

A/B 型流感病毒治疗药物——Laninamivir Octanoate Hydrate

王利华¹, 赵丽嘉^{2*}, 刘永贵², 陈常青²

1. 天津医药集团 太平医药有限公司, 天津 300040

2. 天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

关键词: Laninamivir Octanoate Hydrate; CS-8958; R-125489; 长效神经氨酸酶抑制剂; A 型、B 型流感病毒感染; 干粉吸入剂; 单次吸入给药

中图分类号: R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)02-0144-08

1 药物概况

商品名: INAVIR®

通用名: Laninamivir Octanoate Hydrate (暂译)

名：拉尼娜米韦辛酸酯水合物)

临床试验代号: CS-8958

原研公司：日本第一三共株式会社

类别：长效选择性神经氨酸酶（neuramidinase）

NA) 抑制剂/抗流感病毒药物

分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$

相对分子质量: 490.55

化学名(3-酰化): (2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-乙酰胺基-4-

胍基-2-[(1*R*, 2*R*)-2-羟基-1-甲氧-3-(辛酰氧)丙基]-3, 4-二氢-2*H*-吡喃-6-羧酸一水合物

化学名(2-酰化): (2*R*, 3*R*, 4*S*)-3-乙酰胺基-4-胍基-3-[(1*R*, 2*R*)-2-羟基-1-甲氧-2-(辛酰氧)丙基]-3, 4-二氢-2*H*-吡喃-6-羧酸一水合物

CAS 号: 203120-46-1 (3-酰化的无水物);
1010069-63-2 (2-酰化的无水物)

结构式：见图 1

适应症：A 型（甲型）、B 型（乙型）流感病毒感染症。

用法与用量：成人单次吸入给药 40 mg。儿童，未满 10 岁单次吸入给药 20 mg，10 岁以上单次吸入给药 40 mg。

不良反应：截至批准时，安全性评价对象 1 571 例中有 159 例（10.1%）确认发生含临床检查值异常在内的不良反应，主要不良反应为腹泻（4.7%）、恶心（0.8%）、ALT（GPT）升高（0.8%）、胃肠炎（0.7%）等。

获批单位：日本第一三共株式会社

批准日期：2010 年 9 月 10 日

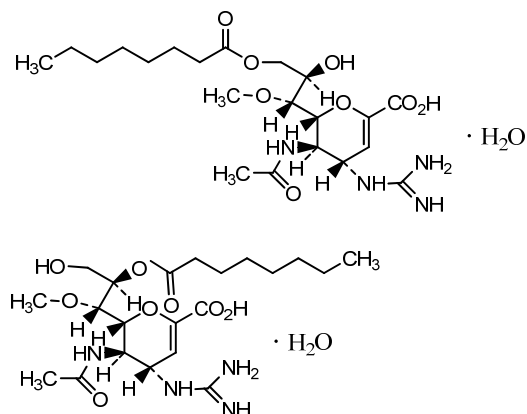


图 1 Laninamivir Octanoate Hydrate 的结构

Fig. 1 Structure of Laninamivir Octanoate Hydrate

上市日期：2010 年 10 月 19 日

剂型规格：干粉吸入剂，20 mg

价 格: 2 080.5 日元/套

物质专利: WO01081331 【优先权: 2000-04-25】

(JP)】

中国专利 1: CN101679339【优先权: 2007-04-11】

(JP)】

中国专利 2: CN101715343【优先权: 2007-03-07】

(JP)】

2 相关背景

NA 在流感病毒复制过程中起重要作用。1969 年合成了第一个 NA 抑制剂 Neu5Ac2en^[1]。本品是具有 NA 抑制活性的 R-125489 的前药,系 R-125489 的辛酸酯,经加水分解转化成活性代谢物 Laninamivir,选择性抑制 A (甲)型、B (乙)型流感病毒的 NA (IC₅₀: 1.29~38.8 nmol/L)^[2],通过阻止新形成的病毒感染细胞释放达到抑制病毒复制的作用。是日本第一三共株式会社开发的长效选择性 NA 抑制剂。

此前,日本国内批准用于临床的抗流感病毒药物有 M2 通道阻断剂盐酸金刚烷胺(商品名: Symmetrel)、磷酸奥塞米韦(商品名: 达菲)、扎那米韦水合物(商品名: Relenza) 3 种。

近年来现有抗流感病毒药物的耐药性报告不断增多,而新型流感病毒全球性大爆发的危险却与日俱增。而且,现有的抗流感病毒药物存在用药依从性问题,大多需要反复服药直至痊愈。在这种背景下,针对流感病毒感染,探寻新的治疗途径和方案,力求推出只需单次给药即可达到治疗目的的药物正是新药研发人员开发本品的初衷。日本第一三共株式会社 2010 年 1 月提交本品生产销售申请案,同年 9 月 10 日获得日本厚生劳动省批准用于治疗成人及儿童 A 型、B 型流感病毒感染。

2010 年 10 月 19 日,本品在日本上市销售。第一三共株式会社计划至 2011 年 3 月末,向市场推出约 400 万人份(按人均 40 mg 计算)的制剂,以应对当季流感流行。

3 药物合成^[3]

酰胺(1)在 HgCl_2 、 Et_3N 存在下以 DMF 为溶剂与 Boc 保护的硫脲反应,得到保护后的胍基衍生物(3),然后 3 在 NaOH 或者 K_2CO_3 的水甲醇溶液中经水解得到羧酸中间体(4),4 在 80 °C 甲醇中搅拌反应脱 Boc 保护得到 Laninamivir(5),随后 5 在盐酸甲醇溶液中与 1,1,1-三甲氧基辛烷进行选择性酰化得到目标产物。合成路线见图 2。

4 药效药理

本品为前体药物,经加水分解转化为 Laninamivir 后显示出其抗病毒作用。

4.1 作用机制

本品吸入给药后,转化为活性代谢物 Laninamivir,长时间停留在人体内病毒增殖部位气道、肺部,选择性阻断 A 型及 B 型流感病毒的 NA,切断子代病毒颗粒从受感染细胞表面游离,达到抑制病毒细胞增殖作用。

4.2 药效药理实验结果

4.2.1 体外抗病毒作用 Laninamivir 在体外低浓度(实验室株 IC_{50} 3.32~38.80 nmol/L,临床分离株 IC_{50} 1.29~26.50 nmol/L)即可阻断 A 型及 B 型流感病毒的 NA^[2]。而且, Laninamivir 在体外对磷酸奥塞米韦耐药株(IC_{50} 5.62~48.90 nmol/L)、新型流感病毒(A/H1N1 型, IC_{50} 0.41 nmol/L)及高致病性禽流感病毒(A/H5N1 型, IC_{50} 0.28~2.1 nmol/L)也

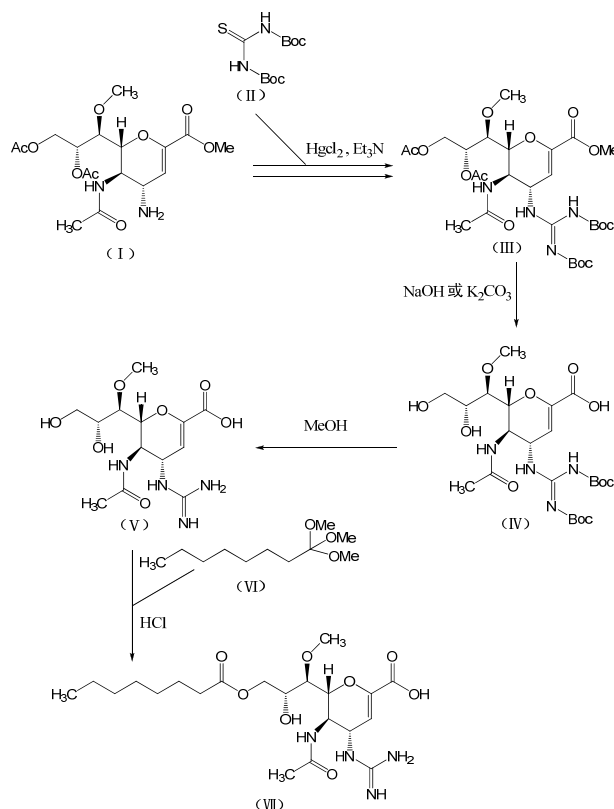


图 2 Laninamivir Octanoate Hydrate 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of Laninamivir Octanoate Hydrate

显示出抗病毒活性^[4-5]。

现在,人间流行的已知 NA 亚型为 N1 及 N2,而 N3~N9 多在动物间传播。但这并不排除 N3~N9 流感病毒在人间传播的可能性。对 Laninamivir 进行的体外研究表明,其对来自动物的 N1~N9 亚型流感病毒株的 NA 抑制活性的 IC_{50} 为 1.81~27.90 nmol/L,病毒增殖抑制活性的 IC_{50} 为 0.26~2.50 nmol/L,证实对已知的所有亚型都具有抑制活性。

4.2.2 体内抗病毒作用 A 型流感病毒小鼠感染模型实验证实,本品单次经鼻给药 6.6~660.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组,肺组织病毒滴度显著降低; 21~190 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组,小鼠存活数量显著增加^[6]。

B 型流感病毒白鼬(ferret)感染模型实验证实,本品单次经鼻给药(24~240 $\mu\text{g}/\text{kg}$)组其鼻腔清洗液中病毒滴度显著降低。

新型流感病毒(A/H1N1)小鼠感染模型实验证实,本品单次经鼻给药 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组,肺组织病毒滴度显著降低^[4]。

高致病性禽流感病毒(A/H5N1)小鼠感染模型实验证实,本品单次经鼻给药 75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上组感染

3 d后、750 $\mu\text{g/kg}$ 以上组感染 6 d后, 肺组织病毒滴度显著降低(表1)^[5]。

4.2.3 耐药性 为验证本品对流感病毒感染症的疗效, 在日本国内进行了 8 个临床试验(国际共同试验 1 个), 对自 1 917 例患者体内分离得到的流感病毒株检测结果, 未发现对活性代谢物 Laninamivir 敏感性降低的病毒株。

5 药动学

5.1 血药浓度

5.1.1 健康成人 日本国内健康成年男性 16 例接受本品单次吸入给药 20 mg 或 40 mg, 本品及其活性代谢物 Laninamivir 的主要药动学参数见表 2^[7]。

5.1.2 儿童 日本国内 4~12 岁流感病毒感染患儿 19 例接受本品单次吸入 20 mg 或 40 mg, 本品及其

表 1 高致病性禽流感病毒(A/H5N1)小鼠感染模型实验中病毒滴度

Table 1 Virus titers in A/H5N1 virus-infected mice subsequently treated with drug

病 毒	组 别	给药量	病毒滴度/g					
			3 d		6 d		9 d	
			肺	脑	肺	脑	肺	脑
HN30408d7 株	对照组	—	5.9±0.4	<1.6	5.8±1.1	4.6, 4.7	—	—
	Laninamivir Octanoate	75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	4.1, 5.0	<1.6	5.1±0.3	2.0±0.3	5.9±1.1	5.5±0.4
		750 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	4.1, 4.5	<1.6	4.0, 4.3	<1.6	2.7±1.5	<1.6
		1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	2.0	<1.6	<1.7	<1.6	3.0, 3.5	<1.6
	磷酸奥塞米韦	10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	6.2±0.2	<1.6	6.4±0.6	4.8±1.5	6.1	5.1
		100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	6.0±0.1	<1.6	5.2±1.1	2.5, 2.5	4.9±1.8	4.8
		5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	5.0±0.6	<1.6	5.5±0.4	2.9±0.4	4.7±0.6	4.7±0.4
		(2 次/d、连续 5 d)						
		50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	5.0, 5.3	<1.6	3.8±0.5	<1.6	4.7±1.4	3.7
		(2 次/d、连续 5 d)						
Ind3006 株	对照组	—	7.2±0.1	<1.6	7.3±0.2	3.7±0.3	—	—
	Laninamivir Octanoate	75 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	6.4±0.2	<1.6	7.2±0.1	<1.6	<1.7	<1.6
		750 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	6.0, 6.0	<1.6	6.0, 6.9	<1.6	<1.7	<1.6
		1 500 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	2.4, 4.8	<1.6	4.5±1.4	<1.6	<1.7	<1.6
	磷酸奥塞米韦	10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	7.5±0.1	<1.6	7.5±0.2	3.1±0.3	<1.7	<1.6
		100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	7.2±0.1	<1.6	7.4±0.2	2.6±0.1	<1.7	<1.6
		5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	6.5, 7.2	<1.6	7.4±0.1	3.2±1.2	<1.7	<1.6
		(2 次/d、连续 5 d)						
		50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	7.1±0.2	<1.6	7.2±0.1	3.3±0.9	<1.7	<1.6
		(2 次/d、连续 5 d)						

表 2 健康成人单次吸入 Laninamivir Octanoate 后的药动学参数(n=8)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of Laninamivir Octanoate after single inhalation administration in healthy adults (n=8)

参 数	单 位	Laninamivir Octanoate		Laninamivir	
		20 mg	40 mg	20 mg	40 mg
$C_{\max}$	$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	145.3±40.2	336.5±112.3	19.0±3.1	38.3±9.8
$t_{\max}^*$	h	0.25 (0.25~0.25)	0.25 (0.25~0.25)	4.0 (3.0~6.0)	4.0 (3.0~6.0)
AUC_{0-t_z}	$\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	440.3±81.6	1 018 ±242	558.0±96.4	1 080 ±156
$t_{1/2}$	h	1.79±0.11	2.70±0.40	66.6±9.1	74.4±19.3

* 中间值(最小值~最大值), 下表同

* intermediate value (minimum—maximum), same as follows

活性代谢物 Laninamivir 的血药浓度变化情况见表3。

5.1.3 高龄者 日本国内健康高龄者(65岁以上)6例接受本品单次吸入给药40 mg, 本品及其活性代谢物 Laninamivir 的血药浓度变化情况与药动参数与健康非高龄者(20~45岁)比较结果见表4。

5.1.4 肾功能不全患者 日本国内肾功能不全(根据肌酐清除率值标准判断)患者13例(轻度4例、中度5例、重度4例)接受本品单次吸入20 mg时, 本品及其活性代谢物 Laninamivir 血药浓度变化情况与肾功能正常组(7例)比较结果见表5。

5.2 蛋白结合率(体外超速离心法)

人血浆蛋白结合率: 本品(2、5、20 $\mu\text{g/mL}$)为67%~70%, 其活性代谢物 Laninamivir (0.2、2、20 $\mu\text{g/mL}$)为0.4%以下。

5.3 代谢

推测本品吸入给药后, 在气管及肺部经脱水转化为活性代谢物 Laninamivir。在采用人肝微粒体进行的活体外代谢试验中, 本品及 Laninamivir 对主要细胞色素 P450 同工酶(1A2、2C9、2C19、2D6及3A4)未显示抑制作用。而且, 在人体培养肝细胞中未发现本品及 Laninamivir 对细胞色素 P450 同工酶(1A2、3A4)有诱导作用。

表3 4~12岁流感病毒感染患儿单次吸入 Laninamivir Octanoate 后的血药浓度
Table 3 Plasma concentration of Laninamivir Octanoate after single inhalation administration in 4—12 years-old children infected by influenza virus

检测对象	给药量/mg	n	给药后不同时间的血药浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			
			1 h	4 h	24 h	144 h
Laninamivir Octanoate	20	8	91.1 $\pm$ 53.7	32.0 $\pm$ 17.6	0.5 $\pm$ 0.7	—
	40	11	204.7 $\pm$ 90.1	74.7 $\pm$ 31.3	1.1 $\pm$ 0.6	—
Laninamivir	20	8	12.0 $\pm$ 8.1	17.6 $\pm$ 10.0	5.3 $\pm$ 2.7	0.5 $\pm$ 0.8
	40	11	21.7 $\pm$ 7.7	32.7 $\pm$ 10.0	9.6 $\pm$ 3.0	2.0 $\pm$ 1.1

表4 健康高龄者单次吸入 Laninamivir Octanoate 后的药动学参数(n=6)

Table 4 Pharmacokinetic parameters of Laninamivir Octanoate after single inhalation administration in healthy elder (n=6)

参数	单位	Laninamivir Octanoate		Laninamivir	
		高龄者	非高龄者	高龄者	非高龄者
$C_{\max}$	$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	83.4 (37.6)	179.7 (56.6)	15.5 (23.0)	29.5 (30.0)
$t_{\max}^*$	h	0.50 (0.5~0.5)	0.50 (0.5~1.5)	4.00 (4.0~6.0)	4.00 (4.0~4.0)
$\text{AUC}_{0-\text{tz}}$	$\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$	379.1 (34.7)	654.1 (52.6)	652.0 (30.7)	815.1 (31.8)
$t_{1/2}$	h	2.47 (16.7)	1.88 (6.0)	67.48 (18.7)	60.36 (20.3)

表5 肾功能不全者单次吸入 Laninamivir Octanoate 后的药动学参数

Table 5 Pharmacokinetic parameters of Laninamivir Octanoate after single inhalation administration in renal dysfunction patients

检测对象	分组	n	$C_{\max}/(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	$t_{\max}^*/\text{h}$	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}/(\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1})$	$t_{1/2}/\text{h}$
Laninamivir Octanoate	正常组	7	74.3 (77.0)	0.5 (0.5~1.5)	338 (66.1)	2.3 (16.2)
	轻度不全	4	57.4 (47.5)	1.0 (0.5~2.0)	306 (55.0)	2.6 (10.7)
	中度不全	5	65.7 (36.1)	0.6 (0.5~2.0)	420 (39.8)	2.7 (13.7)
	重度不全	4	57.9 (90.6)	1.5 (0.5~3.0)	400 (60.9)	3.5 (5.8)
Laninamivir	正常组	7	15.8 (46.9)	6.0 (4.0~6.0)	570 (52.9)	56.1 (23.3)
	轻度不全	4	14.5 (59.6)	5.0 (4.0~6.0)	629 (66.0)	54.1 (22.1)
	中度不全	5	25.1 (33.6)	6.0 (6.0~12.0)	1 158 (51.6)	53.2 (14.9)
	重度不全	4	29.9 (48.3)	12.0 (8.0~36.0)	2 804 (70.5)	57.0 (46.3)

5.4 排泄

日本健康成人男性 8 例接受本品单次吸入给药 40 mg, 144 h 后累计尿中活性代谢物 Laninamivir 排泄率为给药量的 23.1%。

6 非临床 - 安全性药理实验

活体实验研究本品对小鼠中枢神经系统(一般症状观察、运动活性、动作协调性及海索比妥麻醉时间)和胃肠道系统的影响,以及对大鼠心血管系统、呼吸系统、肾/泌尿系统的影响;体外实验研究本品对摘自豚鼠心脏的心跳数、心肌收缩情况的影响,结果并未发现本品与实验中观察到的变化呈剂量依赖性,高剂量组只有些许轻微变化,并无统计学意义,因此确定本品在临床应用中不会带来安全性方面的问题^[8]。

7 非临床 - 毒性实验^[9]

7.1 单次给药毒性实验

鼠及狗接受本品单次吸入给药毒性实验,未见一般状态异常及给药导致的死亡病例,推断最小致死量雌雄鼠均大于 178.6 mg/(kg·d),雄性狗大于 40.2 mg/(kg·d),雌性狗大于 39.6 mg/(kg·d)。

小鼠及大鼠接受本品及 Laninamivir 单次静脉注射给药毒性实验,未见一般状态异常及给药导致的死亡病例,本品最小致死量均大于 125 mg/(kg·d), Laninamivir 最小致死量均大于 70 mg/(kg·d)。幼鼠接受本品单次吸入给药毒性实验,死亡病例中未见一般状态及病理解剖方面的变化,本品对幼鼠的最小致死量大于 105 mg/(kg·d),与成年鼠相比未见明显异常。

7.2 反复给药毒性实验

鼠接受本品 2 周内反复吸入给药毒性实验,一般状态、体质量及摄食量、尿检、眼科检查、血液检查、血液化学检查、器官质量、病理解剖及病理组织检查未见本品引起的变化,无毒性药量为 84.9 mg/(kg·d)。

狗接受本品 2 周内反复吸入给药毒性试验,未见一般状态变化,也未见给药引起的死亡病例,且体质量、摄食量、尿检、心电图、眼科检查、血液检查、血液化学检查、器官质量、病理解剖及病理组织检查也未见本品引起的变化,无毒性药量为 38.1 mg/(kg·d)。

鼠接受 CS-8958-B20(含原药 20%的本品与无水乳糖的混合粉末,依据临床试验用制剂标准处方) 4 周内反复吸入给药毒性实验,未见一般状态变化

及给药引起的死亡病例,体质量、摄食量、尿检、眼科检查、血液检查、血液化学检查、器官质量、病理解剖及病理组织检查也未见本品引起的毒理学变化,无毒性药量为 5.8 mg/(kg·d)。

狗接受 CS-8958-B20 在 4 周内反复吸入给药毒性实验,未见一般状态变化及给药引起的死亡病例,体质量、摄食量、尿检、心电图、眼科检查、血液检查、血液化学检查、器官质量、病理解剖及病理组织检查也未见本品引起的变化,无毒性药量为 5.76 mg/(kg·d)。

幼鼠接受 CS-8958-B20 在 4 周内反复吸入给药毒性实验,未见一般状态变化及给药引起的死亡病例,体质量、摄食量、神经毒性作用评价、尿检、眼科检查、血液检查、血液化学检查、器官质量、病理解剖及病理组织检查也未见本品引起的毒理学变化,无毒性药量为 9.1 mg/(kg·d),且与成年鼠相比未见明显异常,没有本质及剂量上的差异。

7.3 遗传毒性实验

细菌回复突变实验、染色体异常实验、微核实验结果均呈阴性,故认为本品及 Laninamivir 未显示遗传毒性。

7.4 繁殖发育毒性实验

大鼠及兔繁殖发育毒性实验显示本品不具生殖发育毒性。

7.5 局部刺激性实验

兔眼部黏膜刺激性实验中,尽管给予本品及 CS-8958-B20 在 1 h 后均出现流泪现象,但没有实质性刺激,因此认为本品制剂对黏膜未显示刺激性。

8 临床试验

8.1 成人临床试验有效性^[10]

8.1.1 体温恢复至正常的时间 如表 6 所示,以体温恢复至正常的时间作为分析指标,日本 II 期临床单次给药试验中本品(CS-8958) 20 mg 组和磷酸奥塞米韦组的中间值差(95%置信区间)为 11.4(9.7~13.7) h, 95%置信区间的上限未达 24 h,故表明前者作为抗流感病毒药物有效,但比后者恢复至正常体温的时间稍长。

台湾 II 期临床试验中本品 20 mg 组和安慰剂组的中间值差(95%置信区间)为 -3.0(-11.5~8.1) h,无明显差别。所有试验组体温恢复至正常的时间都非常短。

国际多中心 III 期临床试验中本品各组 and 磷酸奥塞米韦组的中间值差(95%置信区间),本品 20 mg

表6 CS-8958 使成人体温恢复至正常的时间
Table 6 Time for CS-8958 returning adult's body temperature to normal

试验名	给药组	受试人数	中间值 ^{a)} /h (95%置信区间)	中间值差/h (95%置信区间)	P 值 ^{b)}
日本 II 期临床单次给药试验 (CS8958-A-J201)	CS-8958 5 mg	79	55.8 (44.6~167.4)	13.3 (-0.6~20.4)	0.627
	CS-8958 10 mg	83	54.3 (44.7~58.5)	11.8 (-3.3~16.5)	0.184 5
	CS-8958 20 mg	77	53.9 (39.7~63.3)	11.4 (-9.7~13.7)	0.801 1
	磷酸奥塞米韦	83	42.5 (33.5~46.7)	—	—
台湾 II 期临床试验 ^{c)} (CS8958-A-A202)	CS-8958 10 mg	56	39.7 (32.2~45.7)	0.0 (-9.0~8.8)	0.955 2
	CS-8958 20 mg	59	36.7 (25.5~44.5)	-3.0 (-11.5~8.1)	0.617 1
	安慰剂	59	39.7 (31.0~43.6)	—	—
国际多中心 III 期临床试验 (CS8958-A-J301)	CS-8958 20 mg	326	58.0 (52.3~66.9)	3.3 (-2.8~9.1)	0.318 8
	CS-8958 40 mg	334	55.3 (46.6~64.0)	-0.6 (-5.8~5.7)	0.981 3
	磷酸奥塞米韦	336	54.7 (48.2~62.2)	—	—
日本 II 期临床反复给药试验 (CS8958-A-J203)	CS-8958 20 mg 2 次	93	61.5 (54.1~68.0)	-3.2 (-10.8~9.0)	0.818 2
	磷酸奥塞米韦	94	64.7 (56.3~70.0)	—	—

a-根据 Kaplan-Meier 曲线法推断; b-普通 Wilcoxon test; c-该试验测量耳内体温, 故正常体温规定为 37.2 °C 以下 (腋下体温标准 36.9 °C 以下)

a-deduced according to Kaplan-Meier curve; b-general Wilcoxon test; c- ear temperature was measured, so normal temperature was defined as below 37.2 °C (armpit temperature standard was defined as below 36.9 °C)

组为 3.3 (-2.8~9.1) h、40 mg 组为 -0.6 (-5.8~5.7) h, 本品各组体温恢复至正常的时间与磷酸奥塞米韦组相当。

日本 II 期临床反复给药试验中本品 20 mg 2 次给药组和磷酸奥塞米韦组的中间值差 (95% 置信区间) 为 -3.2 (-10.8~9.0) h, 前者体温恢复至正常的时间与后者相当。而国际多中心 III 期临床试验显示本品 40 mg 组和磷酸奥塞米韦组相同。2 项临床试验结果显示, 本品 20 mg 2 次吸入给药与 40 mg 单次吸入给药, 使体温恢复至正常水平的疗效相当。

以上试验, 确认在令体温恢复至正常水平方面, 本品 40 mg 单次给药及 20 mg 2 次给药都发挥出显著疗效。

8.1.2 病毒效价 日本 II 期临床单次给药试验、台湾 II 期临床试验、国际多中心 III 期临床试验、日本 II 期临床反复给药试验结果表明, 本品 40 mg 单次吸入给药疗效十分显著。

8.1.3 病毒抗体效价 采用血细胞凝集抑制反应检测法测定病毒抗体效价, 结果显示本品与磷酸奥塞米韦同样不会抑制伴有病毒感染的抗体产生。

8.1.4 按病毒亚型评价 国际多中心 III 期临床试验结果显示, 与磷酸奥塞米韦相比, 本品 20 mg 组对 AH3 型病毒效果不十分显著, 但 40 mg 组对 AH1 型、AH3 型都有效。台湾 II 期临床试验结果显示,

与安慰剂组相比, 本品各组患病时间少于安慰剂组, 患病时间中间值: 本品 10 mg 组 62.4 h、20 mg 组 58.4 h, 安慰剂组 112.8 h, 由此认为本品对 B 型流感病毒的疗效也值得期待。

8.2 儿童临床试验有效性^[11]

8.2.1 受试者背景 9 岁以下受试者的平均年龄为 6.8 (3~9) 岁, 5 岁以下幼儿为 20.1%。10 岁及以上受试者的平均年龄为 12.2 (10~19) 岁, 其中 15 岁以下约占 90%。

8.2.2 流感患病时间 以 9 岁以下儿童为对象的试验中, 本品各组流感患病时间 (体温 37.4 °C 以下) 与磷酸奥塞米韦组的中间值差 (95% 置信区间) 为 20 mg 组 -31.0 (-50.3~-5.5) h、40 mg 组 -31.9 (-43.4~0.5) h, 20 mg 组 ($P=0.009 9$) 明显短于磷酸奥塞米韦组、40 mg 组也有短于磷酸奥塞米韦组的倾向; 本品各组流感患病时间 (体温 36.9 °C 以下) 与磷酸奥塞米韦组的中间值差 (95% 置信区间) 为 20 mg 组 -41.2 (-48.5~-4.7) h、40 mg 组 -29.0 (-45.4~-1.5) h, 都明显早于 (20 mg 组 $P=0.017 8$, 40 mg 组 $P=0.032 9$) 磷酸奥塞米韦组。

10 岁及以上儿童为对象的试验中, 本品 40 mg 组流感患病时间与 20 mg 组的中间值差 (95% 置信区间) 为 -11.1 (-32.9~13.0) h, 40 mg 组有短于 20 mg 组的倾向。

由此分析, 流感患病时间评价指标上, 9 岁以

下儿童患者中,本品 20、40 mg 都发挥了显著效果;10 岁及以上儿童患者中,本品 40 mg 疗效十分显著,比 20 mg 效果更强。

8.2.3 体温恢复至正常的时间 以 9 岁以下儿童为对象的试验中,体温恢复至 37.4 °C 以下的时间本品各组与磷酸奥塞米韦组的中间值差(95%置信区间)为 20 mg 组-7.4 (-16.0~1.7) h、40 mg 组-2.8 (-13.2~3.2) h,本品各组与磷酸奥塞米韦组疗效相当。10 岁及以上儿童为对象的试验中,体温恢复至 36.9 °C 以下的时间本品 40 mg 组与 20 mg 组的中间值差(95%置信区间)为-1.9 (-12.1~11.7) h,疗效相当。由此分析,体温恢复至正常评价指标上,本品 40 mg 与 20 mg 均疗效十分显著。

8.2.4 病毒效价 以 9 岁以下儿童为对象的试验中,给药第 3 天病毒效价未检出临界值的比例,本品 20 mg 组和 40 mg 组均低于磷酸奥塞米韦组;而到了第 6 天则本品 40 mg 组高于磷酸奥塞米韦组,20 mg 组显著高于磷酸奥塞米韦组。

10 岁及以上儿童为对象的试验中,给药第 3 天病毒效价平均值各组相当;给药第 3 天、第 6 天的病毒效价未检出临界值的比例,本品各组均与 9 岁以下儿童为对象的试验结果相当。由此认为,本品 40 mg 与 20 mg 在病毒效价上表现均十分出色。

8.2.5 病毒抗体效价 对所有病毒亚型,本品组病毒抗体效价和磷酸奥塞米韦组表现相当。由此认为不会抑制伴有病毒感染的抗体产生。

8.2.6 按病毒亚型评价 以 9 岁以下儿童为对象的试验中,与磷酸奥塞米韦组相比,本品对 AH1 型病毒疗效出色,对奥塞米韦耐药株也发挥了出色的临床效果;对 AH3 型病毒效果较弱;对 B 型病毒表现出强效的可能性。

8.3 疗效评价

根据日本 II 期临床单次给药试验、台湾 II 期临床试验、国际多中心 III 期临床试验、II 期临床反复给药试验结果,可以确认本品 40 mg 对成人及儿童流感病毒感染症的疗效。

9 不良反应^[13]

9.1 不良反应发生率

成人受试者,1 295 例接受本品给药的流感病毒感染症患者中,25.1% (325 名) 确认出现不良反应,比较常见的不良反应为腹泻 6.0% (78 名)、恶心 1.5% (20 名)、鼻咽炎 1.55% (20 名)、丙氨酸氨基转移酶升高 1.0% (13 名)、眩晕 1.0% (13

名);而接受磷酸奥塞米韦给药的 513 例流感病毒感染症患者中,27.1% (139 名) 确认出现不良反应,比较常见的不良反应为鼻咽炎 2.3% (12 名)、头痛 1.4% (7 名)、口腔疱疹 1.0% (5 名)、咳嗽 1.0% (5 名)、荨麻疹 1.0% (5 名)。

儿童受试者,276 例接受本品给药的流感病毒感染症患者中,27.9% (77 名) 确认出现不良反应,比较常见的不良反应为腹泻 4.3% (12 名)、上呼吸道感染 4.3% (12 名)、胃肠炎 2.9% (8 名)、支气管炎 2.2% (6 名);而接受磷酸奥塞米韦给药的 62 例流感病毒感染症患者中,38.7% (24 名) 确认出现不良反应,常见不良反应为呕吐 6.5% (4 名)、支气管炎 6.5% (4 名)、上呼吸道感染 6.5% (4 名)。

9.2 不良反应程度

成人受试者,1 295 例接受本品给药的流感病毒感染症患者中确认出现轻度不良反应 205 例 (15.8%)、中度不良反应 105 例 (8.1%)、重度不良反应 15 例 (1.2%);而 513 例接受磷酸奥塞米韦治疗的流感病毒感染症患者中确认轻度不良反应 80 例 (15.6%)、中度不良反应 51 例 (9.9%)、重度不良反应 8 例 (1.6%)。

儿童受试者,276 例接受本品治疗的流感病毒感染症患者中确认出现轻度不良反应 30 例 (10.9%)、中度不良反应 46 例 (16.7%)、重度不良反应 1 例 (0.4%);而 62 例接受磷酸奥塞米韦治疗的流感病毒感染症患者中确认轻度不良反应 7 例 (11.3%)、中度不良反应 15 例 (24.2%)、重度不良反应 2 例 (3.2%)。

10 结语

本品是日本第一三共株式会社开发的长效选择性 NA 抑制剂,也是日本首个纯国产抗流感病毒药物,对从儿童到成人的 A 型、B 型流感病毒感染症患者均有效,且对奥塞米韦耐药性病毒 (A/H1N1) 也有效。本品具有现有抗流感病毒药物所不具备的特点——吸入给药,药物直达气道等流感病毒复制目标地点,分布在这些区域充分发挥药效,且长时间停留在这些区域有利于持续发挥药效;另一特点是单次给药,与现有治疗药物相比,只需单次给药即显示出与奥塞米韦连续 5 d 给药同等疗效,达到治疗目的,这也成为本品的最大亮点。而且,本品的问世,为今后流感治疗提供了一个新的选择方案。

参考文献

- [1] 徐 颂, 贺 星, 田 红, 等. 抗流感病毒药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(2): 65-70.
- [2] Yamashita M, Tomozawa T, Kakuta M, *et al.* CS8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R125489, shows long-acting antiinfluenza virus activity [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(1): 186-192.
- [3] Reviriego C. Laninamivir Octanoate [J]. *Drugs Future*, 2010, 35(7): 537-545.
- [4] Itoh Y, Shinya K, Kiso M, *et al.* *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses [J]. *Nature*, 2009, 460(7258): 1021-1025.
- [5] Kiso M, Kubo S, Ozawa M, *et al.* Efficacy of the new neuraminidase inhibitor CS-8958 against H5N1 influenza viruses [J]. *PLoS Pathog*, 2010, 6(2): e1000786.
- [6] Kubo S, Tomozawa T, Kakuta M. *et al.* Laninamivir prodrug CS-8958, a long-acting neuraminidase inhibitor, shows superior anti-influenza virus activity after a single administration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 1256-1264
- [7] 第一三共株式会社. 健康成人を対象とした単回吸入投与時の薬物動態の検討 [EB/OL].(2011-02-21). http://www.pmda.go.jp/download/ph/PDF/430574_6250703G1022_1_03.pdf
- [8] 第一三共株式会社. イナビル吸入粉末剤 20 mg-非臨床試験の概括評価[EB/OL].(2011-02-23). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/430574000_22200AMX00925_F100_1.pdf
- [9] 第一三共株式会社. イナビル吸入粉末剤 20 mg-非臨床概要(3) 毒性 [EB/OL].(2011-02-24). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/430574000_22200AMX00925_J100_1.pdf
- [10] 第一三共株式会社. イナビル吸入粉末剤 20 mg-臨床概要-(成人)臨床的有効性 [EB/OL].(2011-02-26). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/430574000_22200AMX00925_K101_1.pdf
- [11] 第一三共株式会社. イナビル吸入粉末剤 20 mg-臨床概要-(小児)臨床的有効性 [EB/OL].(2011-02-26). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/430574000_22200AMX00925_K102_1.pdf
- [12] 医薬食品局審査管理課. 審議結果報告書 [EB/OL].(2011-02-26). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/430574000_22200AMX00925_A100_1.pdf
- [13] 第一三共株式会社. イナビル吸入粉末剤 20 mg-臨床概要-臨床的安全性 [EB/OL].(2011-02-26). http://www.pmda.go.jp/shinyaku/P201000050/430574000_22200AMX00925_K103_1.pdf

中草药杂志社4种期刊被国际检索系统收录近况

天津中草药杂志社编辑出版的《中草药》、Chinese Herbal Medicines (CHM)、《现代药物与临床》和《药物评价研究》4种期刊在主编的领导下,在编委专家、广大作者和读者的大力支持下,被国际检索系统收录情况又向前推进了一大步。

2011年,《中草药》和CHM被美国剑桥科学文摘社(Cambridge Scientific Abstracts, CSA)收录,至此,《中草药》杂志已被10个国际检索系统收录;CHM还与英国《国际农业与生物科学研究中心》(Centre for Agriculture and Bioscience International, CABI)签订收录协议,至此,CHM已被5个国际检索系统收录,目前正接受两大国际知名检索系统——SCIE和MEDLINE的审核;《现代药物与临床》和《药物评价研究》杂志自2009年改刊以来,先后被波兰《哥白尼索引》(Index of Copernicus, IC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's Periodicals Directory, Ulrich PD)和美国《化学文摘(网络版)》(Chemical Abstracts, CA)收录,CSA也正在对这2种期刊审核。

天津中草药杂志社

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tiprpress.com