

Sebelipase alfa —— 用于治疗溶酶体酸性脂肪酶缺乏症的药物

宋岐, 马威, 李沁园, 刘敏*

(吉林大学第一医院 药学部, 吉林长春 130021)

【摘要】 Sebelipase alfa 是治疗罕见病溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-d) 的药物, 该病是由基因突变导致的慢性渐进性代谢疾病, 能导致患者生长障碍、肝脂异常堆积, 肝脏纤维化和肝硬化等。Sebelipase alfa 作为首个对症治疗溶酶体酸性脂肪酶缺乏的生物制剂, 被 FDA 授予孤儿药资格。

【关键词】 Sebelipase alfa; 溶酶体酸性脂肪酶缺乏; 临床研究; 孤儿药

【中图分类号】 R97

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2017)01-0071-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.016

Sebelipase alfa —— drug to treat lysosomal acid lipase deficiency

SONG Qi, MA Wei, LI Qin-yuan, LIU Min*

(Department of Pharmacy, The First Hospital of Jilin University; Jilin Changchun, 130021, China)

【Abstract】 Sebelipase alfa is a drug for the treatment of a rare disease - lysosome acid lipase deficiency (LAL-d) caused by mutations of chronic progressive metabolic diseases. LAL-d can lead to growth disorders, abnormal accumulation of liver lipid, liver fibrosis and cirrhosis of the liver and so on. Sebelipase alfa is the first symptomatic biological agents for the treatment of lysosome acid lipase deficiency granted by FDA as an orphan drug.

【Key words】 sebelipase alfa; lysosomal acid lipase deficiency; clinical research; orphan drug

Sebelipase alfa (商品名 Kanuma) 是由 Synageva 生物制药公司研发并申请专利, 美国 FDA 授予 Kanuma 治疗 LAL 缺乏患者突破性治疗药物资格和孤儿药资格, 并给予优先审评资格。本品在 2015 年 12 月 8 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准, 用于治疗溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D), 又称为沃尔曼病 (Wolman disease) 和胆固醇酯贮积病。Sebelipase alfa 是利用转基因鸡生产的鸡蛋, 在鸡蛋的蛋清中提取的一种生物制剂—重组人溶酶体酸性脂肪酶 (rhLAL)。这种转基因鸡和鸡蛋都禁止用于食品。其原理是生产药物所用的鸡被转入了表达溶酶体酸性脂肪酶的基因, 它能够稳定地在鸡蛋的蛋白中表达这种酶。它作为一种重组的人溶酶体酸性脂肪酶 (rhLAL), 健康人自己就会在身体里产生这种酶, 而遗传缺陷会导致酶活性的缺乏, 影响脂质代谢。

LAL-D 是一种由基因突变导致的慢性渐进性代谢疾病, 该基因突变会导致身体各组织器官溶酶体酸性脂肪酶活性的显著降低, 从而导致胆固醇酯和甘油三酯在肝脏, 血管壁和其他组织中慢性的堆积。常见的临床表现包括血清转移酶升高, 肝肿大, 肝脂质堆积和血脂异常, 这个以前被称为胆固醇酯贮积病^[1-5]。各个年龄段都可能患 LAL-D, 患者可能出现突发的、不可预测的临床并发症。患者表现为显著的生长障碍、肝脏纤维化、肝硬化和脂质异常, 平均死亡年龄仅为 3.7 个月。这是一种极其罕见的疾病, 这种病在每 100 万普通人群中的发病人数不会超过 20 例。

笔者介绍了用于治疗溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D) 的药物 sebelipase alfa, 总结了其作用机理、临床前的药理和毒理学研究、临床试验研究、药物代谢动力学研究和发生的不良反应。

[收稿日期] 2016-02-16

[作者简介] 宋岐, 硕士, 研究方向: 药物新剂型研究; Tel: 18844093276; E-mail: 646509058@qq.com

[通讯作者]* 刘敏, 女, 主管药师; 研究方向: 临床合理用药研究; E-mail: 646509058@qq.com

1 作用机理

LAL 缺乏症是基因缺陷导致的常染色体隐性溶酶体异常, 是一种遗传性、慢性及进展性的极其罕见代谢性疾病。可使胆甾醇酯和甘油三酯在多个器官积累, 包括肝、脾、肠、和血管壁, 由此产生的脂质积累在肝脏可能使肝脏脂肪含量增加和肝脏疾病的恶化发展, 形成肝纤维化、肝硬化和严重血脂异常^[3-6]。患有这种疾病的婴儿、儿童及成年人会遭受多器官损伤及过早死亡。

Sebelipase alfa 作为一种重组人溶酶体酸性脂肪酶 (rhLAL), Sebelipase alfa 通过多聚糖在蛋白质表达后, 与细胞表面受体结合后内化到其溶酶体。Sebelipase alfa 的催化作用使胆固醇酯水解为游离胆固醇, 进一步降低了低密度脂蛋白、非高密度脂蛋白的数量, 而使高密度脂蛋白数量升高; 并且促使甘油三酯水解为甘油和游离脂肪酸, 游离脂肪酸可释放入血, 与白蛋白结合形成脂酸白蛋白运输至其他组织被利用。甘油被运输到肝脏, 被甘油激酶催化后进入糖酵解途径分解或用于糖异生。Sebelipase alfa 加速了胆固醇酯和甘油三酯的新陈代谢, 从而使肠道内的脂质被清除^[5]。

2 药理和毒理学研究

1 项针对大鼠的毒理学研究^[1-3]显示, Sebelipase alfa 在静脉注射剂量为 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每周给予 2 次 (相当于成人剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每隔 1 周 1 次的 164 倍), 结果对雄性和雌性大鼠的生育力、生殖性能没有产生不良影响。在大鼠 LAL-D 疾病模型中治疗后的表现为体重增加, 器官重量减轻, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 值降低, 血清、肝脂质和肝脏组织病理学改善。通过观察大鼠的切除肝脏外表发现, 正常的肝脏呈黑红色, 而 LAL-D 的大鼠肝脏由于脂质密度升高呈淡黄色, 进行 8 周的 sebelipase alfa 治疗后呈现出石油红色。

1 项动物药理生殖研究显示, 给予大鼠和兔的剂量分别相当于人剂量 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每隔 1 周, 根据 AUC) 的 164 和 526 倍, 结果无胚胎致死性、胎儿毒性、致畸和异常早期胚胎发育的表现。在器官形成期时给予大鼠 (在怀孕第 6, 9, 12, 15 和 17 d) 和兔 (在怀孕第 7, 10, 13, 16 和 19 d), 静脉给予本药剂量分别为 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (分别相

当于成人剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每隔 1 周 1 次, 约 164 和 526 倍), 结果对胚胎和动物胎儿发育没有导致任何不良影响。

3 临床试验研究

1 项 II 期临床研究入组 8 名溶酶体酸性脂肪酶缺乏症的成人患者, 超过 52 周的长期试验, 输注药物起始剂量为 0.35、1 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每周给予 1 次, 4 周后给药剂量调整为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每间隔 1 周给予 1 次。研究指标包括肝功能、血脂和肝体积的评估, 结果试验患者的丙氨酸氨基转移酶平均值 ALT (U/L) 降低了 (49 ± 21), 天冬氨酸氨基转移酶平均值 AST (U/L) 降低了 (23 ± 11), 低密度脂蛋白平均值 LDL-cholesterol (mg/dl) 降低了 (73 ± 31), 高密度脂蛋白平均值 HDL-cholesterol (mg/dL) 上升了 (9 ± 6), 总胆固醇平均值 Total cholesterol (mg/dL) 降低了 (71 ± 31), 甘油三酯平均值 Triglycerides (mg/dL) 降低了 (72 ± 66)^[4,6]。1 项 III 期临床研究纳入 66 例患者 (包括儿童和成人), 采用多中心, 随机, 双盲, 安慰剂对照研究中, 观察本药的安全性和有效性, 观察指标为丙氨酸氨基转移酶水平正常化值和额外的疾病相关的疗效。试验周期为 20 周, 剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每间隔 1 周 1 次。其中有 38 名患者的低密度脂蛋白值较高 (超过 190 mg/dL), 10 名患者已经发生了肝硬化症状。试验分为治疗组 36 例, 安慰剂组 30 例, 结果 20 周时治疗组的丙氨酸氨基转移酶水平达到正常的占 31%, 安慰剂组占 7%。治疗组用药 2 周后 81% 的患者低密度脂蛋白显著改善, 用药 4 周后 58% 的患者甘油三酯显著改善。发生的不良反应的两组无明显差异, 都是轻度的或者和用药无关。表明本品对溶酶体酸性脂肪酶缺乏症的儿童和成人有明显治疗效果^[7]。

1 项临床 II 期和 III 期的试验研究本品对患病婴儿 (平均年龄 3 个月) 的生长和肝功能的影响^[8-9], 婴儿期的患病表现为肝脾肿大, 血球减少, 肾上腺钙化, 肝脏纤维化和肝硬化。和未进行治疗的病人进行对照, 选取 9 例婴儿起始剂量由 0.2 和 $0.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 升至 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每周给药 1 次。结果 6 个月后的生物化学和血液学指标都得到极大的改善, 其中包括 ALT、AST、血红蛋白和胆红素等。共出现 31 个不良反应事件, 其中输液反应引起的心动过速、苍白、发冷和发热。而大多数的不良反应是发热和呕吐。

4 安全性研究

1 项入组 9 名患者的 12 周长期试验观察疗效和不良反应^[10], 分为低剂量组 $0.35 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (1~3), 中剂量组 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (4~6), 高剂量组 $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (7~9), 前 4 周每周给药 1 次, 4 周后剂量增加到 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 结果有 8 名患者的肝脏转移酶 (ALT 和 AST) 用药后迅速下降, 分别达到了 $(39 \pm 26) \text{ U/L}$ 下降了 41% 和 $(18 \pm 15) \text{ U/L}$ 下降了 32%。其中 7 名患者出现了恶心、头痛和腹泻的不良反应。

另 1 项长达 2 年的临床研究儿童和成人共 6 例患者的结果^[5], 和原检测指标相比, 丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶分别降低了 58% ($P=0.031$) 和 28% ($P=0.219$), 而低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯分别降低了 54% ($P=0.031$) 和 31% ($P=0.063$), 高密度脂蛋白胆固醇值增加了 18.4% ($P=0.125$), 期间出现的不良反应绝大多数是轻度的胃肠道反应。还有 1 项临床研究 8 名成人溶酶体酸性脂肪酶不足的患者, 长达 90 周的结果显示^[11], ALT 和 AST 的值分别降低了 46% 和 36%, 总胆固醇降低了 33%, 甘油三酯降低了 46%, 低密度脂蛋白降低了 50%, 高密度脂蛋白增加了 40%; 患者出现过轻微的胃肠道反应和过敏症状, 对症治疗后已恢复。没有出现其他的病毒和抗体的出现, 表明每间隔 1 周给药 1 次的长期安全性和有效性较好。

5 药物代谢动力学研究

本药的药代动力学呈非线性关系^[5,12], 此药物通过肽水解降解, 因此肝损伤不影响药物代谢, 由于它是人类的重组蛋白, 几乎不会出现药物之间相互作用。临床研究成人和儿童共计患 65 例患者, 静脉输注本品 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每隔 1 周 1 次, 将各个年龄段分为 3 组进行了 22 周的临床试验, 结果显示年龄、性别和体质量对药物分布体积没有明显差异, 药物的半衰期都约为 0.1 h, 最大浓度的达峰时间没有差异, 都约为 1.3 h, 最大的峰浓度有显著差异, 11 岁以下约为 $489.6 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 12~17 岁约为 $783.6 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 18 岁及以上约为 $957.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; 体内中央体积分布 11 岁以下为 3.6 L, 12 岁以上为约 5.4 L; 药物的血浆清除率 11 岁以下年龄为 31.1 h, 12 岁以上约为 38 h, 具体的药物动力学参数见表 1。

表 1 sebelipase alfa 药物动力学参数

参数	4~11 岁 ($n=24$)	12~17 岁 ($n=23$)	18 岁及以上 ($n=18$)
AUC($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	941.6	1 453.6	1 861.0
C_{\max} ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	489.6	783.6	957.0
t_{\max} (h)	1.3	1.1	1.3
CL (L/h)	31.1	37.4	38.2
Vc (L)	3.6	5.4	5.3
$t_{1/2}$ (h)	0.1	0.1	0.1

注: AUC: 血浆浓度时间曲线下的面积; C_{\max} : 最大浓度; t_{\max} : 最大浓度的时间; CL: 血浆清除率; Vc: 中央体积分布; $t_{1/2}$: 半衰期。

6 不良反应

临床试验中接受本药治疗的 106 名患者, 约 3% 的患者发生的严重不良反应, 症状和体征表现为胸部不适, 结膜充血, 呼吸困难, 全面和发痒的皮疹, 充血, 轻微的眼睑水肿, 严重的呼吸窘迫, 心动过速, 呼吸急促和荨麻疹, 头痛, 便秘和恶心^[10-13]。约有 20% 的患者出现了包括腹痛、发烧、发冷、腹泻、湿疹、水肿、高血压、易怒、喉水肿、恶心、苍白、瘙痒皮疹和呕吐等。不良反应几乎都出现在输液后 4 h 之内, 可给予抗组胺药和糖皮质激素等对症治疗。6 个月内的婴儿接受本药治疗的不良反应包括张力减退, 血氧饱和度下降, 干呕, 打喷嚏和心动过速^[14-16]。

7 给药剂量

对于急性 LAL 缺乏的 6 个月内的婴儿, 推荐起始剂量为 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 每周 1 次静脉输液^[5,17-19], 如果达不到最佳临床效果, 剂量增加至 $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 每周 1 次静脉输液。LAL 缺乏的儿童和成人, 根据病情和体质量推荐剂量是 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 或 $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 每隔 1 周 1 次静脉输液。对于临床超量应用情况, 临床上本品应用剂量为 $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 患者没有出现额外的其他不良反应。暂时没有成人 65 岁以上的临床研究数据。

8 结语

溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-d) 是一种罕见病, 患者体内的溶酶体酸性脂肪酶活性缺乏, 导致胆固醇酯和甘油三酯等在肝脏各组织器官慢性堆积, 使生长障碍和肝脏异常而很快死亡。Sebelipase alfa 是首个研发出针对溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-d) 对症治疗的药物, 已获得 FDA

的突破性治疗药物资格和孤儿药资格，并给予优先审评资格。它在临床试验中效果显著，给罕见病的治疗带来又一次突破。

【参考文献】

- [1] Thelwall P E, Smith F E, Leavitt M C, et al. Hepatic cholesteryl ester accumulation in lysosomal acid lipase deficiency: non-invasive identification and treatment monitoring by magnetic resonance[J]. *Journal of Hepatology*, 2013, 59(3):543-549.
- [2] Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1):21-30.
- [3] Bernstein D L, Hu W, Ikova H, Bialer M G, et al. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(6):1230-1243.
- [4] Vassili V, Vera M, Tomas H, et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency[J]. *Journal of Hepatology*, 2014, 61(5):1135-1142.
- [5] European Medicines Agency. Kanuma (sebelipase alfa): summary of product characteristics[EB/OL]. (2015-09-19)[2016-02-20]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB.
- [6] Balwani M, Breen C, Enns G M, et al. Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3):950-957.
- [7] Burton B K, Balwani M, Feillet F, et al. A Phase 3 Trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal Acid Lipase Deficiency[J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(11):1010-1020.
- [8] Jones S A, Plantaz D, Vara R, et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency[J]. *Molecular Genetics & Metabolism*, 2015, 114(2):S59.
- [9] Jones S, Plantaz D, Vara R, et al. Impact of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(Suppl 2):S811.
- [10] Manisha B, Catherine B, Enns G M, et al. Clinical Effect and Safety Profile of Recombinant Human Lysosomal Acid Lipase in Patients With Cholesteryl Ester Storage Disease[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3):950-957.
- [11] Tripuraneni R, Whitley C B, Valayannopoulos V, et al. Effect of Sebelipase Alfa After 90 Weeks in Adults with Lysosomal Acid Lipase Deficiency[J]. *Journal of Clinical Lipidology*, 2014, 8(3):354-355.
- [12] Whitley C B, Valayannopoulos V, Malinová V, et al. Long-term clinical effect and safety of sebelipase alfa in adults with lysosomal acid lipase deficiency[J]. *Molecular Genetics Metabolism*, 2014, 111(2):S113-S114.
- [13] Rojas-Caro S, Baric I, Grande C C, et al. Efficacy and safety of sebelipase alfa in children and adults with Lysosomal Acid Lipase Deficiency: results of a phase 3 trial[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1):429-430.
- [14] European Medicines Agency. Kanuma (sebelipase alfa) summary of opinion[EB/OL]. (2015-09-19)[2016-02-20]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB.
- [15] Burton B K, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11):1010-1020.
- [16] Jones S A, Plantaz D, Vara R, et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency [abstract no. 120] [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(Suppl.2):S59.
- [17] Rojas-Caro S, Whitley C, Valayannopoulos V, et al. Effect of sebelipase alfa after 2 years in adults with lysosomal acid lipase deficiency[J]. *Molecular Genetics & Metabolism*, 2015, 114(Suppl. 2):S99.
- [18] Leavitt M, Burt A D, Hu W, et al. Recombinant lysosomal acid lipase normalizes liver weight, transaminases and histopathological abnormalities in an in vivo model of cholesteryl ester storage disease [abstract no. 900] [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(Suppl1):S358.
- [19] Rutkowski J, Burt A D, Leavitt M, et al. Recombinant human lysosomal acid lipase decreases hepatic macrophage aggregates and colocalized fibrosis in a rat model of lysosomal acid lipase deficiency[J]. *Boletín De La Oficina Sanitaria Panamericana*, 2016, 15(3):25-32.