤微生态的炎症性皮肤病和衰老治疗策略[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(8): 1110-1120.

编辑: 杨青/接受日期: 2023-06-14