

• 新药述评 •

乙肝治疗新药——替诺福韦艾拉酚胺半富马酸

张文娟^{1,3}, 张静洁^{2,3}, 郑志兵^{3*}

(1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016; 2. 广西医科大学, 广西 南宁 530021; 3. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所 北京 100850)

【摘要】替诺福韦艾拉酚胺 (tenofovir alafenamide, TAF, 商品名 Vemlidy) 是由美国吉利德科学公司 (Gilead Sciences) 研制的一种新型核苷类逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)。2016 年 10 月 11 日, 美国 FDA 批准其用于治疗成人未失代偿期慢性乙肝的治疗。TAF 是已上市药物富马酸替诺福韦二吡呋酯 (Tenofovir Disoproxil Fumarate, TDF, 商品名 Viread) 的升级版, 临床试验已证明其在 TDF 1/10 剂量时, 便具有相当的抗病毒疗效, 同时具有更好的安全性, 可改善肾功能和骨骼安全参数。TAF 是近 10 年内被批准用于治疗慢性乙肝的第 1 个药物, 市场对其预期很高。笔者就该药的基本信息、作用机制、药动学、药效学、临床实验及应用等研发动态进行了概述, 以期能为医院临床用药起到指导作用。

【关键词】替诺福韦艾拉酚胺; 乙肝; 核苷类逆转录酶抑制剂

【中图分类号】 R95

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)03-0010-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.03.003

New drug for the treatment of hepatitis B—TAF

ZHANG Wen-juan^{1,3}, ZHANG Jing-jie^{2,3}, ZHENG Zhi-bing^{3*}

(1. Shenyang Pharmaceutical University, Liaoning Shenyang 110016, China; 2. Guangxi Medical University, Guangxi 530021, China; 3. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Tenofovir Alafenamide is novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) developed by Gilead. On October 11 2016, FDA approved it for the treatment of chronic hepatitis B in adults. It is an upgraded version of the marketed drug Tenofovir Disoproxil Fumarate. In clinical trials, Vemlidy has been shown to have a very high antiviral effect at a dose of 1/10 TDF with better safety, which can improve renal function and skeletal safety parameters. In this paper, the basic information, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of TAF are summarized in order to provide reference for clinical treatment.

【Key words】 Tenofovir Alafenamide; Hepatitis B; NRTI

乙肝是由乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 引起的以肝脏病变为主, 并可引起多器官损坏, 危害人类健康甚至生命的流行性传染病。据世界卫生组织 (WHO) 统计^[1], 全球慢性感染乙型肝炎者约有 2.4 亿人 (乙肝表面抗原阳性持续至少 6 个月)。每年有超过 78 万人死于乙型肝炎并发症, 包括肝硬化和肝癌。我国约有 1 亿的人群为乙肝病毒携带者, 约占我国总人口数的 8%~10%, 慢性乙肝患者 (肝

脏已出现炎性病变) 约 2 000 万人^[2]。目前, 乙肝已成为我国社会负担最大的疾病之一。

当前, 用于治疗慢性乙肝的主流药物有两大类: 一是核苷类, 如拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦 (ETV)、替比夫定、替诺福韦 (TDF) 等, 服用方便 (每天 1 片)、安全, 但也存在不能治愈、易发生病毒耐药、停药后易复发、患者必须终生服药等缺点; 二是干扰素 (interferon, IFN) 类药物, 如普通

〔收稿日期〕2017-02-27

〔作者简介〕张文娟, 女, 博士研究生; 研究方向: 新药物设计与合成; Tel: (010) 66931642; E-mail: 18612027582@163.com

〔通讯作者〕* 郑志兵, 男, 研究员; 研究方向: 新药物设计与合成; Tel: (010) 66931642; E-mail: zzb captain@aliyun.com

IFN 和聚乙二醇 (PEG)-IFN, IFN 治疗的优点是固定疗程、不产生病毒耐药、血清转换率高且应答持久、具有调节免疫和抗病毒双重功效,缺点是需皮下注射、价格较高、副作用严重,需仔细监测用药情况。目前全球公认治疗乙肝的药物仍以 ETV 和 TDF 为主,所以乙肝治疗药物严重缺乏。

两个为期 48 周的大型 III 期临床试验 Study108 和 Study110 表明, TAF 用于治疗慢性 HBV 感染成人患者, 只需 TDF ($300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 1/10 的剂量 ($25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 便可获得相似的抗病毒效用。TAF 的靶向性、安全性、血浆稳定^[3]性都优于 TDF, 且进入 HBV 感染的细胞后仍能保持最大程度的完整性^[4]。2016 年 2 月欧洲药品管理局、2016 年 11 月美国 FDA 先后批准其用于慢性乙肝的治疗。TAF 是近 10 年内被批准用于治疗慢性乙肝的第 1 个药物, 市场对其预期很高。本文就该药的基本信息、作用机制、药动学、药效学、临床实验及应用等研发动态进行了概述, 以期能为医院临床用药起到指导作用。

1 基本信息^[5]

TAF 是一种替诺福韦的磷酰胺前体药物 (2'-脱氧腺苷酸类似物)。化学式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}_6\text{P} \cdot \frac{1}{2}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)$, 相对分子质量为 534.50, 化学名称为 {9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基]氨基]苯氧基氧磷基]甲氧基]丙基]腺嘌呤} 半反丁烯二酸盐。结构如图 1 所示, 以半富马酸盐的形式存在。

TAF 剂型为片剂, 规格为 25 mg (相当于 28 mg 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺)。推荐使用剂量: 25 mg 1 片, 与食物同时服用, 每天 1 次。有轻度、中度或重度肾功能损害的患者无需调整使用剂量, 不推荐处于终末期肾脏疾病的患者 (肌酐清除率低于 $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 的使用。

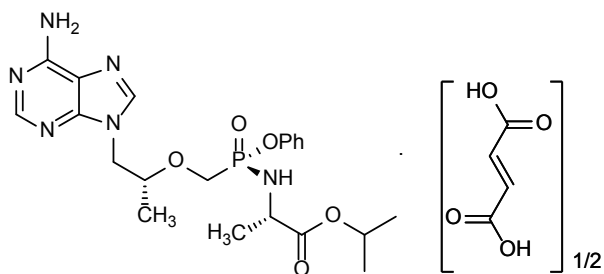


图 1 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺 (TAF)

2 作用机理

TAF 作为亲脂性化合物, 通过转运体有机阴离子转运多肽 1B1/3 (Organic Anion-transporting Polypeptide 1B1/3, OATP1B1/3) 以主动转运和被动扩散的方式进入到原代肝细胞内。羧酸酯酶 1 (carboxylesterase 1, CES1) 在原代肝细胞中将其水解转换为替诺福韦。替诺福韦随后被胞内的细胞激酶磷酸化, 转化为具有药理活性的替诺福韦二磷酸酯。替诺福韦二磷酸酯通过嵌入到 HBV 的 DNA 逆转录酶中来抑制 DNA 的复制, 从而导致 DNA 链终止。替诺福韦二磷酸酯还对哺乳动物的 DNA 聚合酶有较弱的抑制作用, 包括线粒体 DNA 聚合酶 γ 。

3 药代动力学

3.1 吸收

口服给药后, 0.48h 达到血药浓度的峰值 (t_{\max})。含有约为 800 Kcal 热量, 50% 脂肪的高脂饮食 (相对空腹) 对药物的影响: 末次体内药时曲线下面积 (AUC_{last}) 比值为 1.65。 AUC_{last} 是平均值, 概率为 90% 的置信区间。

3.2 分布

与人血浆蛋白的结合率为 80%。血 - 血浆浓度比值为 1.0。

3.3 代谢

体外研究显示, 不同的细胞中有不同的酶能够将 TAF 水解, 如在肝原细胞中被 CES1 水解为替诺福韦, 在外周血单核细胞和巨噬细胞中, 被组织蛋白酶 A 水解。CYP3A (细胞色素 P450 酶系) 对 TAF 的水解代谢作用最小。

3.4 排泄

80% 以上口服剂量的药物被代谢。半衰期约为 0.51h。<1% 的药物经尿液途径排泄, 31.7% 的药物经粪便途径排泄。

4 药物相互作用

4.1 其他药物对 TAF 的影响

TAF 是 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 的底物, 能激发或抑制 P-gp 和 BCRP 活性的药物均可影响替诺福韦艾拉酚胺的药效。

4.1.1 抗惊厥药物 当同时服用 TAF $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 与卡

马西平 $600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 由于受卡马西平的影响 TAF 的平均达峰浓度为正常值的 0.43, 平均 AUC 为正常值的 0.45, 要想达到单独使用 TAF 的疗效时, 剂量要增加至每天 2 片。故不推荐 TAF 与奥卡西平、苯妥英、苯巴比妥等同时服用。

4.1.2 抗分支杆菌药物 不推荐 TAF 与利福布丁、利福喷丁和利福平配伍使用。

4.1.3 草药产品 不建议 TAF 与圣约翰草 (贯叶连翘/St.John's Wort) 同时服用。

4.2 影响肾功能的药物

TAF 主要由肾脏的肾小球滤过和经肾小管主动分泌排泄。故当其与能够降低肾功能或竞争肾小管分泌的药物合用时, 如阿昔洛韦、更昔洛韦、伐昔洛韦西、多福韦、缬更昔洛韦、氨基糖苷类抗生素 (如庆大霉素)、高剂量或多个非甾体类抗炎药, 会引起药物浓度的增加, 导致不良反应发生的风险增高。

4.3 临床上与 TAF 无显著相互作用的药物

临床上炔雌醇、伊曲康唑、酮康唑、索非布韦、咪达唑仑、快诺酮、舍曲林等与 TAF 无显著相互作用。

5 临床研究

5.1 III 期临床研究

吉利德公司将慢性乙肝病毒感染和代偿性肝病患者分为 Study108 ($n=425$) 和 Study110 ($n=873$) 两组, 采取随机、双盲、对照的研究方法, 进行 48 周实验, 对不同疗效终点的数据进行分析, 发现 TAF 具有显著的安全性和有效性。试验过程中受试者除了接受 TAF 治疗外, 不允许接受其他药物的治疗。

5.1.1 以患者血浆 HBV DNA 水平 $< 29 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为试验疗效终点 ① Study108 中, 425 例接受过治疗和未接受过治疗的乙肝 e 抗原 (HBeAg) 阴性代偿性肝病患者, 以 2:1 的比例随机接受 TAF $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ($n=285$) 或 TDF $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ($n=140$) 的治疗。第 48 周的数据显示, TAF 治疗组实现 HBV DNA 水平 $< 29 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者比例为 94.0% ($n=268/285$), TDF 治疗组的比例为 92.9% ($n=130/140$), 达到了非劣效性主要终点 (95% CI: -3.6%~7.2%, $P=0.47$)。② Study 110 中, 873 例经接受过治疗和未接受过治疗的阳性患者, 以 2:1 的比例随机接受 TAF $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ($n=581$) 或 TDF $300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$

($n=292$) 的治疗。第 48 周的数据显示, TAF 治疗组 HBV DNA 水平 $< 29 \text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者比例为 63.9% ($n=371/581$), TDF 治疗的比例为 66.8% ($n=195/292$), 达到了非劣效性主要终点 (95% CI: -9.8%~2.6%, $P=0.25$)。

5.1.2 其他试验疗效终点 ①以 ALT (谷丙转氨酶) 恢复情况为试验疗效终点的数据显示, 服用 TAF 组的 ALT 正常化比例为 83% ($n=285$), 服用 TDF 组的 ALT 正常化比例为 75% ($n=140$)。②以 HBsAg 消失或血清转换和 HBeAg 消失或血清转换比例为试验疗效终点的数据表明, Study 110 (乙肝 e 抗原阳性组) 服用 TAF 组的 HBeAg 丢失、血清转换的比例分别为 14%、10%, 服用 TAF 组的 HBsAg 丢失、血清转换的比例分别为 1%、1%; 服用 TDF 组的 HBeAg 丢失、血清转换的比例分别为 12%、8%, 服用 TDF 组的 HBsAg 丢失比例 $< 1\%$ 、血清转换的比例为 0。

6 不良反应

主要包括头痛、上呼吸道感染、咽炎、咳嗽等。临床研究试验数据显示 TAF 发生头痛、腹痛、疲乏、咳嗽、恶心、背痛的比例分别为 9%、7%、6%、6%、5%、5%。在 Study108 和 Study110 中, 有 7 例接受 TAF 治疗的受试者有淀粉酶水平升高的症状, 并伴随恶心、下背痛、腹部压痛, 胆道胰腺炎和胰腺炎等症状。这 7 例中有 2 例由于淀粉酶或脂肪酶的升高而停止服用 TAF, 有 1 例由于再次服用 TAF 而导致不良反应的复发。

7 警告和注意事项

7.1 乳酸酸中毒、脂肪变性的严重肝肿大

曾报道过核苷类药物与其他抗病毒药物联用时出现过乳酸酸中毒和脂肪变性的肝肿大病例, 其中有致死的病例。这些病例多见妇女中。据分析, 肥胖和核苷类药物的使用可能是导致其发生的风险因子。故当有肝病风险因子的患者使用核苷类似物的时候应该特别谨慎。但是也有报道称在没有已知肝病风险因子的患者身上, 也有上述病例的发生。

7.2 治疗终止后可能导致乙型肝炎病情加重

停止对乙型肝炎治疗后, 可能导致乙型肝炎加重。所以要对终止服用 TAF 的患者进行数月的临床和实验室两方面的严密监察, 如有必要, 恢复抗

乙肝的治疗。

7.3 HIV/HBV 共感染者有 HIV 耐药性发生的风险

由于对 HIV-1 有耐药性的风险,故不推荐 HIV 阳性患者单独使用 TAF 进行治疗。目前,尚未确定同时感染 HIV 和 HBV 的患者使用 TAF 时的安全性和有效性。因而在对感染 HBV 患者使用 TAF 治疗前,要进行 HIV 抗体检测,如果检测结果为阳性,建议对 HIV/HBV 共感染者提供一个适当的抗逆转录病毒组合方案。

7.4 新发作或恶化的肾受损

TAF 有引发或加剧与肾相关的不良反应的发生风险。建议在临床上对服用 TAF 前和服用 TAF 期间的患者进行血清肌酐、血清磷的评估,并同时患者的肌酐清除率、尿糖和尿蛋白进行评估。从而降低患者发生肾功能损害和出现范可尼综合征(fanconi syndrome)的几率。

8 特殊人群适用

8.1 妊娠妇女

目前还没有相关数据显示服用 TAF 对孕妇的胎儿有发育不良的风险。在动物研究中,即使给大鼠和兔服用的剂量高于人的推荐计量的 51 倍时,也未观察到对胚胎胎儿的不良作用。但仍呼吁对使用 TAF 的妊娠妇女进行登记来监测怀孕期间妇女的妊娠状况。

8.2 哺乳妇女

鼠和恒河猴口服 TDF 后,在其母乳中发现替诺福韦,但目前还不知道 TAF 及其代谢产物是否存在于人类母乳中,是否会影响人类母乳的生产,是否会影响母乳喂养的婴儿。

8.3 儿童和老年人

在≤18 岁的儿童中,TAF 的安全性和有效性尚未确定。临床试验也没有对足够数量的≥65 岁受试者进行试验,以确定他们对 TAF 的反应是否与年轻人存在差异。

8.4 肾受损和肝受损患者

对于轻度、中度或严重肾损伤患者不需要调整 TAF 的使用剂量,但不建议终末肾脏疾病(估计肌酐清除率≤15 mL·min⁻¹)患者肝使用。轻度肝损伤患者不需要调整 TAF 使用剂量。对肝硬化失代偿期患者使用 TAF 时的安全性和有效性尚未确定,故不建议有失代偿(Child-Pugh B 或 C)肝受损患者使用 TAF。

9 国内外研究现状

虽然 TAF 已获得了美国 FDA 的批准,但吉利德公司尚未在中国提交新药注册申请,该药进入中国还需时日。同时,该药在我国已有相关知识产权保护,如化合物专利^[6]于 2021 年 7 月到期,制剂专利^[7]于 2032 年 8 月到期。意味着仿制药品要到 2021 年后才能上市。在第 20 届国际艾滋病大会上,吉利德公司公布了其与药物专利池(MPP)的协议,同意 MPP 授权中国和印度的仿制药公司生产该药物和允许其销往 112 个指定的发展中国家。

10 结语

到目前为止,针对乙型肝炎已有很多种小分子药物进入临床使用,但都未达到理想的效果。TAF 作为核苷类药物与其他药物相比,使用剂量低,抗病毒疗效高,安全性好,有改善肾功能和骨骼安全参数等优点。这为成人慢性乙肝且未失代偿期肝病患者的乙肝治疗带来了新的希望。另一方面,仍需要关注乳酸酸中毒、脂肪变性的严重肝肿大、停药后病情复发或加重等问题,同时还需对其他潜在风险因子做进一步的研究,并根据患者的具体情况来设计相应的治疗方案,从而达到更好的治疗效果。

【参考文献】

- [1] World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection[EB/OL]. (2015-3-15)[2015-09-22]. <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/>.
- [2] 吕睿,王志毅.慢性乙型病毒性肝炎抗病毒治疗进展[J].现代医药卫生,2013,29(2):220-224.
- [3] Kosh Agarwal, Scott K. Fung, Tuan T. Nguyen et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection[J]. Journal of Hepatology, 2015, 62(3): 533-540.
- [4] Tawada A, Kanda T, Yokosuka O. Current and future directions for treating hepatitis B virus infection[J]. World J Hepatol, 2015, 7(11): 1541-1552.
- [5] FDA Vemlidy 说明书[OL]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208464s0001bl.pdf.
- [6] Becker Mark W, Chapman Harlan H, Cihlar Tomas 等.核苷酸磷酯类似物前药及其筛选和制备方法:中国,1443189[P],2003-09-17. http://www.drugfuture.com/cnpat/cn_patent.asp.
- [7] Becker Mark W, Chapman Harlan H, Cihlar Tomas 等.替诺福韦艾拉芬胺半(Tenofovir Alafenamide)反丁烯二酸盐:中国,103732594 [P].2012-08-15. http://www.drugfuture.com/cnpat/cn_patent.asp.