

新型小分子 RASP 抑制剂——reproxalap

刘威,万莉,王堂乐,曹爽*

武汉工程大学 化工与制药学院,武汉 430205

【摘要】 reproxalap 是一种新型小分子活性醛类(RASP)抑制剂,可共价结合游离醛并降低过量的 RASP 水平。reproxalap 广泛的活性和独特的作用机制为各种眼部炎症疾病提供了治疗前景。reproxalap 对过敏性结膜炎及干眼症等治疗效果已在多个临床试验中得到验证。本文针对 reproxalap 的基本信息、药理作用、临床疗效及安全性等进行综述,旨在为临床用药提供参考。

【关键词】 reproxalap; RASP 抑制剂; 过敏性结膜炎

【中图分类号】 R988.1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)02-0022-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.02.004

A novel small molecule RASP inhibitor: reproxalap

LIU Wei, WAN Li, WANG Tang-le, CAO Shuang*

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

【Abstract】 Reproxalap is a novel small molecule reactive aldehyde species (RASP) inhibitor, which covalently binds free aldehydes and reduces excess RASP levels. Reproxalap's broad activity and unique mechanism provide therapeutic promise for a variety of ocular inflammatory diseases. Reproxalap has been shown to be effective in the treatment of allergic conjunctivitis and dry eye syndrome in several clinical trials. This article reviews the basic information, pharmacological effects, clinical efficacy and safety of reproxalap, so as to provide a reference for clinical use.

【Key words】 reproxalap; RASP inhibitor; allergic conjunctivitis

过敏性结膜炎是结膜对过敏原刺激产生超敏反应所引起的一类疾病,且随着空气污染和环境变化等因素的影响,其患病率也在不断增加,是一种发病率较高的眼部过敏性疾病,是眼科和过敏性疾病中常见临床问题,影响着全世界数以百万计的患者,据估计,每年至少 20% 的人眼部过敏,且发病率在逐渐上升^[1]。这一疾病主要见于年轻成年人,平均发病年龄为 20 岁。症状往往随年龄增长而减轻,但年龄较大者可持续存在重度症状。过敏性结膜炎有 2 种急性疾病,即季节性过敏性结膜炎和常年性过敏性结膜炎;还有 3 种慢性疾病,即春季角膜炎、特应性角膜炎和巨乳头结膜炎^[2]。在我国,常年性过敏性结膜炎和季节性过敏性结膜炎占有过敏性结膜炎患者的

74%^[3-4]。

眼表炎症在急性期会导致瘙痒、流泪、眼睑和结膜水肿、红肿和畏光,在一部分人中会导致典型的晚期反应,伴有嗜酸性粒细胞和中性粒细胞增多^[5]。目前,用于治疗过敏性结膜炎的主要方法是使用滴眼液,常用治疗过敏性结膜炎的滴眼液有以下 5 类,包括抗组胺药物、肥大细胞稳定剂、非甾体抗炎药、糖皮质激素及人工泪液。这些药物在治疗过敏性结膜炎方面取得了较好的疗效,但缺陷在于对部分患者无效和长期使用极易产生耐药性和局部刺激^[6-8]。大多数处方滴眼液,在滴注治疗时会出现舒适度不佳和整体治疗的耐受性较差的现象,从而影响药物治疗的有效性。因此,有必要开发新的药物治疗模式。生物技术

*通信作者:曹爽,博士,副教授,研究方向:抗肿瘤药物的开发。E-mail:caoshuang@wit.edu.cn

公司 Aldeyra Therapeutic 开发的 reproxalap 是一种新型小分子活性醛类(reactive aldehyde species, RASP)抑制剂,可共价结合 RASP,是一种全新的作用机制,与其他药品相比,局部刺激性较温和,临床试验结果显示,其耐受性良好,不良反应少,可有效缓解过敏性结膜炎的相关症状。本文针对 reproxalap 的基本信息、药理作用、临床疗效及安全性等作一综述,以期为临床用药提供参考。

1 基本信息

reproxalap 分子式为 $C_{12}H_{13}ClN_2O$, 相对分子质量为 236.70。其化学结构式见图 1^[9]。

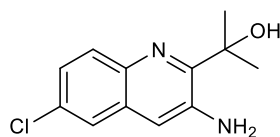


图1 reproxalap 的化学结构式

2 药理作用与作用机制

RASP 是指一类具有毒性或促进炎症的亲电子有机醛分子。RASP 与胺基和硫醇基发生共价反应。在结合到亲电试剂响应蛋白质组的阈值量之后, RASP 会影响蛋白质功能, 例如 MAP 激酶、蛋白激酶 C 和其他增强细胞因子释放和炎症的蛋白等, 并激活细胞内炎症因子, 例如 NF- κ B; 此外, RASP 蛋白加合物与清道夫受体 A 结合, 清道夫受体 A 会启动促炎信号并形成针对加合物蛋白的抗体, 从而增强炎症反应。在正常条件下, RASP 会被醛脱氢酶或醛还原酶代谢, 防止其与其他分子或蛋白质发生反应^[10]。2 种最常报告的与疾病相关 RASP 是丙二醛和 4-羟基壬烯醛, reproxalap 可共价结合游离醛(多为丙二醛)并降低过量的 RASP 水平^[11]。RASP 是治疗过敏性结膜炎一个潜在重要靶点。reproxalap 可以抑制 RASP 在炎症中的作用, 在过敏性结膜炎和干眼症中具有临床活性^[12]。

3 临床前研究

一项研究将 30 只雌性 Lewis 大鼠分成 3 组, 通过

足垫注射脂多糖诱导眼部炎症后 1、3、7、10 和 17 h 时, 3 组 Lewis 大鼠分别局部接受 0.5% reproxalap、平衡盐溶液(balanced salt solution, BSS)及 0.1% 地塞米松^[13]。在诱导后 24 h 时进行眼科检查(ocular examination, OE), 并使用 Draize 眼损伤评分系统和 McDonald-Shadduck 评分系统进行评分。用酶联免疫吸附法测定视网膜-脉络膜标本中炎症标志物细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、IL-6 和单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)的水平。结果发现, 脂多糖诱导后 24 h, BSS 组、地塞米松组和 reproxalap 组的 OE 平均总分分别为 21.4、10.1 和 15.7 分。与 BSS 组相比, reproxalap 组($P<0.01$)和地塞米松组($P<0.01$) OE 平均总分有所降低。reproxalap 组和地塞米松组的结膜充血、虹膜充血和前房耀斑均有好转。与 BSS 组相比, reproxalap 组($P<0.05$)和地塞米松组($P<0.01$)的 ICAM-1 水平均有显著降低。仅在 reproxalap 组($P<0.05$)中观察到 IL-6 水平有所降低。MCP-1 水平在 3 组中均未检测到变化。

4 临床疗效

目前, 可在美国临床试验数据库(ClinicalTrials.gov)中查询到关于 reproxalap 的临床试验共 17 项, 其中, II 期临床试验 8 项, III 期临床试验 9 项。

4.1 II 期临床试验

一项为期 15 周的单中心、随机、双盲、安慰剂对照、交叉 II 期临床试验(NCT03709121)评估了 2 种浓度(0.25% 和 0.5%) reproxalap 在治疗过敏性结膜炎患者中的有效性和安全性^[14]。试验共纳入 66 例患者, 按 1:1:1 随机分配到 3 组接受治疗, 分别为 0.25% reproxalap 组、0.5% reproxalap 组及安慰剂组, 给药方式为眼部滴加。患者在进入试验室后约 2、7、12、17、22、32、42、52、72、92、97、102、107、112、122、132、142、152、172、192 和 212 min 时, 使用电子平板电脑记录患者报告的眼部瘙痒和流泪评分, 瘙痒评分从 0(无瘙痒)到 4 分(严重), 流泪评分从 0(无泪)到 3 分(严重)。在出室后约 2、7、12、17、22、32、42 和 62 min 时进行眼部瘙痒、流泪和结膜发红情况

评估。结果显示,在大多数时间点上,入室前用单剂量的reproxalap进行预防性治疗,可有效减少患者的眼部瘙痒和流泪以及结膜发红程度。此外,在症状高峰期reproxalap治疗使症状评分降低和结膜发红程度减轻,并一直保持到试验结束。在0.25%reproxalap组和0.5%reproxalap组中均观察到急性和暂时性的流泪增加,在0.5%reproxalap组中观察到急性和暂时性的结膜发红程度增加。所有组的症状评分和结膜发红程度在出室后均有所减少,在试验中评估的最后一个时间点, reproxalap两组的评分均仍然低于安慰剂组。0.25%reproxalap组患者瘙痒和结膜发红程度恶化的时间较慢,而且瘙痒和发红得分 ≥ 2 分的患者百分比较低,显著低于安慰剂组($P<0.05$),因此,最低有效剂量推测为0.25%reproxalap。

一项为期28 d的多中心、随机、双盲、平行、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验(NCT03660878)评估了2种浓度(0.25%和0.5%)reproxalap治疗过敏性结膜炎的有效性和安全性^[15]。试验共包含52例患者,按1:1:1随机分配到3组,分别接受0.25%reproxalap、0.5%reproxalap和安慰剂治疗,每日4次,所有患者每日平均眼药水使用量分别为3.9、3.6和3.9滴。结果显示,两组reproxalap的眼泪减少程度均优于安慰剂组。两组reproxalap的眼部瘙痒改善程度均优于安慰剂组。

一项为期29 d的双盲、随机、单中心的Ⅱ期临床试验(NCT03162783)评估了reproxalap治疗干眼症的有效性和安全性^[16]。试验共纳入51例患者,分为0.5%reproxalap组($n=17$)、0.1%reproxalap组($n=17$)及0.5%reproxalap脂质溶液组($n=17$)。3组患者每只眼睛分别接受0.5%reproxalap、0.1%reproxalap及0.5%reproxalap脂质溶液,每次1滴,每日4次,持续29 d。结果显示,与治疗前比较,0.1%reproxalap组的眼部不适量表(ocular discomfort scale, ODS)评分和干眼症的症状评估调查表(symptoms assessment in dry eye disease questionnaire, SANDE)频率评分,0.5%reproxalap组的ODS评分和眼部不适和4种症状调查表(ocular discomfort and 4-symptom questionnaire, OD4SQ)总评分,以及0.5%reproxalap

脂质溶液组的SANDE频率评分均显著提高($P<0.05$)。在治疗过程中,各组的OD4SQ子量表评分均显著提高,0.1%reproxalap组的OD4SQ干燥度评分和0.5%reproxalap组的OD4SQ粗糙度评分均显著提高($P<0.05$)。此外,治疗29 d后各组泪液中的丙二醛加合物水平比基线水平显著降低。但同时也发现,0.5%reproxalap组的停用率 $>20\%$,这表明较低浓度的reproxalap应该用于后续干眼症临床试验。

4.2 Ⅲ期临床试验

一项多中心、双盲、随机、平行组、对照的Ⅲ期临床试验(NCT03494504)评估了reproxalap眼用溶液治疗急性过敏性结膜炎的安全性和有效性^[17]。共纳入318例患者,按1:1:1随机分配到3组,分别接受0.25%reproxalap、0.5%reproxalap和安慰剂治疗,在季节性过敏原激发前10 min进行治疗。临床主要终点是过敏原激发后10~60 min后的急性眼瘙痒评分曲线下的面积,关键次要终点是比较每组中在20~60 min内表现出与基线(过敏原攻击5 min后)的瘙痒评分峰值相比改善 ≥ 2 分的患者比例。预先指定3个时间点(过敏原攻击后20、30和40 min)用于评估临床相关性。

结果显示,在过敏原激发后10~60 min内,2种浓度的reproxalap平均眼瘙痒评分均显著低于安慰剂组;0.25%reproxalap组比0.5%reproxalap组的眼部瘙痒评分改善更显著。0.25%reproxalap组和安慰剂组在过敏原激发后10~60 min的眼部瘙痒评分频率密度比较,0.25%reproxalap组最常见的瘙痒评分均达到主要终点。相对于安慰剂组,在10~60 min的瘙痒评分曲线中,0.25%reproxalap组($P<0.01$)和0.5%reproxalap组($P=0.003$)的面积更低。曲线下面积的累积分布结果表明,两组reproxalap在几乎所有数值上均优于安慰剂组。对2种浓度的reproxalap进行关键次要终点反应分析,发现结果支持主要终点的临床相关性。达到眼瘙痒评分为0分(无痒)的时间,0.25%reproxalap组($P<0.01$)和0.5%reproxalap组($P=0.001$)均显著短于安慰剂组。对于0.25%reproxalap组,在过敏原激发后20 min(Cohen's d值=0.68)和激发后30 min(Cohen's d值=0.72),Cohen's d值

≥ 0.5 ;在激发后 40 min, 0.25%reproxalap 组的 Cohen's d 值=0.48, 非常接近临床相关性的阈值。

另一项关键的Ⅲ期临床试验(NCT04207736)评估了在环境暴露室中 reproxalap 治疗过敏性结膜炎的有效性^[18]。共纳入 95 例患者(2 年过敏性结膜炎史, 豚草皮肤点刺试验为阳性), 在自然豚草季节以外环境暴露室中接受研究。在每个治疗期间, 患者在进入环境暴露室前滴加 0.25%reproxalap 滴眼液或安慰剂, 并在进入环境暴露室后 90 min 再次滴加。患者在环境暴露室中停留 210 min, 在 260 min 内评估体征或症状。每隔 10 min, 记录工作人员评估的结膜发红程度(0~4 分)、自我评估的瘙痒(0~4 分)和流泪程度(0~3 分)。结果显示, 在所有时间点, 与安慰剂相比, 0.25%reproxalap 组的所有眼部症状均显著减少($P<0.01$)。首次给药后, 0.25%reproxalap 组的评分上升斜率小于安慰剂组。第 2 次给药后, 安慰剂组的评分普遍增加。但经 0.25%reproxalap 治疗的患者分数则未上升。分析表明, 与安慰剂组比较, 在 0.25%reproxalap 治疗的患者中, 瘙痒评分 ≥ 1 分($P<0.01$)和 ≥ 2 分($P<0.01$)以及结膜发红评分 ≥ 1 分($P=0.021$)和 ≥ 2 分($P=0.042$)患者更少。结果表明, 0.25%reproxalap 预防和治疗过敏性结膜炎显著改善相关症状。

5 安全性

Ⅱ期临床试验(NCT03709121)结果显示, 0.25%reproxalap 和 0.5%reproxalap 治疗过敏性结膜炎的安全性和耐受性均良好^[14]。0.25%reproxalap 组 47 例患者(70%)、0.5%reproxalap 组 54 例患者(78%)和安慰剂组 6 例患者(9%)中观察到与 reproxalap 有关的治疗过敏反应。治疗中最常见的是滴药时的短暂刺激, 未出现严重不良反应, 也没有因不良反应而退出试验的患者。

Ⅱ期临床试验(NCT03660878)的结果显示, 0.25%reproxalap 和 0.5%reproxalap 治疗过敏性结膜炎的耐受性均良好^[15]。0.25%reproxalap 组中 13 例患者(25%)出现与 reproxalap 有关的治疗突发不良反应, 0.5%reproxalap 组中 16 例患者(31%)出现

不良反应, 安慰剂组中 1 例患者(2%)出现不良反应, 未出现严重不良反应。

Ⅱ期临床试验(NCT03162783)结果显示, 在所有患者($n=47$)中, 42 例出现滴加药品时的眼部不适或疼痛^[16]。另外, 2 例患者(0.5%reproxalap 组和 0.5%reproxalap 脂质溶液组各 1 例)出现视力模糊, 1 例患者(0.5%reproxalap 脂质溶液组)出现眼睑边缘结痂, 未出现严重不良反应。

Ⅲ期临床试验(NCT03494504)试验结果表明, 0.25%reproxalap 和 0.5%reproxalap 组的安全性和耐受性均良好^[17]。共有 73 例患者(23.0%)发生治疗相关紧急不良反应, 其中 0.5%reproxalap 组 41 例(41.0%)、0.25%组 31 例(28.4%)及安慰剂组 1 例(0.9%)。不良反应均为眼部反应, 程度较轻, 均为一过性刺激反应, 可能与药物有关。未发生严重不良反应, 也没有患者因不良反应而退出临床试验。0.25%reproxalap 和 0.5%reproxalap 组中, 眼球发红的程度比安慰剂组低。

Ⅲ期临床试验(NCT04207736)中未出现明显的安全性或耐受性问题^[18]。

6 药物相互作用

目前尚未确定 reproxalap 与其他药物相互作用, 且尚未进行关于 reproxalap 与其他药物相互作用的临床试验。

综上所述, reproxalap 作为新型 RASP 抑制剂, 已被证明其治疗过敏性结膜炎和干眼症等眼部炎症患者的疗效及安全性, 可显著降低患者体内 RASP 水平, 不良反应少, 耐受性良好, 有望成为眼部炎症患者的一线治疗药物。

【参考文献】

- [1] Wang HY, Pizzichini MM, Becker AB, et al. Disparate geographic prevalences of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema among adolescents in five Canadian cities [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(5): 867-877.
- [2] Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, et al. A contemporary look at allergic conjunctivitis [J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2020, 16(1): 1-18.
- [3] Vazirani J, Shukla S, Chhawchharia R, et al. Allergic conjunctivitis in children: current understanding and future perspectives [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020, 20(5):

- 507-515.
- [4] Miyazaki D, Fukagawa K, Okamoto S, et al. Epidemiological aspects of allergic conjunctivitis [J]. *Allergol Int*, 2020, 69(4): 487-495.
- [5] Kuruwilla M, Kalangara J, Lee FEE. Neuropathic pain and itch mechanisms underlying allergic conjunctivitis[J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2019, 29(5): 349-356.
- [6] Miyazaki D, Fukushima A, Uchio E, et al. Executive Summary: Japanese Guidelines for Allergic Conjunctival Diseases 2021[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(4): 459-471.
- [7] Vally M, Irhuma M. Allergic conjunctivitis [J]. *S Afr Fam Pract*, 2017, 59(5): 5-10.
- [8] Labib BA, Chigbu DI. Therapeutic targets in allergic conjunctivitis[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(5): 547.
- [9] Jordan D, Mosley D, Ochoa C, et al. Alcohol and cigarette smoke decrease lung epithelial cell proliferation[EB/OL]. (2021-08-12) [2022-11-27]. <https://digitalcommons.unmc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1019&context=surp2021>.
- [10] Higdon A, Diers AR, Oh JY, et al. Cell signalling by reactive lipid species: new concepts and molecular mechanisms [J]. *Biochem J*, 2012, 442(3): 453-464.
- [11] Cullen VC, Mechanic J, Welihinda A, et al. The small molecule aldehyde trap NS2 exhibits potent anti-inflammatory activity in three murine models of inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 135(2): AB384.
- [12] Messmer EM. Pathophysiology of dry eye disease and novel therapeutic targets[J]. *Exp Eye Res*, 2022, 217: 108944.
- [13] Mandell KJ, Young SL, Brady TC. The aldehyde trap NS2 reduces ocular inflammation in an endotoxin-induced model in rats [J]. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 2015, 56(7): 3095-3095.
- [14] Clark D, Karpecki P, Salapatek AM, et al. Reproxalap improves signs and symptoms of allergic conjunctivitis in an allergen chamber: a real-world model of allergen exposure[J]. *Clin Ophthalmol*, 2022, 16: 15-23.
- [15] Cavanagh B, Gomes PJ, Starr CE, et al. Reproxalap activity and estimation of clinically relevant thresholds for ocular itching and redness in a randomized allergic conjunctivitis field trial[J]. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(4): 1449-1461.
- [16] Clark D, Sheppard J, Brady TC. A randomized double-masked phase 2a trial to evaluate activity and safety of topical ocular reproxalap, a novel RASP inhibitor, in dry eye disease [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021, 37(4): 193-199.
- [17] Clark D, Cavanagh B, Shields AL, et al. Clinically relevant activity of the novel rasp inhibitor reproxalap in allergic conjunctivitis: the phase 3 ALLEVIATE trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 230: 60-67.
- [18] Salapatek AM, Goyal Y, Bunde S, et al. A phase III double-masked, crossover, vehicle-controlled clinical trial conducted in an environmental exposure chamber (EEC) to study reproxalap, a novel, non-antihistaminic, non-steroidal, reactive aldehyde species inhibitor for the treatment for allergic conjunctivitis (AC)[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(2): AB216.

收稿日期:2022-11-28 本文编辑:任洁