

• 综 述 •

转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病治疗药物的研究进展

罗 西¹, 马 鑫^{1*}, 王维亭², 田 红^{2*}

1. 天津市胸科医院, 天津 300051

2. 天津药物研究院, 天津 300301

摘 要: 转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病 (ATTR-CM) 是一种罕见的心肌病, 其愈后极差, 目前临床上缺乏早期诊断和有效的治疗。主要介绍了该病的定义、病因、发病机制、主要治疗手段, 并按作用机制分类重点分析了目前已上市的 ATTR-CM 治疗药物他法米迪、伊诺特生、帕替司兰和正在开发的 ATTR-CM 治疗药物 acoramidis、vutrisiran、ION-682884 等品种的特点及最新临床研究结果。

关键词: 转甲状腺素蛋白; 淀粉样变性; 心肌病; 作用机制

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)07-1489-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.044

Research progress on drugs in treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy

LUO Xi¹, MA Xin¹, WANG Wei-ting², TIAN Hong²

1. Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300051, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co. Ltd., Tianjin 300301, China

Abstract: Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) is a rare cardiomyopathy with a very poor prognosis. Currently, there is a lack of early diagnosis and effective treatment in the clinic. The definition, etiology, pathogenesis and main treatment of the disease are mainly introduced in this article, and the analysis of currently listed ATTR-CM therapeutic drugs tafamidis, inotersen, and patisiran, and the ATTR-CM therapeutic drugs acoramidis, vutrisiran, ION-682884, and other varieties under development and the latest clinical research results are focused on in this paper.

Key words: transthyretin; amyloidosis; cardiomyopathies; mechanism of action

转甲状腺素蛋白 (TTR) 淀粉样变是由于转甲状腺素蛋白四聚体解离成单体, 错误折叠为淀粉样物质后沉积于心肌间质, 最终进展为进行性心力衰竭即转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病 (ATTR-CM)^[1]。ATTR-CM 是一种罕见的致死性疾病, 其特点是错误折叠的蛋白质形成异常物质 (淀粉样物质) 沉积于心脏, 表现为限制性心肌病和进行性心力衰竭。

TTR 蛋白的异常解聚是该病的核心机制, TTR 基因突变位点、年龄、性别、家族史等多项危险因素与上述病理机制密切相关。TTR 基因突变是主要

病因, 根据有无 TTR 基因突变分为基因突变型 (ATTRm) 和野生型 (ATTRwt), 野生型原因不清, 可能与氧化应激和退行性变有关系^[2]。两型都预后极差, 快速发生心力衰竭和死亡, 5 年生存率不到 50%^[3]。ATTR-CM 缺乏早期诊断和有效治疗。

ATTR-CM 的治疗方法主要是抑制突变型 TTR 基因 mRNA 的产生或稳定 TTR 蛋白四聚体的结构, 衍生出的治疗方式包括: 反义寡核苷酸疗法及可稳定 TTR 的四聚体结构的非甾体类抗炎药、铬剂等, 但这些药物仅仅是对症治疗, 均无法控制疾病进展。

收稿日期: 2020-05-16

基金项目: 天津市科技基金项目 (19YFZCSY00620)

作者简介: 罗 西 (1988—), 男, 主管药师, 研究方向为临床药学与药事管理。E-mail: 303670102@qq.com

*通信作者 马 鑫, 护师, 研究方向为临床护理与临床用药。E-mail: 252528399@qq.com

田 红, 副研究员, 研究方向为医药信息。E-mail: tianh@tjipr.com

在个别情况下需进行心脏（或心脏与肝脏）移植^[4]。ATTR-CM 治疗药物按照作用机制主要分为 TTR 稳定剂和 TTR 抑制剂。

1 TTR 稳定剂

TTR 稳定剂可与 TTR 结合，稳定化合物并减缓解离成单体，这是淀粉样蛋白形成过程中的限速步骤。ATTR 为四聚体结构，发生病变时 ATTR 分解为淀粉样单体，这些淀粉样单体错误组装成可溶性低聚物、细丝和淀粉样纤维堆积在神经系统或各大器官中，引起病变。在病变过程中，ATTR 四聚体解离是限速步骤。

目前已上市 TTR 的稳定剂包括辉瑞公司的他法米迪，处于 III 期临床研究的品种有 BridgeBio Pharma 公司的 acoramidis。

1.1 他法米迪

他法米迪由辉瑞公司开发，有效成分为氯苯唑酸，于 2011 年 12 月 31 日德国首次上市，并于 2013 年在日本上市，2019 年在美国上市^[5]，用于治疗成年人野生型或遗传型 ATTR-CM，以降低心血管相关死亡率和住院率。主要剂型为软胶囊，规格为 20 mg（氯苯唑酸葡甲胺软胶囊）和 61 mg（他法米迪游离酸胶囊）。商品名分别为 Vyndamax 和 Vyndaqel，化学结构见图 1。

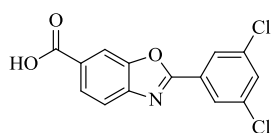


图 1 他法米迪的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of tafamidis

2012 年，在欧盟和美国，他法米迪均被授予孤儿药资格，并于 2017 年 5 月和 2018 年 3 月，FDA 分别给予他法米迪快速通道资格和突破性疗法认定^[6]。2018 年 3 月，日本厚生劳动省也为他法米迪授予本品先驱资格。他法米迪于 2019 年销售额达到 4.73 亿美元，预计至 2026 年可达 39.30 亿美元，市场前景非常好。

2020 年 2 月 5 日辉瑞公司的氯苯唑酸葡甲胺软胶囊在我国获批进口。氯苯唑酸葡甲胺软胶囊是一款小分子口服药物，为 TTR 的选择性稳定剂。目前已在包括中国在内的全球 30 多个国家获批上市销售。他法米迪在欧盟和美国均是首个被批准治疗 ATTR-CM 的药物，唯一一个被证明可降低野生型

或遗传型 ATTR-CM 患者死亡率和心血管相关住院率的药物。在欧盟，他法米迪也是首个可同时治疗 ATTR-CM 和 I 期症状性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（ATTR-PN）的药物^[7]。

他法米迪在甲状腺素结合位点与 TTR 可以选择性地结合，稳定化合物并减缓解离成单体；与非甲状腺素原生质四聚体形式的转运甲状腺素（T4）和全视黄醇蛋白结合，阻止 ATTR 分解成单体^[8]。他法米迪有望抑制淀粉样变反应，进而减缓疾病进展。

一项随机双盲、安慰剂对照的全球性临床试验 AATTR-ACT 的关键性 III 期临床试验第一次检测治疗 AATTR-CM 的疗效^[5, 9-10]。该研究共入组了 441 例患者，包括变异型或遗传型 ATTR-CM 患者，以及野生型 ATTR-CM 患者（指不是遗传的，而是可能随年龄增长而发生的）。AATTR-ACT 试验结果表明，氯苯唑酸葡甲胺软胶囊在 30 个月的试验过程中，与安慰剂相比显著降低由全因死亡率和心血管相关住院率组成的综合指标（ $P < 0.001$ ）。氯苯唑酸葡甲胺软胶囊不但能够将全因死亡风险降低 30%（ $P < 0.05$ ），将心血管相关住院风险降低 32%（ $P < 0.001$ ），还可以提高患者的其他功能性指标，如在接受治疗后 6 个月，氯苯唑酸葡甲胺软胶囊可以减少患者 6 min 步行测试表现的衰退。

另一项基于来自他法米迪游离酸胶囊（61 mg）的评估结果表明，1 粒 61 mg 的他法米迪游离酸胶囊相当于 4 粒氯苯唑酸葡甲胺软胶囊（20 mg）的剂量。在 AATTR-ACT 中未评估 61 mg 剂量的安全性。他法米迪游离酸胶囊（61 mg）是为了方便患者使用而研制的，可用于日常服用^[10]。

安全性方面，因参与临床试验的患者数目较少，并未发现明显药物相关不良反应。基于动物研究结果，氯苯唑酸葡甲胺软胶囊在给孕妇服用时可能会对胎儿造成伤害。然而，有限的人体临床数据显示，孕妇使用他法米迪（20 mg/d）尚未发现任何与药物相关的重大出生缺陷、流产、孕妇或胎儿不良反应的风险。对动物生殖影响的研究显示，在器官形成过程中给孕兔口服氯苯唑酸葡甲胺软胶囊会对胚胎发育产生不利影响（胚胎死亡率、胎儿体质量减轻和胎儿畸形）。孕鼠在孕期和哺乳期服用氯苯唑酸葡甲胺软胶囊，观察到其子代出现出生后死亡、生长迟缓和学习记忆受损等问题。故建议孕妇注意对胎儿的潜在风险。关于母乳中是否存在氯苯唑酸葡甲

胺软胶囊以及对母乳喂养婴儿的影响,目前尚无相关数据^[11],不建议在使用氯苯唑酸葡甲胺软胶囊治疗期间进行母乳喂养。

1.2 acoramidis

acoramidis (AG-10、BBP-265) 由 BridgeBio Pharma 的子公司 Eidos Therapeutics 和日本被许可公司 Alexion Pharmaceuticals 共同开发。目前处于 III 期临床研究中,其化学结构见图 2。acoramidis 是一种运甲状腺素蛋白稳定剂,可用于口服治疗 TTR 淀粉样变性病,包括 TTR 相关的淀粉样变性心肌病和多发性神经病,和舒张性心力衰竭和周围神经系统疾病。acoramidis 与四聚体 TTR 结合能在 T119M 突变位置产生强分子键,使 TTR “超稳定”,并能增强存活率。因此 acoramidis 被认为可能会成为 “best-in-class” 的疗法。在 2019 年 2 月,针对 TTR 和 ATTR-CM 的患者开始了 III 期临床试验 (ATTRIBUTE-CM)^[12]。acoramidis 在美国和欧盟被授予孤儿药地位,在欧盟还被列入儿科研究计划。

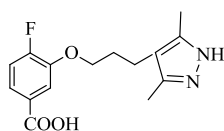


图2 acoramidis 的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of acoramidis

在 I 期临床试验中,健康志愿者服用最高测试剂量的 acoramidis 后,观察到整体 TTR 稳定性平均超过 95%,在 acoramidis 血药浓度达到峰值时,稳定性可达到 100%。相比之下,在临床前研究中,20mg 和 80mg 的 tafamidis 在峰值水平上仅分别达到 45% 和 60% 的稳定性。因此,认为 acoramidis 的结合模式更具优势^[13]。

在 II 期试验中,该公司计划在一项随机、双盲、安慰剂对照试验 (NCT03458130: AG-10-201) 中纳入 45 例有症状的 ATTR 心肌病患者。试验中至少有 30% 患者出现突变型 ATTR 心肌病,其余患者为野生型。患者将随机按 1:1 比例接受安慰剂或两种不同剂量的 acoramidis。2018 年 11 月,该试验 (NCT03458130: AG-10-201) 的数据在伊利诺伊州芝加哥举行的 2018 年美国心脏协会 (AHA) 科学会议上发表。患者随机接受安慰剂或 acoramidis 400、800 mg ($n=17$ 、16、16),2 次/d,治疗 28 d。acoramidis 400、800 mg 组的血清 TTR 水平平均

变化分别为 36%、50%,而安慰剂组为 -7% ($P<0.001$)。acoramidis 在第 28 天恢复了血清 TTR 浓度至正常水平,处于正常范围的患者服用安慰剂,400、800 mg 分别从 82%、60%、44% 变为 69%、100%、100%,在第 28 天进行的交叉研究比较中,acoramidis 后的血清 TTR 水平高于氯苯唑酸或二氟尼柳。在 400、800 mg 剂量组中,63%、69% 患者报告不良事件耐受性良好,而安慰剂组为 88%。在第 23 天,接受钩虫病的患者平均四聚体稳定度达到 90% 以上,这在野生型和突变型 TTR 携带者中均一致^[14]。不良事件多为轻度至中度,在 400 mg 组中报告有严重的呼吸困难不良事件,没有实验室安全信号值得关注或归因于药物。

安全性方面,一项针对已完成 AG-10-201 研究的有症状甲状腺功能亢进性心肌病患者的开放标签扩展 (OLE) 和安全性监测 II 期研究 (NCT03536767: AG-10-202) 在美国开始。2019 年中期分析表明,本品具有良好的耐受性。最常见的治疗紧急事件 AE ($TEAE \geq 5$) 为衰退 (25.5%),充血性心力衰竭 (14.9%),呼吸困难 (12.8%),急性肾损伤 (12.8%),体液超负荷、痛风和肺炎 (各占 10.6%)。发生严重 AE 的患者比例为 40.4%,死亡的比例为 6.5%,并且心血管严重不良事件为 25.5%^[15]。

2 TTR 抑制剂

TTR 抑制剂可靶向和沉默特定的 RNA,在野生型和突变型转甲状腺素蛋白产生 (主要在肝脏中) 之前进行阻断。通过阻止 TTR 的产生,帮助减少 TTR 淀粉样蛋白在组织中的沉积、促进其清除,恢复这些组织的功能,从而改善症状,并帮助患者更好地控制病情。

目前已上市的品种有 Ionis Pharmaceuticals 公司的伊诺特生、Alnylam Pharmaceuticals Inc. 和赛诺菲公司的帕替司兰,处于 III 期临床研究的品种有 Alnylam Pharmaceuticals 公司的 vutrisiran 和 Ionis Pharmaceuticals 公司的 ION-682884 等。

2.1 伊诺特生

伊诺特生是一款反义寡核苷酸药物,由 Ionis Pharmaceuticals 公司开发。2018 年 11 月 5 日,伊诺特生在德国首次上市,目前已在全球近 10 个国家上市销售,用于 1 期或 2 期 hATTR 相关的多发性神经病;hATTR 有两种主要表现为多发性神经病和心肌病。本品是一款 300 mg/支的,每周皮下注射 1 次的注射针剂,患者在家中就可以自行给药。每周

1次皮下注射 300 mg 伊诺特生钠（相当于 284 mg 游离酸），13周后血浆 TTR 水平降低到稳定状态^[16]。该药是世界上首个且唯一一个适用于 hATTR 患者的反义寡核苷酸药物。2014年3月，本品在欧盟被授予孤儿药资格；2017年11月，本品在欧盟通过加速审评资格。2018年7月在欧盟获得批准上市；同年11月，反义寡核苷酸药物伊诺特生首次在德国上市，用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性（hATTR）患者的多发性神经病。2012年7月和12月，本品在美国分别被授予孤儿药和快速通道。2014年8月，在日本被授予孤儿药资格。2019年其全球销售额为 0.41 亿美元，预计 2026 年可达 14.25 亿美元，增长趋势明显。目前本品未在我国申报进口。

伊诺特生钠的结构由腺嘌呤核苷酸、鸟嘌呤核苷酸、胸腺嘧啶核苷酸和 5-甲基胞嘧啶核苷酸按照 5'-TemCeTeTeGe(Nd)10(Ne)5-3'的顺序排列组成^[17]。ATTR 患者表现为 TTR 基因发生突变，这种突变的 TTR 基因会诱导 TTR 错误折叠并导致 TTR 蛋白片段的异常积累，进而沉积在整个组织和器官中。伊诺特生作为反义寡核苷酸类药物，能选择性地结合编码 TTR 的 mRNA，并引起突变型和野生型 TTR 的 mRNA 的降解，阻止 TTR 蛋白的合成（主要在肝脏中），导致循环中突变和野生型 TTR 蛋白水平的显著降低，从而减少淀粉样蛋白沉积^[18]。

在一项基于伊诺特生的名为 NEURO-TTR 的随机、双盲、安慰剂对照的国际 III 期临床试验中，172 名多发性神经病症状的 hATTR 患者以 2:1 的比例接受了伊诺特生或安慰剂的治疗。研究人员使用 mNIS+7 和 Norfolk QOL-DN 量表对患者的神经功能和生活质量进行了检测。试验结果表明，伊诺特生达到了试验的共同主要终点，显著改善了患者的 mNIS+7 和 Norfolk QOL-DN 评分。同时伊诺特生疗法显著降低患者体内的 TTR 水平，无论患者携带哪种基因突变或处于疾病发展的什么阶段，伊诺特生疗法可以将血清中 TTR 蛋白的水平平均降低 79%^[19]。

伊诺特生钠最常见的不良反应包括注射部位反应、恶心、贫血、头痛、发热、外周性水肿、发冷、呕吐等，此外还可能导致血小板减少症以及肾功能不全（肾小球肾炎和/或肾功能下降）^[20]。

2.2 帕替司兰

由 Alnylam 开发的帕替司兰是一种靶向转甲状腺素蛋白（TTR）的小干扰 RNA（siRNA）治疗方

法，这类药物通过沉默一部分参与致病的 RNA 起作用。其于 2018 年 8 月 10 日在美国首次上市，后陆续在德国、澳大利亚、欧盟、英国、日本、加拿大等十几个国家或地区上市销售，用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性引起的周围神经疾病（多发性神经病）。本品为注射用脂质复合物，规格为 10 mg: 5 mL（2 mg/mL）。帕替司兰是将 siRNA 包裹在脂质纳米颗粒中，在输注治疗中将药物直接递送至肝脏，干扰异常形式 TTR 的 RNA 产生。通过阻止 TTR 的产生，帕替司兰可以帮助减少周围神经中淀粉样沉积物的积累，改善症状，并帮助患者更好地控制病情^[21-22]。这款 hATTR 多发性神经病新药是 FDA 批准的用于该疾病的药物，也是初始 siRNA 药物。该药物曾获得美国 FDA 授予的突破性治疗方法认定、优先审评资格、快速通道资格和孤儿药资格。在欧盟被给予加速审评资格、孤儿药资格。在英国被授予 Promising Innovative Medicine designation 资格^[21-23]。本品于 2019 年全球销售额为 1.66 亿美元，预计 2024 年可达 12 亿美元。目前本品未在我国申报进口。

一项标签为多中心、跨国、随机（2:1）、双盲、安慰剂对照的在美国、阿根廷、澳大利亚、巴西、加拿大、欧洲、日本、韩国、台湾、马来西亚、土耳其和墨西哥的 TTR-FAP 患者（ $n=225$ ）中完成的 III 期临床研究（NCT01960348；APOLLO；ALN-TTR02-004，2013-002987-17）完成，患者将接受帕替司兰（0.30 mg/kg，1 次/3 周）或安慰剂治疗 18 个月。APOLLO 的全部数据展示了试验组比对照组 18 个月时神经病变缺损评分改善了 34 分，生活质量评分改善了 21.1 分^[24-25]。

本品最常报道的不良反应是上呼吸道感染和输注相关的反应。试验组和安慰剂组的死亡和严重不良反应的频率是相似的。这些数据支持了帕替司兰能够稳定甚至改善 hATTR 淀粉样变性的多系统疾病表现，包括提高患者的生活质量^[24-25]。

2.3 vutrisiran

vutrisiran（原名 ALN-TTRsc-02）由 Alnylam Pharmaceuticals 公司开发，目前处于 III 期临床研究中。vutrisiran 是一种靶向 Galthyc 偶联物递送平台的靶向甲状腺素蛋白的 siRNA 治疗药物，通过每季度皮下注射（小剂量）一次用于治疗遗传性和野生型甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性（ATTR 淀粉样变性、家族性淀粉样多发性神经病）。该药旨在靶向和沉默特定的信使 RNA，在野生型和突变型转甲状

腺素蛋白产生之前进行阻断。vutrisiran 将帮助减少 TTR 淀粉样蛋白在组织中的沉积、促进其清除,恢复这些组织的功能。vutrisiran 利用了 Alnylam 的下一代递送平台增强稳定化学(ESC)-GalNAc 共轭递送平台开发。vutrisiran 在美国被授予孤儿药地位和快速通道资格。在欧盟被授予孤儿药地位。预计本品将于 2021 年上市,上市第 2 年销售额达 1.71 亿美元,预计 2026 年销售额可达 12.67 亿美元。

Alnylam 公司分别于 2019 年 1 月和 11 月启动了两项 III 期临床试验(HELIOS-A 和 HELIOS-B),针对遗传性 ATTR 淀粉样变性伴多发性神经疾病患者与遗传性和野生型 ATTR 淀粉样变性伴心肌病患者评估 vutrisiran 的安全性和有效性。在 HELIOS-A 研究中,164 例患者被随机分别接受 vutrisiran 或帕替司兰钠,旨在证明 vutrisiran 在治疗神经损伤方面是否优于帕替司兰钠。HELIOS-B 研究中,600 例伴有心肌病的 hATTR 淀粉样变性患者被随机分别接受 vutrisiran 或安慰剂治疗,以评估 vutrisiran 对与心血管疾病相关的全因死亡率和住院率的影响^[26]。这两项研究的数据,预计将在 2021 年初获得。

2016 年 6 月,在英国针对健康志愿者(预期 $n=110$)启动了一项随机、安慰剂对照、单次递增剂量的 I 期试验(NCT02797847、ALN-TTRSC02-001),以评估该药物的安全性。该试验的初步数据表明,单剂量治疗可产生强大的 TTR 抑制,平均最大值可达 97%,并维持 320 d 以上。总体而言,该药耐受性,仅有轻度不良事件:60 例患者中有 4 例发生注射部位反应^[27-28]。

2.4 ION-682884

ION-682884(AKCEA-TTR-LRx、IONIS-TTR-LRx)是通过 Ionis 的 Ligand Conjugated Antisense 反义(LICA)技术平台开发的一种抑制转甲状腺素的反义药物,用于治疗遗传性和野生型 TTR 相关的淀粉样变性病,包括家族性淀粉样神经病。也在开发本品以治疗 TTR 介导的淀粉样心肌病。目前处于 III 期临床研究中

2019 年 12 月,针对遗传性甲状腺素介导的淀粉样蛋白多发性神经病患者启动了 III 期临床试验(NEURO-TTRansform),目前试验仍在进行中。2018 年 12 月,加拿大启动了针对健康和遗传性甲状腺素介导的淀粉样变性病(hATTR)患者的 I/II 期试验,2019 年 9 月,第 1 阶段的积极数据公布。2020 年 1 月,针对 ATTR-CM 患者启动 III 期试验“CARDIO-

TTRansform”。同时,公司预计将在 2021—2025 年为 hATTR 和 ATTR-CM 提交新药申请。

一项在健康志愿者和患者中开始的双盲、随机、安慰剂对照、平行分配、剂量递增的 I/II 期研究(NCT03728634, ION-682884-CS1)(预期 $n=56$)用 hATTR 评估单剂量和多剂量 sc AKCEA-TTR-LRx 的安全性、耐受性、药动学和药效学特征。其 I 期阳性数据结果表明,每月接受 45、90 mg ION-682884 的患者在第 13 周时 TTR 水平分别平均降低了 86%、94%,而在接受单次 120 mg 注射的患者中,在第 4 周时平均降低了 86%^[29]。试验一直呈现较好的安全性和耐受性。

3 结语

我国于 2019 年公布了《罕见病诊疗指南》,其中收录了特发性心肌病^[30]。根据发病机制,特发性心肌病又分为遗传性、遗传和非遗传混合性及获得性 3 种。遗传性特发性心肌病主要包括特发性或家族性扩张型心肌病、致心律失常型右室发育不良/心肌病、特发性或家族性限制型心肌病、左室致密化不全以及遗传性转甲状腺素蛋白相关心肌淀粉样变。hATTR 是常染色体显性遗传,由转甲状腺素蛋白基因突变产生异常 TTR 蛋白沉积在多个组织器官,导致淀粉样变,以进行性神经病变和心肌病为主要特征。

目前,在全球上市的用于治疗 ATTR-CM 的药物主要有帕替司兰钠、伊诺特生钠、氯苯唑酸葡甲胺软胶囊。其通过抑制 TTR 基因和运甲状腺素蛋白,从而防止淀粉样蛋白沉积,进而治疗 ATTR-CM。正在开发中的可能会用于治疗 ATTR-CM 的药物主要有 III 期临床的 BridgeBio Pharma 公司的 acoramidis(适应症为 TTR 淀粉样变性病,包括与 ATTR-CM 和多发性神经病以及舒张性心力衰竭和周围神经系统疾病),Alnylam Pharmaceuticals 公司的 vutrisiran 和 Ionis Pharmaceuticals 公司的 ION-682884; II 期临床研究的还有 Columbia University 的 CAEL-101(拟用于轻链淀粉样变性)、Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo 的 doxycycline hyclate(拟用于淀粉样变性,包括家族性淀粉样多发性神经病(FAP)和系统性淀粉样变性)和 SOM Biotech SL 的 tolcapone(运甲状腺素蛋白淀粉样变性);还有 Proclara Biosciences 的 NPT-189 处于 I 期临床研究中,拟用于治疗系统性淀粉样变性病。因此罕见病 ATTR-CM 治疗药物已

被批准3个,在研品种共有7个,相信在不久的将来这一疾病的治疗药物将会越来越丰富,患者也将获得更好的治疗。

参考文献

- [1] 李莹莹. 转甲状腺素蛋白相关心肌淀粉样变的认识及诊断进展 [J]. 中国循环杂志, 2018, 33(8): 826-829.
- [2] 曹敏, 姚亚丽. 转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 452-455.
- [3] 中国医药创新促进会. 心脏罕见病——转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病 (ATTR-CM) 全国专家研讨会在京顺利召开 [OL]. [2019-02-18]. http://www.phirda.com/artilce_19342.html?cId=1.
- [4] 田庄, 张抒杨, 方全. 转甲状腺素蛋白淀粉样变药物治疗研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(2): 140-144.
- [5] Massimiliano L, Perry M E. Tafamidis for the treatment of transthyretin amyloidosis [J]. *Future Cardiol*, 2019, 15(2): 53-61.
- [6] Pfizer. US FDA accepts regulatory submissions for review of tafamidis to treat transthyretin amyloid cardiomyopathy [DB/OL]. [2019-01-14]. <https://www.biospace.com/article/releases/us-fda-accepts-regulatory-submissions-for-review-of-tafamidis-to-treat-transthyretin-amyloid-cardiomyopathy/>.
- [7] 孟佳欣, 赵冬梅. tafamidis 治疗转甲状腺素淀粉样变性的研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(11): 1-5.
- [8] Maurer M S, Grogan D R, Judge D P, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(3): 519-526.
- [9] Pfizer. Tafamidis phase 3 transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-ACT) study results presented as late-breaking data at the ESC congress 2018 [DB/OL]. [2019-08-27]. <https://www.biospace.com/article/releases/tafamidis-phase-3-transthyretin-amyloid-cardiomyopathy-attr-act-study-results-presented-as-late-breaking-data-at-the-esc-congress-2018/>.
- [10] FDA. Vyndaqel and Vyndamax [DB/OL]. [2019-05-06] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211996s000,212161s000lbl.pdf.
- [11] Mundayat, R. Positive effectiveness of tafamidis in delaying disease progression in transthyretin familial amyloid polyneuropathy up to 2 years: an analysis from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS) [J]. *Neurol Ther*, 2018, 7(1): 87-101.
- [12] 药明康德. Eidos 完成 6400 万美元 B 轮融资从源头治疗心肌病 [OL]. [2018-04-09]. https://med.sina.com/article_detail_100_2_43991.html.
- [13] Schroeder K L, Paulitz T C. First report of root rot caused by rhizoctonia solani AG-10 on canola in Washington state [J]. *Plant Dis*, 2012, 96(4): 584-588.
- [14] Daniel P J, Stephen B H, Rodney H F, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(3): 285-295.
- [15] Kevin F M, Riley M G, Emily E P, et al. Molecular dynamics simulation study of AG10 and tafamidis binding to the Val122Ile transthyretin variant [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2020, 21: 100721.
- [16] Benson M D, Waddington M, Berk J L. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 22.
- [17] Keam S J. Inotersen first global approval [J]. *Drugs*, 2018, 78(13): 1371-1376.
- [18] Hawkings P N, Ando Y, Dispenzeri A, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis [J]. *Ann Med*, 2015, 47(8): 625-638.
- [19] Benson M D, Waddington-Cruz M, Berk J L, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis [J]. *New Eng J Med*, 2018, 379(1): 22-31.
- [20] FDA. Tegsedi [DB/OL]. [2018-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211172lbl.pdf.
- [21] Rizk M, Tüzmen S. Patisiran for the treatment of patients with familial amyloid polyneuropathy [J]. *Drugs Today (Barcelona)*, 2019, 55(5): 315-327.
- [22] Heras-Palou C. Patisiran's path to approval as an RNA therapy [J]. *Nature*, 2019, 574(778): S7.
- [23] 毕雪, 张永凯, 李楠, 等. 治疗家族性淀粉样多发性神经病变新药 patisiran [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(4): 372-375.
- [24] FDA. Onpattro [DB/OL]. [2018-12-31]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210922s000lbl.pdf.
- [25] Alnylam Pharmaceuticals Inc. Alnylam presents new long-term results from global open-label extension study of Onpattro (patisiran) at the European Academy of Neurology Virtual Congress 2020 [OL]. [2020-05-22]. <http://investors.alnylam.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1046858>.
- [26] Alnylam Pharmaceuticals Inc. Alnylam announces 2020 product and pipeline goals and provides updates at R & D day [OL]. [2019-11-22]. <https://www.businesswire.com/news/home/20191122005105/en/Alnylam-Announces-2020-Product-Pipeline-Goals-Updates>.
- [27] Alnylam Pharmaceuticals Inc. Alnylam presents new clinical results from the apollo phase 3 study of patisiran at the 16th international symposium on amyloidosis [OL]. [2018-03-28]. <https://www.biospace.com/article/releases/alnylam-presents-new-clinical-results-from-the-apollo-phase-3-study-of-patisiran-at-the-16th-international-symposium-on-amyloidosis/>.
- [28] David A, Karsten V. Phase 1 study of ALN-TTRsc02, a subcutaneously administered investigational RNAi therapeutic for the treatment of transthyretin-mediated amyloidosis [J]. *Rev Neurol*, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.01.339>.
- [29] Akcea Therapeutics Inc. Positive phase 1 results of AKCEA-TTR-LRx presented at the heart failure society of America annual meeting [OL]. [2019-09-16]. <https://ir.akceatx.com/2019-09-16-Positive-Phase-1-Results-of-AKCEA-TTR-LRx-Presented-at-the-Heart-Failure-Society-of-America-Annual-Meeting>.
- [30] 国家卫生健康委. 罕见病诊疗指南 [DB/OL]. [2019-02-27]. <http://www.nhc.gov.cn/zygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333/files/e2113203d0bf45d181168d855426ca7c.pdf>.