

新型抗巨细胞病毒药物——马立巴韦

王少华,王凌霄

国家知识产权局专利局 化学发明审查部,北京 100088

【摘要】 马立巴韦是一种新型抗巨细胞病毒(CMV)药物,通过抑制pUL97蛋白激酶,阻断病毒的复制。该药物在全球多个国家和地区进行了Ⅲ期临床试验,并于2021年2月宣布Ⅲ期临床试验成功。马立巴韦有望成为治疗CMV感染的新选择,并将对移植后难治性CMV感染的治疗方法重新定义。本文将对马立巴韦的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床研究及耐药性机制等作一概述。

【关键词】 马立巴韦;pUL97蛋白激酶抑制剂;巨细胞病毒

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2021)07-0007-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.002

A novel anti-cytomegalovirus drug—Maribavir

WANG Shao-hua, WANG Ling-xiao

Chemistry Examination Department, Patent Office' China National Intellectual Property Administration, Beijing 100088, China

人巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)是一种双链线状DNA病毒,属于人类疱疹病毒。人类CMV感染极为普遍,通常为隐性感染,但是在人体免疫低下时(例如免疫缺陷、器官移植、肿瘤患者、妊娠及新生儿),CMV由潜伏状态转化成原发性或继发性感染,引发严重的临床症状甚至死亡^[1]。DNA聚合酶抑制剂更昔洛韦(Ganciclovir)是治疗CMV感染最常用的一线药物,但其毒副作用较大,且近年来耐药CMV感染增多,为临床治疗带来困难。因此,寻找新作用机制的治疗CMV感染的药物是本领域研究热点。

马立巴韦(Maribavir)是一种新的苯并咪唑核糖苷类药物,属于pUL97蛋白激酶抑制剂,对CMV具有独特的作用机制。马立巴韦的口服吸收率高而不良反应较少,具有较好的临床安全性。马立巴韦最初由密歇根大学开发,而后授权给葛兰素史克制药。目前马立巴韦分别由葛兰素史克制药、Shire Pharmaceuticals和武田制药在全球多个国家和地区进行Ⅲ期临床试验。武田制药于2021年2月12日宣布其临床Ⅲ期试验成功。此前,马立巴韦被美国食品药品监督管理局

和欧盟委员会授予用于治疗高危患者群体严重巨细胞病毒血症以及治疗免疫受损患者CMV感染疾病的孤儿药资格^[2],马立巴韦在美国还被授予了治疗移植受者CMV感染的突破性药物资格。在中国,马立巴韦于2020年4月获得临床试验许可,并被纳入突破性治疗品种,适应证为治疗CMV感染或疾病。本文将对马立巴韦的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床研究及耐药性机制等情况作一概述。

1 基本信息

马立巴韦的分子式为 $C_{15}H_{19}Cl_2N_3O_4$,相对分子质量为376.24,化学名为5,6-二氯-2-(异丙基氨基)-1-β-L-呋喃核糖基-1H-苯并咪唑[5,6-dichloro-N-(1-methylethyl)-1-β-L-ribofuranosyl-1H-benzimidazol-2-amine],其化学结构式如图1所示。

2 作用机制

UL97是CMV最主要的耐药相关基因,其编码的

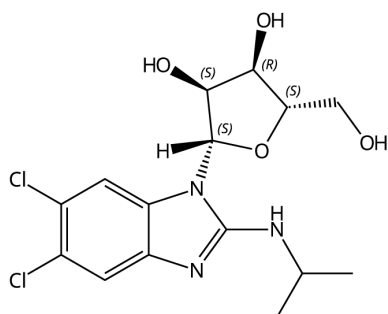


图1 马立巴韦的化学结构式

蛋白pUL97是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,pUL97涉及病毒复制周期中多个步骤的蛋白磷酸化。感染发生后,CMV会将包括pUL97在内的被膜蛋白释放到宿主细胞中,以指导病毒蛋白和细胞蛋白的磷酸化以及再分布,促进成熟病毒粒子的产生。在CMV感染的早期,pUL97蛋白先在受感染细胞的细胞核中表达,随后在细胞质中表达。pUL97在病毒DNA合成的细胞周期调节中发挥关键作用^[3]。

马立巴韦是pUL97蛋白激酶抑制剂。酶动力学实验证实,马立巴韦是腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)的竞争性抑制剂,与ATP在pUL97的催化区域竞争性结合pUL97^[2]。马立巴韦对病毒的抑制活性不需要通过细胞内的磷酸化激活。当pUL97蛋白激酶活性被马立巴韦抑制后,其蛋白在核内的扩张和再分布延迟,进而抑制细胞核的重组和细胞质中复合物的组装^[2]。

马立巴韦对CMV的效力约为更昔洛韦的10倍,半数有效浓度(EC_{50})大约为0.3 $\mu\text{mol/L}$ 。马立巴韦也对更昔洛韦耐药的CMV有效^[3]。在体外药物培养基中培养的CMV或从临床样本中回收的CMV中发现,更昔洛韦的耐药基因突变对应的底物结合区域在密码子460、592和594~607之间。利用类似方法在体外产生的马立巴韦耐药性突变对应于ATP结合区域,位于密码子353、397、409和411。由此可见,马立巴韦与更昔洛韦对pUL97的作用机制不同,具有新的作用模式。如果马立巴韦和更昔洛韦合用,由于pUL97主要负责更昔洛韦的单磷酸化,而马立巴韦抑制pUL97的活性,从而干扰更昔洛韦的磷酸化,因此两者对CMV感染呈拮抗作用。而马立巴韦与膦甲酸(Foscarnet)、西多福韦(Cidofovir)或乐特莫韦(Leter-

movir)的组合对野生型和耐药CMV表现出协同作用。与更昔洛韦相反,马立巴韦对骨髓无毒性,可以在移植前进行药物预防^[2]。

3 药物代谢动力学

临床前药物代谢动力学研究表明,马立巴韦具有良好的口服生物利用度。马立巴韦在大鼠中的口服利用度大于90%,在猴中口服利用度大约为50%。马立巴韦主要通过大鼠和猴的胆汁排泄而清除,其次通过肾脏和代谢清除。马立巴韦在体外与血浆蛋白高度结合,主要与白蛋白结合,其蛋白结合率:人98%、猴84%、大鼠88%及小鼠85%^[3]。

2个I期临床试验在健康人和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者中进行,评估了单次口服剂量递增(从50 mg到1600 mg)的马立巴韦药物代谢动力学。给药后,至少30%~40%口服剂量的马立巴韦在体内被迅速吸收,1~3 h达到最大血药浓度(C_{max})。马立巴韦在血浆中被迅速清除,血浆半衰期($t_{1/2}$)是3~5 h。马立巴韦是一种易被代谢的药物,少于2%的药物从尿中排出。每日2次口服400 mg马立巴韦后,血浆中的稳态非结合药物浓度保持在体外 EC_{50} 以上。单次口服400 mg马立巴韦后,肾功能正常的受试者与轻度、中度或重度肾损害的受试者之间,基于总血浆浓度和未结合血浆浓度的药物代谢动力学差异无统计学意义。多剂量口服对健康成人血清CYP1A2、CYP2C9、CYP3A、N-乙酰转移酶2和黄嘌呤氧化酶活性无影响^[3]。

4 临床研究

在健康志愿者和HIV感染者中进行单剂量马立巴韦(50~1600 mg) I期临床试验发现,除了苦味、金属味、化学味或味觉改变等味觉障碍之外,80%的受试者没有明显的不良影响^[4]。另一项马立巴韦I期临床试验中,HIV感染者多剂量(100、200及400 mg每日3次,或600、900和1200 mg每日2次)口服28 d,证实具有良好口服生物利用度和一般耐受性^[3]。

2项II期临床试验评估了马立巴韦在更高剂量下(400、800和1200 mg,每日2次)的有效性。第1阶段II期试验对造血干细胞移植(hematopoietic stem

cell transplant, HSCT)和固体器官移植(solid organ transplant, SOT)受试者进行长达12周的预防性给药。马立巴韦在6周内清除CMV的总有效率为77%, 400、800和1200 mg剂量组有效率分别为78%、83%和72%。第2阶段Ⅱ期试验评估了马立巴韦递增剂量(400、800和1200 mg, 每日2次)治疗移植受者难治性或耐药CMV长达24周的有效性。67%的患者在治疗6周内血浆中未检测到病毒,不同的马立巴韦剂量组中观察到了类似的治疗效果(总有效率为77%, 400、800或1200 mg剂量组有效率分别为70%、63%和67%)^[3]。

马立巴韦Ⅲ期临床试验是一项多中心、随机、开放标签及活性控制的试验。该试验在难治性、有或无耐药性(with or without resistance, R/R)的CMV感染/疾病移植受者中开展。马立巴韦与常规抗病毒药物(以下1种或多种药物的组合:更昔洛韦、缙更昔洛韦、膦甲酸及西多福韦)的有效性进行了对比。患者接受2周的筛选期,然后随机分组服用马立巴韦($n=235$, 400 mg)或进行常规治疗($n=117$)。该研究的主要终点是治疗第8周(治疗期结束)时巨细胞病毒血症被清除(连续2次检测CMV DNA <137 U/mL, 大于5 d)的患者比例,关键次要终点是巨细胞病毒血症被清除和症状控制维持至第16周的患者比例。结果显示,主要终点方面:在研究第8周,马立巴韦治疗组(55.7%, $n=131/235$)巨细胞病毒血症被清除的患者比例是常规治疗组(23.9%, $n=28/117$)的2倍以上。主要终点的亚组分析显示:接受抗病毒治疗的R/R CMV感染/疾病实体器官移植受者中,马立巴韦治疗组有55.6%患者巨细胞病毒血症被清除,而常规治疗组为26.1%;接受抗病毒治疗的R/R CMV感染/疾病造血干细胞受者中,马立巴韦治疗组有55.9%患者巨细胞病毒血症被清除,而常规治疗组为20.8%。不管基线病毒载量高低(低载量 <9100 U/mL, 中/高载量 ≥ 9100 U/mL),在接受抗病毒治疗的R/R CMV感染/疾病移植受者中,马立巴韦治疗组与常规治疗组相比均有更高比例的患者在第8周时巨细胞病毒血症被清除(低载量组:马立巴韦组62.1%, 常规治疗组24.7%;中/高载量组:马立巴韦组43.9%, 常规治疗组21.9%)。关键次要终点方面:马立巴韦在清除巨细胞病毒血症和控制相关症状至第16周方面优于

常规抗病毒药物治疗方案。关键次要终点分析显示:接受马立巴韦治疗的移植受者中,有18.7%患者在研究第16周时维持巨细胞病毒血症清除和症状控制,而接受常规治疗的移植受者中为10.3%。该研究中,接受马立巴韦治疗的移植受者表现出较低的治疗相关毒性,具体为:接受马立巴韦治疗的移植受者与缙更昔洛韦/更昔洛韦治疗的移植受者相比,相关中性粒细胞减少症的发生率更低(马立巴韦组1.7%, 常规治疗组25%);与膦甲酸治疗的移植受者相比,相关急性肾损伤的发生率更低(马立巴韦组1.7%, 常规治疗组19.1%)。马立巴韦组和常规治疗组不良反应(包括所有级别)发生率分别为97.4%和91.4%,导致停药的不良反应在马立巴韦组为13.2%,在常规治疗组为31.9%。发生2例治疗相关严重不良反应导致的死亡(两组各1例)。总之,马立巴韦达到了研究的主要终点和关键次要终点,与常规抗病毒治疗药物相比疗效更佳、治疗相关毒性更低^[5]。

5 耐药性机制

体外研究已经证实了马立巴韦耐药的主要原因是UL97基因突变。此外,UL27基因的代偿性突变也与马立巴韦的耐药性有关。对参加了Ⅱ期临床试验患者的UL97基因分型进行研究,证实了马立巴韦耐药性与传统和罕见的突变有关^[6]。2例患者接受马立巴韦治疗有初步反应后出现反复感染,发现有UL97的T409M突变^[3]。

UL97基因编码的pUL97蛋白激酶在疱疹病毒家族成员中保守,其催化结构域由11个编号为I~XI的主要保守区域组成^[7]。pUL97蛋白激酶的ATP结合位点、磷酸转移区域(P-环)和底物识别位点(催化环)对应的密码子范围分别为337~345(位置I)、481~483(位置VII)和574~579(位置IX)^[8]。pUL97蛋白激酶的氨基酸变化或缺失导致了马立巴韦的耐药性。密码子411处的氨基酸变化例如H411L、H411N和H411Y使耐药性分别增加了69、9和12倍^[9]。pUL97蛋白激酶的氨基酸替换,例如V353A和T409M使耐药性增加了15和81倍,V353A/H411L和V353A/H411Y的组合使耐药性增加了227和164倍。所有这些氨基酸变化均位于ATP结合区域。UL97功能是

更昔洛韦磷酸化所需要的,由于马立巴韦对UL97的影响,一些突变导致了对更昔洛韦的交叉耐药性,例如不常见的突变,包括P-环替换F342Y和ATP结合区域替换K359E和K359Q使更昔洛韦耐药性增加了4~6倍^[3]。

6 小结

对CMV感染治疗的迫切需要促使科学家寻找新的治疗靶点,而pUL97蛋白激酶是治疗CMV蛋白感染的新靶点。目前马立巴韦是唯一抑制pUL97蛋白激酶及其天然底物的抗CMV药物。马立巴韦是一种全新、口服有效及作用机制独特的苯并咪唑类抗CMV新药。马立巴韦的安全性、耐受性和生物利用度良好。到目前为止,仅有少数患者中出现了马立巴韦具有耐药的病毒分离株。应该对马立巴韦治疗CMV感染的给药方案、耐药性和耐药突变特征进行进一步研究。马立巴韦与现有的抗病毒药物或者其他免疫调节药物的联合应用也应作进一步研究,以利于减少毒性和耐药性。目前,马立巴韦尚未获得任何国家或地区批准,但随着马立巴韦Ⅲ期临床试验的成功,其上市应用也指日可待。马立巴韦如果获得批准,将对移植后难治性CMV的治疗方法重新定义。总之,马立巴韦作为一种新型的抗CMV药物,是一种值得期待的治疗方案。

【参考文献】

- [1] 金锐.巨细胞病毒特性综述[J].科协论坛(下半月), 2007(7):38.
- [2] Trofe J, Pote L, Wade E, et al. Maribavir: a novel antiviral agent with activity against cytomegalovirus[J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(10):1447-1457.
- [3] Piret J, Boivin G. Clinical development of letermovir and maribavir: overview of human cytomegalovirus drug resistance [J]. Antiviral Res, 2019, 163: 91-105.
- [4] Marty F M, Boeckh M. Maribavir and human cytomegalovirus-what happened in the clinical trials and why might the drug have failed?[J]. Curr Opin Virol, 2011, 1(6):555-562.
- [5] Takeda. Takeda's maribavir phase 3 clinical trial met primary endpoint of superiority of superiority to conventional antiviral therapy in transplant recipients with refractory, with or without resistance, cytomegalovirus infection/disease [EB/OL]. (2021-02-12) [2021-04-01]. <https://www.takeda.com/newsroom/newsrelease/2021/takedas-maribavir-phase-3-clinical-trial/>.
- [6] Bruminhent J, Razonable R R. Advances in drug therapies for cytomegalovirus in transplantation: a focus on maribavir and letermovir [J]. Expert Opin Orphan Drugs, 2020, 8(10): 393-401.
- [7] Hanks S K, Quinn A M, Hunter T. The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains [J]. Science, 1988, 241(4861): 42-52.
- [8] Biron K K, Harvey R J, Chamberlain S C, et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(8): 2365-2372.
- [9] Chou S, Marousek G I. Accelerated evolution of maribavir resistance in a cytomegalovirus exonuclease domain II mutant [J]. J Virol, 2008, 82(1): 246-253.

收稿日期:2021-04-10

本文编辑:任洁