

口服新型冠状病毒肺炎治疗新药——Paxlovid

王欢¹, 张钺^{2*}

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022; 2. 中国人民解放军总医院京南医疗区永定路门诊部, 北京 100850

【摘要】 Paxlovid(奈玛特韦片/利托那韦片组合包装)是辉瑞公司研发的口服新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)治疗新药,核心组分奈玛特韦(Nirmatrelvir,研发代号:PF-07321332)是专门用于对抗严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)3CL蛋白酶抑制剂。美国Ⅲ期临床研究表明,Paxlovid能将新冠肺炎患者住院率及死亡风险降低89%。2021年12月22日,美国食品药品监督管理局(FDA)紧急批准Paxlovid用于12岁以上且体质量至少为40 kg的轻度至中度新冠肺炎感染人群,使其成为美国首个获批的口服新冠肺炎药物。2022年2月11日,国家药品监督管理局按照药品特别审批程序,附条件批准Paxlovid进口注册,用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新冠肺炎患者,例如伴有高龄、慢性肾脏疾病、糖尿病、心血管疾病、慢性肺病等重症高风险因素的患者。小分子口服新冠肺炎治疗药物具有不宜耐药、服药方便、价格低廉、可大规模使用等优势,被认为是改变目前疫情防控策略的治疗方法。本文对Paxlovid的基本信息、作用机制、临床前研究、临床研究等作一综述。

【关键词】 Paxlovid;奈玛特韦片/利托那韦片;新型冠状病毒肺炎;口服

【中图分类号】 R978.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)02-0013-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.02.003

Novel oral drug for the treatment of corona virus disease 2019—Paxlovid

WANG Huan¹, ZHANG Cheng^{2*}

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. Outpatient Department, Yongding Road, Jingnan Medical Area, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100850, China

新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)疫情仍在全球范围内蔓延,根据世界卫生组织统计数据,截至2022年2月15日,全球累计感染人数超过4亿人,死亡人数接近600万人。尤其是奥密克戎变异株已成为全球主要流行毒株,造成现有疫苗和抗体药物的疗效大幅下降。小分子口服新冠肺炎治疗药物具有广谱作用不易发生耐药、服药方便、可及性好和能在短时间内大规模生产应急供应等优势,需大力发展作为现有治疗方案的补充。

Paxlovid(奈玛特韦片/利托那韦片组合包装)是辉瑞公司研发的口服新冠肺炎治疗新药,其由150 mg奈玛特韦片和100 mg利托那韦片组成。核心抗

病毒成分奈玛特韦是严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)3CL蛋白酶抑制剂,与低剂量利托那韦合用有助于减缓奈玛特韦的分解代谢,使其在体内保持高浓度。在2020年7月,科学家们首次合成了7 mg的奈玛特韦。2021年3月23日,Paxlovid进入Ⅰb期临床试验阶段;2021年4月6日,辉瑞公司在美国化学学会2021年春季会议中公开奈玛特韦的结构和临床前抗SARS-CoV-2数据;2021年11月5日,辉瑞公司公开Paxlovid关键Ⅱ/Ⅲ期临床中期试验的疗效结果;2021年11月16日,辉瑞公司向美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)提交

*通信作者:张钺, E-mail: zhangcheng301@sohu.com

了Paxlovid紧急使用授权(emergency-use-administration, EUA)申请,2021年12月22日,FDA批准其EUA,用于治疗轻度到中度新冠肺炎的成人和儿童[≥ 12 岁,体质量 ≥ 40 kg(88磅)]患者;2022年2月11日,国家药品监督管理局按照药品特别审批程序,附条件批准Paxlovid进口注册,用于治疗成人伴有进展为重症高风险因素的轻至中度新冠肺炎患者,例如伴有高龄、慢性肾脏疾病、糖尿病、心血管疾病、慢性肺病等重症高风险因素的患者。本文对Paxlovid的基本信息、作用机制、临床前研究和临床进展等作详细介绍。

1 基本信息

抗病毒核心成分奈玛特韦是SARS-CoV-2 3CL蛋白酶抑制剂,化学名称为(1R,2S,5S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[(3S)-2-氧吡咯烷-3-基]乙基]-3-[(2S)-3,3-二甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰氨基)丁酰]-6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-甲酰胺,分子式为 $C_{23}H_{32}F_3N_5O_4$,相对分子量为499.54^[1]。奈玛特韦和利托那韦的化学结构式见图1。

2 作用机制

严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和SARS-CoV-2的3CL蛋白酶在与底物结合的位点上具有100%的序列同源性,核心化合物奈玛特韦的先导化合物为SARS-CoV病毒3CL蛋白酶抑制剂PF-00835231^[2]。通过引入关键氰基改善口服生物利用度并不断结构优化提升活性得到奈玛特韦,其对SARS-CoV-2的3CL蛋白亲和力(Ki)高达3.11 nmol/L,半抑制浓度值(IC₅₀)为19.2 nmol/L^[3]。与低剂量利托那韦合用

有助于减缓奈玛特韦的代谢分解,使其在体内保持高浓度。

3 临床前研究

3.1 体外抗病毒活性研究

奈玛特韦在表达血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的猴肾细胞(Vero E6)、人肺腺癌细胞(A549)和人气道上皮细胞(dNHBE)中半最大效应浓度(EC₅₀)分别为74.5、77.9、61.8 nmol/L^[4],活性高于Molnupiravir的原药(研发代号:EIDD-1931; EC₅₀=300 nmol/L, Vero 细胞)^[5]与瑞德西韦(EC₅₀=770 nmol/L, Vero E6 细胞)^[6]。Vangeel等^[7]研究表明,奈玛特韦对SARS-CoV-2各种变异株保持相似活性,其对alpha、beta、gamma、delta和奥密克戎变异株的EC₅₀分别为280、140、280、210和140 nmol/L。

3.2 临床前体内药效学研究

在小鼠适应性SARS-CoV-2感染(MA10)模型中评估奈玛特韦的体内抗病毒活性,给药剂量为300 mg/kg和1000 mg/kg(bid)^[4]。感染4 d后,发现2个治疗组的小鼠体质量均无下降,但对照组体质量下降约10%。与对照组相比,给予奈玛特韦治疗的小鼠病毒水平显著降低,300 mg/kg和1000 mg/kg组中病毒载量下降分别为 $1.4 \times \log_{10}$ 和 $1.9 \times \log_{10}$ 。300 mg/kg组用药后最低血药浓度(C_{min})维持在约0.9倍90%最大效应浓度(EC₉₀)以上,1000 mg/kg组 C_{min} 维持在约4倍EC₉₀。

3.3 临床前药物代谢动力学研究

静脉注射奈玛特韦在大鼠和猴体内后半衰期($t_{1/2}$)分别为5 h和<1 h。在大鼠体内口服生物利用度为34%~50%,在猴体内由于胃肠道的P450酶首关代谢导致低生物利用度为8.5%,奈玛特韦代谢主要受

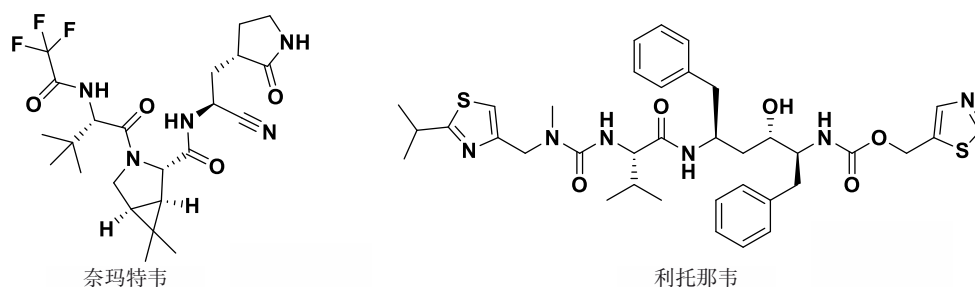


图1 奈玛特韦与利托那韦的化学结构式

细胞色素 P450 3A4(CYP3A4)影响,与 CYP3A4 酶抑制剂利托那韦联用能延缓奈玛特韦代谢清除^[4]。

4 临床研究

目前 Paxlovid 在美国共有 12 项临床研究,其中 7 项临床研究已完成,2 项正在进行中,2 项正在招募受试者,1 项撤回,具体见表 1^[7]。

4.1 I 期临床研究

奈玛特韦单药或与利托那韦联用的临床药物代谢动力学研究(NCT04756531)共招募了 4 名健康受试者,健康受试者服用单剂量 300 mg 奈玛特韦和 100 mg 利托那韦^[1]。研究结果表明,奈玛特韦的最大血药浓度(C_{\max})为 2.21 $\mu\text{g/mL}$,血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{inf})为 23.01 $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$,药物达峰时间(T_{\max})为 3.00 h,药物 $t_{1/2}$ 为 $(6.05\pm 1.79)\text{h}$ 。每日 2 次给药,持续超过 10 d 的多剂量药物代谢动力学研究表明,奈玛特韦/利托那韦在第 2 天药物浓度达到稳定,奈玛特韦的 T_{\max} 为 3.00 h,利托那韦的 T_{\max} 为 3.98 h。奈玛特韦的血浆结合率为 69%,利托那韦的血浆结合率为 98%~99%。奈玛特韦主要通过肾脏消除, $t_{1/2}$ 为 6.05 h,利托那韦主要通过肝脏消除, $t_{1/2}$ 为 6.15 h。

4.2 III 期临床研究

支持 Paxlovid 的 EUA 主要数据来自 III 期临床(EPIC-HR, NCT04960202)^[8]。该研究评估了 Paxlovid 在轻度至中度新冠肺炎伴有可能发展为严重疾病的风险因素非住院成年患者中的有效性^[9]。该临床试验于今年 7 月开始入组,观察组给予 Paxlovid,对照组给予安慰剂,主要终点为 28 d 内与新冠肺炎相关的住院率或病死率。2021 年 12 月 14 日,辉瑞公司公开了 EPIC-HR 试验的最终数据,数据来源于该临床招募的全部 2246 例患者。在出现新冠肺炎症状 3 d 内用药的患者中,与对照组相比,观察组患者因新冠肺炎住院率及死亡风险下降了 89%。观察组中 0.7% 的患者在随机分组后的第 28 天住院(5/697,无死亡),而对照组中有 6.5% 的患者住院(44/682,随后有 9 例死亡);在出现新冠肺炎症状 5 d 内用药的患者中,与对照组相比,观察组患者因新冠肺炎住院率及死亡风险下降了 88%。观察组中有 0.8% 的患者住院(8/1039,无死亡),而对照组中有 6.3% 的患者住

院(66/1046,随后有 12 例死亡)。值得注意的是,观察组中 65 岁或以上患者的相对风险降低 94%,观察组中 1.1% 的患者在第 28 天住院(1/94,无死亡);而对照组患者中,16.3% 的患者在第 28 天住院(16/98,6 例死亡)。在 EPIC-HR 试验的次要终点分析中,对 499 例患者评估了基线和第 5 天的 SARS-CoV-2 载量。与对照组相比,观察组患者的病毒载量下降了约 10 倍(或 0.93 \log_{10} copies/mL),表明 Paxlovid 是目前报道的病毒载量下降最快治疗新冠肺炎口服药物。两组患者中出现的不良反应发生率接近(23% 比 24%),其中大多数症状较轻。与对照组相比,观察组患者严重不良反应发生率更少(1.6% 比 6.6%),因不良反应而停药发生率也更少(2.1% 比 4.2%)。

另一项 III 期临床(EPIC-SR, NCT05011513)评估了 Paxlovid 在未接种疫苗成年人和接种疫苗但有 1 个以上可能发展为严重疾病的风险因素成年人中的有效性^[9],观察组给予 Paxlovid,对照组为安慰剂。初步结果表明,患者自我报告所有症状连续 4 d 持续缓解的主要临床终点未达到。在 EPIC-SR 试验的次要终点中期分析中,观察组 0.6% 患者住院(2/333,无死亡),而对照组患者中有 2.4% 住院(8/329,无死亡);在随后的随访分析中得到相似的结果,观察组 0.7% 患者住院(3/428,无死亡),而对照组 2.4% 患者住院(10/426,无死亡)。与 EPIC-HR 试验一样,观察组患者的病毒载量下降约 10 倍(或 1 \log_{10} copies/mL)。两组患者中出现的不良反应发生率接近(22% 比 21%),其中大多数症状较轻。两组严重不良反应发生率(1.4% 比 1.9%)和因不良反应而停药发生率(2.1% 比 1.2%)接近。

4.3 其他临床研究

Paxlovid 正在进行 2 项重要的临床试验。一项试验是面向普通人群,用来评估该药对无高危风险的一般人群的效果,包括接种疫苗后仍被感染 SARS-CoV-2 的患者。随着疫苗接种率的不断提高,这部分患者会越来越多,所以研究这个人群有很大现实意义。这项 II/III 期临床试验(NCT05011513)已于 2021 年 8 月份启动,已招募受试者 1150 例。另一项 III 期临床试验面向新冠肺炎患者的家属,在密切接触后立即服用药物,观察其预防效果,该试验已于 2021 年 9 月份启动,预计招募受试者 2634 名。

5 用法用量

患者被诊断为新冠肺炎后,在症状出现后5 d内,应尽快开始治疗。Paxlovid的用药剂量为每次300 mg 奈玛特韦片(150 mg/片)和100 mg 利托那韦片(100 mg/片),3片同时口服,每日2次,连续5 d。轻度肾功能损害患者[$60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73^2) \leq \text{估算肾小球滤过率}(\text{estimated glomerular filtration rate, eGFR}) < 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73^2)$]不需要调整剂量;对中度肾损害[$30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73^2) \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73^2)$]患者,Paxlovid剂量调整为150 mg 奈玛特韦片和100 mg 利托那韦片,每日2次,连续5 d。目前不推荐严重肾损害患者($\text{eGFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73^2)$)用药。轻度(Child-Pugh A级)或中度(Child-Pugh B级)肝损害患者不需要调整剂量。目前不推荐严重肝损伤患者用药。

6 药物相互作用

利托那韦是多种药物代谢酶和药物转运蛋白的抑

制剂、诱导剂和底物。最值得注意的是,作为CYP3A的强抑制剂,其可能会增加某些同时使用药物的浓度,从而显著增加药物毒性的可能性^[1]。这些药物包括: α_1 肾上腺素受体拮抗剂阿福唑嗪;镇痛药哌替啶、吡咯西康、丙氧芬;抗心绞痛药雷诺嗪;抗心律失常药物胺碘酮、决奈达隆、氟卡胺、普罗帕酮、奎尼丁;抗痛风秋水仙碱;抗精神病药物卢拉西酮、吡莫嗪、氯氮平;麦角碱衍生物二氢麦角碱、麦角碱、甲基麦角碱;3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂洛伐他汀、辛伐他汀;5型磷酸二酯酶(phosphodiesterase 5, PDE5)抑制剂西地那非;镇静剂/催眠药三唑仑、口服咪达唑仑。

此外,奈玛特韦和利托那韦均为CYP3A的底物,因此在停用CYP3A4强诱导剂药物的同时或在停用后立即进行这种治疗会导致奈玛特韦和利托那韦的浓度显著降低,这可能会降低奈玛特韦对SARS-CoV-2的有效性。这些药物包括:抗癌药物阿扑鲁胺;抗惊厥药卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠;抗真菌

表1 已完成及即将开展的Paxlovid临床试验

注册号	受试药物	临床试验阶段	受试者例数	临床研究内容	开始时间	预计完成时间	研究状态
NCT04756531	奈玛特韦	I期	70	奈玛特韦在健康受试者的安全性、耐受性和药物代谢动力学	2021年2月	2021年9月	已完成
NCT04909853	Paxlovid	I期	35	比较肾功能正常和肾功能损伤患者的药物代谢动力学	2021年6月	2021年10月	已完成
NCT04962022	Paxlovid	I期	12	与伊曲康唑药物相互作用研究	2021年7月	2021年9月	已完成
NCT04962230	Paxlovid	I期	12	与卡马西平的药物相互作用研究	2021年7月	2021年10月	已完成
NCT04960202	Paxlovid	III期	2246	新型冠状病毒肺炎非住院患者中的药效学研究	2021年7月	2021年12月	进行中
NCT05005312	Paxlovid	I期	17	肝损伤对奈玛特韦药物代谢动力学的影响	2021年8月	2021年12月	已完成
NCT05011513	Paxlovid	II/III期	1150	新型冠状病毒肺炎症状缓解时间的研究	2021年8月	2021年12月	进行中
NCT05032950	Paxlovid	I期	12	与咪达唑仑药物相互作用研究	2021年9月	2021年12月	已完成
NCT05064800	Paxlovid	I期	24	与达比加群药物相互作用研究	2021年9月	2021年12月	已完成
NCT05047601	Paxlovid	III期	2634	新型冠状病毒肺炎预防效果	2021年9月	2022年5月	招募中
NCT05129475	Paxlovid	I期	12	评估高脂膳食对口服奈玛特韦健康成人受试者生物利用度的影响	2021年11月	2022年1月	招募中
NCT05178654	[¹⁴ C]奈玛特韦	I期	0	[¹⁴ C]奈玛特韦在健康男性志愿者中的质量平衡、代谢和排泄	2022年2月	2022年4月	撤回

注:Paxlovid表示奈玛特韦片/利托那韦片组合包装

药物利福平;中草药贯叶连翘(又称圣约翰草)。

7 展望

Paxlovid作为口服新冠肺炎治疗新药,在临床研究中表现优秀,使新冠肺炎患者的住院或死亡风险降低89%,同时具有不易耐药、对变异株有效等优势,被认为是改变目前疫情防控策略的治疗方法。但值得关注的是,由于包含CYP3A4酶抑制剂利托那韦,造成其与很多药物存在相互作用,并影响肝肾功能,所以很大程度上限制了其用药人群,增加了有基础疾病和老年人群的用药风险。辉瑞公司表示,预计在2022年底将生产1.2亿个疗程的Paxlovid。为完成这一目标,辉瑞公司已与多个国家研发生产外包服务的公司合作,包括中国的凯莱英医药集团、药明康德等以及法国的诺华赛等。同时,2021年11月16日,辉瑞公司与联合国支持的非营利组织药品专利池(MPP)达成协议,将允许MPP免专利费向符合条件的药厂授权生产仿制药,并与利托那韦一起供应95个中低收入国家(不包括中国),覆盖全球53%的人口。目前中国已附条件批准Paxlovid的进口注册,作为一种能改变新冠肺炎疫情防控策略的药物,希望中国新冠肺炎患者能尽快获得足够的药物治疗。

【参考文献】

[1] FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use au-

thorization for Paxlovid™[EB/OL]. (2021-12-22)[2022-02-13]. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.

- [2] Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors[J]. *Science*, 2020, 368(6489): 409-412.
- [3] Chuck CP, Chen C, Ke Z, et al. Design, synthesis and crystallographic analysis of nitrile-based broad-spectrum peptidomimetic inhibitors for coronavirus 3C-like proteases[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 59:1-6.
- [4] Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, et al. An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19[J]. *Science*, 2021, 374(6575): 1586-1593.
- [5] Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(541): eabb5883.
- [6] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269-271.
- [7] Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 omicron and other variants of concern[J]. *Antiviral Res*, 2022, 198:105252.
- [8] ClinicalTrials.gov. 12 Studies found for: PF-07321332[EB/OL]. (2022-02-12)[2022-02-12]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=PF-07321332&cntry=&state=&city=&dist=>.
- [9] Pfizer Inc. Pfizer announces additional phase 2/3 study results confirming robust efficacy of novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate in reducing risk of hospitalization or death[EB/OL]. (2021-12-14)[2022-02-12]. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>.

收稿日期:2022-02-13

本文编辑:任洁