

新型口服二氢乳清酸脱氢酶抑制剂——IMU-838

李宁, 牛军平*

北京东城社区卫生服务管理中心 药械管理部, 北京 100010

【摘要】 IMU-838是由德国 Immunic AG 公司研发的一种新型口服二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制剂。IMU-838具有抗炎和广谱抗病毒作用,目前有多项Ⅱ期临床试验正在进行,以评估IMU-838对复发-缓解型多发性硬化症、原发性硬化性胆管炎、溃疡性结肠炎、类风湿关节炎和新型冠状病毒肺炎的治疗效果。在2020年8月结束的针对复发-缓解型多发性硬化症的Ⅱ期临床试验中,IMU-838达到了所有的主要和关键次要终点。此外,IMU-838的安全性和耐受性均表现良好。本文将对IMU-838的基本信息、作用机制、代谢性质、安全性和临床前研究及临床试验作一概述,以期为临床治疗和药物研究开发提供参考。

【关键词】 IMU-838;二氢乳清酸脱氢酶抑制剂;抗炎作用;抗病毒作用

【中图分类号】 R914

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)10-0001-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.001

A novel oral DHODH inhibitor: IMU-838

LI Ning, NIU Jun-ping*

Department of Pharmaceutical Device Management, Beijing Dongcheng District Community Health Service Management Center, Beijing 100010, China

二氢乳清酸脱氢酶(dihydroorotate dehydrogenase, DHODH)是嘧啶核苷酸从头合成途径的关键限速酶。抑制DHODH则可阻止核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)、糖蛋白的合成,从而调节细胞的异常代谢和增殖,最终达到治疗疾病的目的。近年来, DHODH已被确认为多种疾病的治疗靶点,如类风湿性关节炎、多发性硬化症、癌症、病毒性感染等^[1-2]。目前已经上市的DHODH抑制剂包括特立氟胺(用于治疗复发型多发性硬化)、布啉那(用于癌症治疗),处于临床研究阶段的DHODH抑制剂包括有IMU-838、S312、S416、BAY-2402234、ASLAN003、PTC299等。近期有研究发现DHODH抑制剂可以通过抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的复制和调节机体免疫发挥对新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的治疗作

用, DHODH抑制剂也有望成为抗新型冠状病毒的候选药^[3]。

IMU-838是由德国 Immunic AG 公司研发的一种新型口服DHODH抑制剂。在2020年8月结束的针对复发-缓解型多发性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)的Ⅱ期临床试验中, IMU-838达到了全部的主要和关键次要终点,同时IMU-838还在进行多项Ⅱ期临床试验,评估IMU-838治疗COVID-19、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)的治疗效果。本文将对IMU-838的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、安全性、临床前研究及临床试验作一概述。

1 基本信息

IMU-838(vidofludimus calcium)是由德国 Immunic AG 公司研发的一种口服DHODH抑制剂,其

*通信作者:牛军平, E-mail: 1727755284@qq.com

相对分子质量为784.82,分子式为 $C_{40}H_{38}CaF_2N_2O_{10}$ 。Vidofludimus为IMU-838的游离形式,化学名称为2-[[3-氟-3'-甲氧基-(1,1'-二苯基)-4-基]氨基甲酰基]环戊-1-烯-1-羧酸酯。IMU-838的化学分子结构见图1。

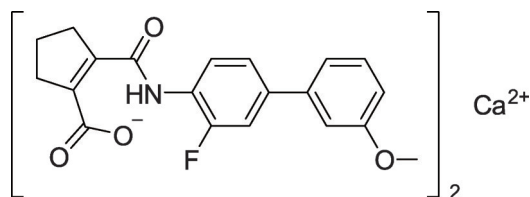


图1 IMU-838的化学结构式

2 作用机制

DHODH是嘧啶核苷酸从头合成的关键限速酶,IMU-838是通过抑制DHODH来发挥作用。细胞内的嘧啶核苷酸来源包括从头合成途径和补救合成途径,对于正常细胞来说补救合成途径是嘧啶核苷酸的主要来源。对于恶性增殖的细胞来说,补救合成途径无法维持细胞生存,细胞只能依赖于从头合成途径。IMU-838通过抑制DHODH活性,可以调节细胞的异常增殖和代谢。当前,DHODH已被确证是多种疾病的治疗靶点,如癌症、病毒性感染、自身免疫性疾病(类风湿关节炎和多发性硬化)等。与第一代DHODH抑制剂来氟米特相比,第二代DHODH抑制剂IMU-838具有更好的选择性。例如,IMU-838对人源DHODH酶的半数抑制浓度(IC_{50})为 (160 ± 80) nmol/L,同时其在10 μ mol/L浓度条件下对其他激酶没有抑制活性。基于良好的激酶选择性优势,IMU-838可以有效避免第一代DHODH抑制剂因低选择性带来的毒副作用(中性粒细胞减少、脱发、腹泻)^[4]。

3 药物代谢动力学

研究者在健康男性志愿者($n = 52$)中进行了双盲、安慰剂对照、平行组设计的临床I期研究(EudraCT号:2016-004531-21)。受试者随机接受安慰剂或IMU-838治疗,给药时间为14 d。按照给药剂量受试者分为3组,30 mg剂量组(IMU-838组: $n = 12$,

安慰剂组: $n = 4$),40 mg剂量组(IMU-838组: $n = 12$,安慰剂组: $n = 4$),50 mg剂量组(IMU-838组: $n = 16$;安慰剂组: $n = 4$)。IMU-838具有良好的药物代谢动力学性质,其具体的药物代谢动力学参数如下:30 mg剂量组、40 mg剂量组和50 mg剂量组的达峰时间(t_{max})分别为3.0、3.0和2.5 h;30 mg剂量组、40 mg剂量组和50 mg剂量组的半衰期($t_{1/2}$)分别为30.4、28.6和29.8 h;给药第1天30 mg剂量组、40 mg剂量组和50 mg剂量组的达峰浓度为11.0、16.0和17.9 μ mol/L;给药第13天30 mg剂量组、40 mg剂量组和50 mg剂量组的达峰浓度为17.9、30.0和29.7 μ mol/L^[5]。

4 临床前研究及临床试验

IMU-838主要的生物活性为抗炎活性和抗病毒活性。目前,已针对IMU-838开展了多项II期临床试验,其适应证包括复发缓解型多发性硬化症、溃疡性结肠炎、原发性硬化性胆管炎、类风湿关节炎、新冠肺炎等。

4.1 IMU-838对免疫性疾病的治疗作用

4.1.1 针对复发-缓解型多发性硬化症的临床试验 研究人员开展了一项国际性、多中心、双盲、安慰剂对照、随机的II期临床试验,旨在评估IMU-838对复发-缓解型多发性硬化症患者的疗效和安全性(EMPhASIS; NCT-03846219)。该临床试验共入组210名患者,安慰剂组入组69人,其中有209名患者接受了至少1次IMU-838或安慰剂。给药剂量为30或45 mg/d,30 mg/d剂量组和45 mg/d剂量组分别入组71人和69人。最终197名患者均完成了为期24周的给药治疗^[6]。

临床试验结果显示该项研究达到了全部的主要终点,与安慰剂组相比,45 mg/d剂量组中的患者合并独立活动性磁共振成像病灶的累积数量显著减少了62%($P < 0.001$)。另外,该临床试验研究也达到了关键的次要终点,与安慰剂组相比,30 mg/d剂量组中患者的合并独立活动性磁共振成像病灶累积数量显著减少了70%($P < 0.001$)。该项临床试验证实IMU-838治疗复发-缓解型多发性硬化症具有显著疗效^[6]。

在安全性方面,IMU-838的不良事件发生率为

42.9%, 而空白对照组不良事件发生率为43.5%。试验过程中严重不良事件的发生率均较低(IMU-838治疗组:140名患者中发生了3次;空白对照组:69名患者中发生了1次), 治疗退出的发生率IMU-838治疗组略低于空白对照组(分别为5.0%和7.2%)。该项临床试验结果表明IMU-838具有良好的安全性和耐受性^[6]。

4.1.2 针对克罗恩病或溃疡性结肠炎临床试验^[5] 研究者通过一项随机、多中心的ENTRANCE研究(NCT-00820365)考察IMU-838对克罗恩病(Crohn's disease, CD)或溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗作用。该试验在德国、保加利亚和罗马尼亚的13个研究中心进行。受试者包括34名克罗恩病或溃疡性结肠炎类固醇依赖患者, 给药剂量为35 mg/d, 给药周期为12周, 其中前8周中同时服用类固醇, 且类固醇的给药剂量逐渐降低, 最后4周不服用类固醇。试验结果表明: 在完成12周治疗阶段后, 14名CD患者中的8名(57.1%)和UC患者12名(50.0%)中的6名实现完全缓解。另有4名(28.6%)的克罗恩病患者和5名(41.7%)的溃疡性结肠炎患者为部分缓解。另外, IMU-838的耐受性表现良好, 受试患者均未观察到药物相关的严重不良事件^[7]。

4.1.3 针对类风湿关节炎患者的临床试验 研究人员通过一项随机、双盲、安慰剂对照、平行分组、多中心的Ⅱ期临床试验考察IMU-838对类风湿关节炎患者的治疗效果以及其安全性。该研究在保加利亚、捷克共和国、波兰和罗马尼亚等国家的29个研究中心进行。其中给药剂量为35 mg/d, 给药周期持续13周, 给药组包括受试者122名, 空白对照组包括受试者119名, 所有受试者均同时接受甲氨蝶呤的标准治疗。该试验的主要试验终点为ACR₂₀(American College of Rheumatology 20)的应答率。与对照组相比, 第13周时治疗组的应答率优于空白对照组, 但是没有统计学差异(50.8% vs. 44.8%; $P=0.365$)。

在安全性方面, 所有受试者治疗之后新发生或者是治疗之后较基线加重的不良事件的发生率为57.7%, 其中IMU-838组至少发生1次不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE)的概率为56.6%, 而空白对照组TEAE的概率为58.8%。另外, 在不良事件发生率方面IMU-838组也略低于空

白对照组(分别为14.8%和24.4%)。试验过程中共有8例受试者(发生率为3.3%)由于不良反应事件而终止给药, 其中IMU-838组和空白对照组分别为3例和5例^[5]。

4.1.4 针对多发性硬化症的临床前试验结果 研究人员使用试验性自身免疫性脑脊髓炎动物模型(experimental autoimmune encephalomyelitis model, EAE模型)评价了IMU-838对多发性硬化症的治疗效果。IMU-838对大鼠EAE运动体征表现出剂量依赖性抑制作用。当给药剂量为20和60 mg/kg时, IMU-838对运动症状的改善具有统计学意义。给药剂量为4 mg/kg时, 能够改善动物体重的减少。然而, 尚没有观察到IMU-838对动物运动症状的改善^[8]。

4.2 IMU-838对病毒性疾病的治疗作用

在前期的临床前研究中, IMU-838对多种类别的病毒株表现出了广谱抗病毒活性。例如, IMU-838针对人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)、人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)以及沙粒病毒的IC₅₀分别为2.0、4.6、7.4和2.8 μmol/L^[9]。

4.2.1 针对COVID-19的临床试验 针对临床分离的SARS-CoV-2病毒株, IMU-838在细胞水平上表现出抗病毒活性, 其所需要的浓度远低于目前临床试验给药方案中IMU-838能够达到的血药浓度。IMU-838的抗病毒机制包括以下几个方面: ①通过抑制嘧啶的从头合成阻断病毒基因的复制和RNA转录, 同时通过干扰素非依赖性机制诱导先天免疫; ②通过干扰素刺激基因的诱导或扩增诱导先天免疫; ③通过选择性阻断超活化免疫细胞中细胞因子的产生来抑制过度的免疫反应。临床前研究表明, IMU-838能够选择性阻断超活化免疫细胞(例如IL-17, IP-10, GM-CSF或IFN γ)的细胞因子产生。

目前, Immunic AG公司正在积极准备开展IMU-838用于治疗COVID-19的前瞻性、多中心、随机、安慰剂对照、双盲的Ⅱ期临床试验。该项临床试验包含约230例中度COVID-19患者, 拟定的IMU-838的给药剂量为22.5 mg, 每日给药2次, 连续给药14 d。试验的主要终点指标是整个临床试验期间无创通气的患者比例, 次要终点包括住院时间, 重症监

护病房治疗时间,28 d全因死亡率,临床改善时间和病毒滴度降低等。目前,该试验已经获得德国联邦药物和医疗器械管理局的批准^[9]。

综上,IMU-838是一种新型口服二氢乳清酸脱氢酶抑制剂。在2020年8月结束的针对复发-缓解型多发性硬化症的Ⅱ期临床试验中,IMU-838达到了所有的主要和关键次要终点。目前,多项针对IMU-838的Ⅱ期临床试验正在开展,以评估其对复发-缓解型多发性硬化症、原发性硬化性胆管炎、溃疡性结肠炎、类风湿关节炎和新型冠状病毒肺炎的治疗效果。鉴于IMU-838良好的安全性和耐受性特征,其有望为免疫性疾病和病毒性疾病的治疗提供一种全新的选择。

【参考文献】

- [1] Boukalova S, Hubackova S, Milosevic M, et al. Dihydroorotate dehydrogenase in oxidative phosphorylation and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6): 165759.
- [2] Sykes D B. The emergence of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) as a therapeutic target in acute myeloid leukemia [J]. *Exp Opin Therapeut Targets*, 2018, 22(11): 893-898.
- [3] Xu Y, Jiang H. Potential treatment of COVID-19 by inhibitors of human dihydroorotate dehydrogenase [J]. *Protein Cell*, 2020, 8(6):1-4.
- [4] Cao L, Weetall M, Trotta C, et al. Targeting of hematologic malignancies with PTC299, a novel potent inhibitor of dihydroorotate dehydrogenase with favorable pharmaceutical properties[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(1):3-16.
- [5] Muehler A, Kohlhof H, Groepel M, et al. The selective oral immunomodulator vidofludimus in patients with active rheumatoid arthritis: safety results from the COMPONENT study [J]. *Drugs R & D*, 2019, 19(4):351-366.
- [6] Immunic, Inc. Reports positive top-line data from phase 2 EM-PhASIS trial of IMU-838 in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis[EB/OL]. (2020-08-02)[2020-08-15]. <https://www.immunic-therapeutics.com/2020/08/02/immunic-inc-reports-positive-top-line-data-from-phase-2-emphasis-trial-of-imu-838-in-patients-with-relapsing-remitting-multiple-sclerosis/>.
- [7] Herrlinger K R, Diclescu M, Fellermann K, et al. Efficacy, safety and tolerability of vidofludimus in patients with inflammatory bowel disease: the ENTRANCE study[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(8):636-643.
- [8] Muehler A, Peelen E, Kohlhof H, et al. Vidofludimus calcium, a next generation DHODH inhibitor for the Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 43:102129.
- [9] Immunic, Inc. Reports that IMU-838, a selective oral DHODH inhibitor, has demonstrated preclinical activity against SARS-CoV-2 and explores plans for a phase 2 clinical trial in COVID-19 patients[EB/OL]. (2020-04-21)[2020-08-15]. <https://www.immunic-therapeutics.com/2020/04/21/immunic-inc-reports-that-imu-838-a-selective-oral-dhohd-inhibitor-has-demonstrated-preclinical-activity-against-sars-cov-2-and-explores-plans-for-a-phase-2-clinical-trial-in-covid-19-patients/>.

收稿日期:2020-08-16

本文编辑:郭美晨