

治疗流感新药 baloxavir marboxil 的药理作用及临床评价

郑丽¹, 张亚同^{2*}, 车宁², 朱翊², 李铮², 李鸿升²

(1. 中国航天科工集团七三一医院 药剂科, 北京 100074; 2. 北京医院 药学部 国家老年医学中心, 北京 100730)

【摘要】 流行性感冒发病率高, 传染性强, 且流感并发症的发病率和死亡率最高。2018 年 10 月, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 加速批准新型的帽依赖性核酸内切酶抑制剂 baloxavir marboxil 上市, 用于治疗 12 岁及以上有流感症状且不超过 48 h 的急性单纯型流感患者。临床研究显示, baloxavir marboxil 对流感有较好的客观缓解率。本文对其药理作用、临床评价、安全性及用法用量等进行简要概述。

【关键词】 baloxavir marboxil; 流行性感冒; 帽依赖性核酸内切酶抑制剂; 药理作用; 临床评价; 安全性

【中图分类号】 R978.7; R511.7

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)07-0089-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.022

Pharmacological and clinical evaluation of baloxavir marboxil: a new drug for influenza

ZHENG Li¹, ZHANG Ya-tong^{2*}, CHE Ning², ZHU Yi², LI Zheng², LI Hong-sheng²

(1. Department of Pharmacy, 731 Hospital of China Aerospace Science and Industry Corporation, Beijing 100074, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Influenza has a high incidence and high infectivity, and the incidence and mortality of influenza complications are the highest. In October 2018, the FDA accelerated the approval of a new cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil in the treatment of acute simple influenza patients aged 12 years and over, who have flu symptoms and do not exceed 48 hours. Clinical studies have shown that baloxavir marboxil has a better objective remission rate for the flu. This article reviews its pharmacological effects, clinical evaluation, safety and dosage.

【Key words】 baloxavir marboxil; influenza; cap-dependent endonuclease inhibitor; pharmacological effects; clinical evaluation; safety

流行性感冒 (简称流感) 是由流感病毒引起的急性呼吸道传染疾病, 基于流感病毒的多变性及不可预知性, 常会引起全球范围的流感大流行^[1]。流感给小儿、老年人、患心肺疾病及其他慢性疾病者或机体免疫功能低下者带来的损伤较普通成年人更为严重, 每年约有 8% 的成年人及 25% 的儿童罹患流感, 其中有 300 万~500 万重症患者, 造成约 40 万人死亡^[2]。早期预防和有效的抗流感病毒药物治疗能有效缓解流感症状、缩短病毒清除时间和病程、减少流感导致的并发症^[3,4]。随着对目前抗流感病毒药物 (如 M2 抑制剂和神经氨酸酶抑制剂) 耐药性的日益增加, 目前很多具有不同作用机制的新型抗病毒药物正在

进行临床试验^[5]。

2018 年 10 月 24 日, 美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 优先批准日本盐野义制药株式会社研发的一种新型的帽依赖性核酸内切酶抑制剂 baloxavir marboxil (商品名: XofluzaTM) 上市, 用于治疗 12 岁及以上有流感症状且不超过 48 h 的急性单纯型流感患者。该药活性成分分子式为 C₂₇H₂₃F₂N₃O₇S, 相对分子质量为 571.55, 化学结构见图 1^[6]。本文就其药理作用、药动学、临床评价、药物相互作用、安全性及用法用量等进行简要概述, 旨在为临床应用提供参考。

【收稿日期】 2019-03-22

【作者简介】 郑丽, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 18210905699; E-mail: zhenglis1270755@163.com

【通信作者】 *张亚同, 男, 硕士, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133637; E-mail: zyt2002888@foxmail.com

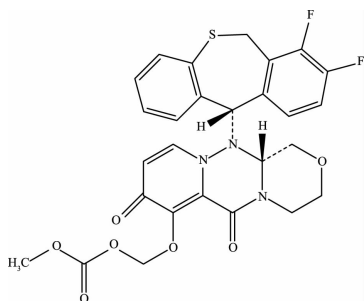


图 1 baloxavir marboxil 的化学结构式

1 药理作用

帽依赖性核酸内切酶是流感病毒增殖所必需的条件，且其具有宿主所不具有的病毒特异性酶活性，因此适合作为抗流感病毒药物的靶目标。帽依赖性核酸内切酶的活性是以宿主 mRNA 前体为底物、生成包含帽结构的 913 个碱基片段。该片段发挥病毒 RNA 聚合酶引物的功能，用于编码病毒蛋白的 mRNA 的合成，因此可以认为帽依赖性核酸内切酶抑制剂是通过抑制病毒 mRNA 的合成来抑制病毒蛋白的合成，进而抑制病毒增殖。

Baloxavir marboxil 是一种前药，水解转化为 baloxavir 来发挥抗流感病毒的作用。Baloxavir 通过抑制帽依赖性核酸内切酶的活性，进而抑制病毒 mRNA 的合成，最终有效阻止病毒的增殖^[7]。抗病毒活性及细胞活性实验结果显示，baloxavir marboxil 对甲型和乙型流感的实验室病毒株和临床分离株（包括 NA/H274Y 突变株）均有效。因抗流感病毒药物之间的靶向病毒蛋白不同，所以 baloxavir marboxil 和神经氨酸酶抑制剂之间及 baloxavir marboxil 和 M2 抑制剂之间的交叉耐药性是不可预期的^[6]。

2 药代动力学

Baloxavir marboxil 在 6 ~ 80 mg 剂量范围内，达峰浓度 (C_{max}) 与 AUC 随剂量成比例增加，且无时间依赖性，体内无蓄积。本品的蛋白结合率为 93% ~ 94%，血细胞/全血分布比例为 0.48 ~ 0.54，平均表观分布容积范围为 494 ~ 655 L^[8]，通常给药后 3.5 h 血药浓度达峰，消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 49 ~ 91 h，平均清除率为 10.3 L · h⁻¹。本品主要经 UGT1A3 代谢，属于 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的底物。此外，本品不抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、

UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 或 UGT2B15，不诱导 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4。本品主要经胆汁排泄，且主要经粪便排出 (>80%)，15% 经尿液排出^[6]。

年龄 (≥12 岁)、性别、轻中度肝功能不全和轻中度肾功能不全对本品的药代动力学参数无临床影响。而重度肝功能不全 ($TB \geq 1.5 \times ULN$)、严重肾功能不全 ($CL_{cr} = 15 \sim 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 对药代动力学参数是否影响尚不明确。但是种族和体重对本品有显著影响。同等剂量下，与亚洲人相比，非亚洲人的血药浓度降低 35%；随着体重增加，本品的血药浓度也显著降低^[6]。

3 临床评价

一项随机对照、双盲 II 期临床研究，纳入 400 例发烧且伴有至少 1 种全身流感症状（头痛、发热、发冷、肌肉或关节酸痛、疲劳等）和 1 种呼吸道症状（咳嗽、鼻塞、喉咙痛）的患者，其中男性 248 例。患者年龄在 20 ~ 64 岁，平均年龄 38 岁，且均为亚洲人，63% 患者感染甲型流感中的 H1N1 亚型，25% 患者感染乙型流感，12% 患者感染甲型流感中的 H3N2 亚型。试验组 300 例患者在症状出现后的 48 h 内按 1 : 1 : 1 随机分配分别单次口服本品 10、20、40 mg 治疗，症状明显缓解，中位时间分别为 54.2、51.0 和 49.5 h。相较于安慰剂组（中位时间 77.0 h），本品可以更快速明显地改善患者症状^[9]。

另一项随机对照、双盲的 III 期三臂临床 CAPSTONE-1 试验 (NCT02954354) 研究^[9]，纳入 1436 例发烧且伴有至少 1 种全身流感症状（头痛、发热、发冷、肌肉或关节酸痛、疲劳等）和 1 种呼吸道症状（咳嗽、鼻塞、喉咙痛）的患者，其中 54% 的患者为男性。年龄 12 ~ 64 岁，平均年龄 34 岁，体重至少 40 kg，亚洲患者占 78%，白种人患者占 17%，其余为黑种人或非裔美国人。约 90% 患者感染甲型流感中的 H3N2 亚型，约 9% 患者感染乙型流感，约 2% 患者感染甲型流感中的 H1N1 亚型。试验组中体重 40 ~ 80 kg 的患者 1 次服用本品 40 mg，超过 80 kg 的患者 1 次服用本品 80 mg。对于 20 ~ 64 岁患者，试验组患者第 1 天按照体重给予相应剂量的 baloxavir marboxil，剩余 4 d 服用安慰剂；安慰剂组患者每天服用相同剂量安慰剂，共使用

5 d; 奥司他韦组患者服用奥司他韦 75 mg 每日 2 次, 共使用 5 d。对于 12 ~ 20 岁患者只分为试验组和安慰剂组, 且分别服用单次剂量的 baloxavir marboxil 和安慰剂。结果显示, 接受 baloxavir marboxil 的患者与接受奥司他韦的患者之间流感症状缓解时间基本无差异, 中位时间为 53.5 h *vs.* 53.8 h, 但 baloxavir marboxil 组感染性病毒的检出中位时间 (24 h) 明显短于奥司他韦组 (72 h) 和安慰剂组 (96 h)。接受 baloxavir marboxil 治疗的患者发烧好转的中位时间 (24.5 h) 明显短于安慰剂组 (42 h) ($P < 0.001$), 完全康复的中位时间 (129.2 h) 也明显短于安慰剂组 (168.8 h) ($P = 0.06$)。平均结果为服用本品流感症状缓解中位时间为 53.7 h, 服用安慰剂流感症状缓解中位时间为 80.2 h^[9]。

4 安全性

日本一项单中心随机对照、双盲的 I 期临床试验研究^[10], 纳入 55 例健康的志愿者, 年龄在 20 ~ 59 岁, 体质 50 ~ 80 kg, 体质指数 18.5 ~ 25.0 之间, 分成 2 个试验进行研究。试验 1 纳入 40 例志愿者, 试验组共分为 5 组 (单组 $n = 6$), 分别单次服用本品 6、20、40、60、80 mg, 仅在服用本品 6 mg 组出现与治疗相关不良事件 (treatment emergent adverse event, TEAE) 且均与药物相关。试验 2 是将 15 例受试者在禁食 (≥ 10 h)、餐后 (进食后 30 min)、餐前 (禁食超过 10 h 且在开始用餐前 1 h) 3 种不同的时期分别单次服用本品 20 mg, 且每种时期之间时间相隔至少 21 d。禁食状态下 TEAE 发生率最高, 主要表现为丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高、头痛、白细胞减少、嗜酸性粒细胞减少, 其中有 3 名志愿者因 TEAE 未再参加其他 2 个时期的研究。对比分析表明, 在餐前状态时不良反应发生率最低, 仅有 1 例患者出现白细胞减少。

CAPSTONE-1 试验结果显示, 对于患有 A 型或 B 型流感的 12 岁以上的青少年和成人, 本品的耐受性良好^[9]。该试验中使用本品的受试者中不良反应发生率为 20.7%, III 或 IV 级不良反应占 1.0%, 其中被认为与试验方案有关的不良反应有 27 例; 安慰剂组不良反应发生率为 24.6%, III 或 IV 级不良反应占 1.3%, 其中被认为与试验方案有关的不良反应有 12 例; 奥司他韦组不良反应发生率为 24.8%,

III 或 IV 级不良反应占 0.2%, 其中被认为与试验方案有关的不良反应有 43 例。因此本品的不良反应发生率显著低于奥司他韦 ($P = 0.0088$)。

来自临床 610 例受试者使用本品安全性研究数据显示, 根据体重给予相应的推荐剂量, 结果显示: 不良反应发生情况为腹泻 (3%)、支气管炎 (2.6%)、头痛头晕、恶心、鼻咽炎等^[9]。

5 药物相互作用

本品为葡萄糖醛酸转移酶 UGT1A3、P-gp、细胞色素酶 CYP3A4 底物, 但当联合应用伊曲康唑 (强 CYP3A4 和 P-gp 抑制剂)、丙磺舒 (UGT 抑制剂) 或奥司他韦时, 本品及其活性代谢产物的生物利用度均未有明显的临床变化。联合应用咪达唑仑 (CYP3A4 底物)、地高辛 (P-gp 底物) 或瑞舒伐他汀乳腺癌耐药蛋白 [(breast cancer resistance protein, BCRP) 底物] 时, 本品及其活性代谢产物的生物利用度也没有明显的临床变化。在猴子试验中发现, 本品与含有多价阳离子的缓泻剂、抗酸剂或口服补充剂等共同使用时, 血药浓度显著降低, 因本品与食物或者药物中的多价阳离子 (钙、镁、铝等) 结合时会形成螯合物, 但尚未有关于人类在这一方面的相关研究^[6]。

6 用法用量

本品推荐用于治疗出现流感症状 48 h 内的 12 岁及以上的青少年和成年人, 一般对于体重 40 ~ 80 kg 患者 1 次 40 mg \cdot d⁻¹, 体重超过 80 kg 的患者 1 次 80 mg \cdot d⁻¹。本品口服给药, 食物对其吸收影响不大^[6]。

7 妊娠和哺乳期用药

在动物胚胎-胎儿发育研究中^[6], 妊娠期大鼠口服本品每日 20、200 或 1000 mg \cdot kg⁻¹, 均观察到不利的胚胎-胎儿效应。妊娠期家兔每日口服本品 100 mg \cdot kg⁻¹ 或 1000 mg \cdot kg⁻¹, 每日 1000 mg \cdot kg⁻¹ 可导致母体 19 次怀孕中 2 次流产, 差异无显著统计学意义。因孕妇患流感严重时对母体和胎儿都存在风险, 所以对本品的使用应综合考虑妊娠期妇女的获益和风险^[6]。

本品可分泌到大鼠乳汁中, 且乳汁中药物的浓度约为血浆中药物浓度的 5 倍, 但是在给哺乳期大

鼠每日服用本品 $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时, 哺乳的幼崽中没有观察到本品对其生长和发育的不利影响, 因此对于本品的使用应综合考虑母体对本品的临床需求程度以及母乳喂养婴幼儿后潜在的不良反应^[6]。

8 小结

Baloxavir marboxil 作为新型的帽依赖性核酸内切酶抑制剂, 根据体重单次口服 40 或 80 mg 推荐剂量时, 对流感在临床上显示了良好的客观缓解率, 服用方便、省时且临床获益明显。常见不良反应为腹泻、支气管炎、头痛头晕、恶心、鼻咽炎等。作为新型抗流感病毒药物, 其上市后的疗效和安全性有待进一步评价。

【参考文献】

- [1] Dawood F S, Seema J, Lyn F, et al. Emergence of a novel swine origin influenza A (H1N1) virus in humans [J]. N Engl J Med, 2009, 360(1): 2605-2615.
- [2] WHO. Influenza (Seasonal) [EB/OL]. (2018-11-06) [2019-03-19]. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).
- [3] Harper S A, Bradley J S, Englund J A, et al. Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2009, 48(8): 1003-1032.
- [4] Fiore A E, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treat-

ment and chemoprophylaxis of influenza-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. MMWR Recomm Rep, 2011, 60(1): 1-24.

- [5] Koszalka P, Tilmanis D, Hurt A C. Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial [J]. Influenza Other Respir Viruses, 2017, 11(3): 240-246.
- [6] FDA. Baloxavir marboxil [EB/OL]. (2018-10-24) [2018-11-06]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210854s000lbl.pdf.
- [7] Watanabe A, Hirotsu N, Ishida T, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of S-033188, an influenza cap-dependent endonuclease inhibitor, from a phase 2, randomized, double-blind, placebo controlled study in otherwise healthy adults with seasonal influenza [abstract no. OS0752 and oral presentation]: 27th European congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID) [C]. Vienna: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2017.
- [8] Kawasaki A, Sato C, Ishibashi T. A phase 1 study of safety, tolerability and pharmacokinetics of oral single-dose S-033188, a novel anti-influenza agent, in healthy adult male subjects [J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(Suppl): S599.
- [9] Hayden F G, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents [J]. N Engl J Med, 2018, 379(10): 913-923.
- [10] Koshimichi H, Ishibashi T, Kawaguchi N, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the novel anti-influenza agent baloxavir marboxil in healthy adults: phase I study findings [J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(12): 1189-1196.

(本文编辑: 郭美晨)

(上接第 84 页)

- [6] 陆红柳, 张楠, 李桃园, 等. 慢病患者安全用药行为的评估和干预研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1058-1062.
- [7] 张宇. 华法林联用红花水煎剂致泌尿系出血例分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 466.
- [8] 王晓蕊, 毛静远. 中药影响华法林抗凝作用的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(20): 2379-2384.
- [9] Zhou X, Chan K, Yeung J H. Herb-drug interactions with Danshen (Salvia miltiorrhiza): a review on the role of cytochrome P450 enzymes [J]. Drug Metabol Drug Interact, 2012, 27(1): 9-18.
- [10] 陈建丽, 史长城. 中药有效成分与华法林的相互作用 [J]. 中国乡村医药, 2015, 22(3): 81-84.
- [11] Hao M, Zhao Y, Chen P, et al. Structure-activity relationship and substrate-dependent phenomena in effects of ginsenosides on activities of drug-metabolizing P450 enzymes [J]. PLoS One, 2008,

3(7): 2697-2707.

- [12] Dong H, Ma J, Li T, et al. Global deregulation of ginseng products may be a safety hazard to warfarin takers: solid evidence of ginseng-warfarin interaction [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5813-5824.
- [13] 丁征, 代琦, 刘朝晖, 等. 参松养心胶囊致 INR 值降低 2 例及文献回顾 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(11): 1729-1731.
- [14] 都丽萍, 刘水, 李政垚. 1 例华法林抗凝患者异常升高病例分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(2): 75-78.
- [15] Julie A J, Kelly E C, Li G, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update [J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 397-404.

(本文编辑: 盛伟)