

【 上市新药 】

治疗高脂血症的新型 PPAR α 激动剂 Pemafibrate

万 蒞

湖北省妇幼保健院 药剂科, 湖北 武汉 430070

摘要: Pemafibrate (Parmodia[®]) 是高效的过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α) 激动剂, 通过选择性结合 PPAR α 受体调控 PPAR α 的表达, 从而增加高密度脂蛋白的含量和降低血浆中的三酰甘油水平。该药由日本兴和集团研制, 并在 2017 年 7 月 3 日被批准上市, 在日本用于治疗高脂血症。就 Pemafibrate 的化学性质、作用机制、药动学和临床研究等进行概述, 以期临床用药提供帮助。

关键词: pemafibrate; 过氧化物酶体增殖激活受体 α 激动剂; 高脂血症

中图分类号: R972.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 08-1562-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.035

Pemafibrate as a highly effective PPAR- α agonist treating hyperlipidemia

WAN Li

Department of Pharmacy, Hubei's maternal and child health hospital, Wuhan 430000, China

Abstract: Pemafibrate (Parmodia[®]) is a novel, highly selective peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α agonist. It acts by binding to PPAR- α and regulating the expression of target genes that modulate lipid metabolism, thereby leading the reduced plasma triglyceride levels and the increased high-density lipoprotein cholesterol levels. Oral pemafibrate developed by Kowa Company has been approved in Japan on July 3, 2017 for the treatment of hyperlipidemia. The properties, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials about pemafibrate in the review are introduced to guide the doctors and the patients.

Key words: pemafibrate; peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α agonist; hyperlipidemia

在我国心脑血管疾病发生率高达 8%, 心脑血管疾病主要源于动脉粥样硬化, 高血脂是动脉粥样硬化的主要危险因素, 而 80% 以上的动脉粥样硬化由高血脂症造成^[1]。大量研究资料表明, 高血脂症是脑卒中、冠心病、心肌梗死和猝死的危险因素^[2]。此外, 高血脂症也是促进糖尿病的一个重要危险因素^[3], 突出表现为高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 水平过低及三酰甘油 (TG) 水平过高。过氧化物酶增殖激活受体 (peroxisome proliferator activated receptors, PPARs) 是一类由配体激活的核转录因子, 属于核受体超家族成员之一, 主要有 3 个亚型 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 。PPAR α 主要分布在肝细胞表面, 脂肪酸氧化酶基因的主要转录调控子, 调节脂类的摄取和氧化, 调节氨基酸的代谢, 参与止

血、缓和炎症反应、改善脂代谢、防治动脉粥样硬化及冠心病等多种药理生理过程^[4]。早期的 PPAR α 激动剂贝特类 (fibrates) 药物氯贝丁酯和扎特丁酯等虽然能作用于 PPAR, 但选择性差, 亲和力弱, 需要大剂量才能见效。因此, 需要研发具有亚型选择性的 PPAR α 的激活剂。Pemafibrate 由日本兴和集团研制, 并在 2017 年 7 月 3 号在日本获得批准, 用于治疗高脂血症。本文主要概述了该新药的化学性质、药效学、药动学、临床试验和不良反应等信息, 为更好地应用该药以及开发该类新药提供文献依据。

1 基本情况

Pemafibrate 是丁酸的衍生物, 结构式见图 1, 分子式 $C_{28}H_{30}N_2O_6$, 相对分子质量 490.55, CA 编号

收稿日期: 2018-02-09

第一作者: 万 蒞 (1972—), 女, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 1027949621@qq.com

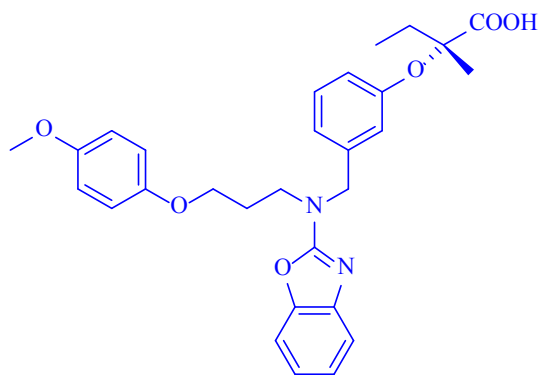


图1 Pemafibrate的化学结构

Fig.1 Chemical structure of Pemafibrate

848259-27-8, 化学名为(2*R*)-2-[3-[[1, 3-苯并噁唑-2-基-[3-(对甲氧苯基)丙基]氨基]甲基]苯氧基]丁酸, 白色固体。上市剂型为片剂, 含 pemafibrate 0.1mg/片, 推荐剂量为 0.1 mg/次, 最大剂量为 0.2 mg, 2 次/d。

2 药效学

pemafibrate 能选择性作用于 PPAR α 受体, 对 PPAR β 和 PPAR γ 亲和力较弱, 通过抑制 apoC-III 蛋白和血管生成素样蛋白 3 表达, 降低 TG 的合成, 并加速 TG 分解, 降低低密度脂蛋白-胆固醇; 还使载脂蛋白 A1 生成增加, 从而增高高密度脂蛋白^[5-6]。Pemafibrate 比相同剂量的非诺贝特降血脂活性高 200 倍^[7]。Pemafibrate 也能促进胆固醇的代谢, 发挥抗炎活性, 减少动脉粥样硬化斑块形成^[8]; 比氯贝丁酯更有效地抑制餐后乳糜微粒的生成和聚集^[9]。

3 药动学^[10]

Pemafibrate 口服后, 胃肠道吸收良好, 与食物同服可使其吸收增加。口服后 2 h 后出现稳态血药浓度, 生物利用度约 61.5%。表观分布容积为 0.9 L/kg; 血药半衰期为 21.7 h。血浆蛋白结合率大约为 99%, 多剂量给药后未发现蓄积。吸收后在肝、肾、肠道中分布多, 其次为肺、心和肾上腺。在肝内和肾组织内代谢, 经羧基还原与葡萄糖醛酸化, 代谢产物以葡萄糖醛酸化产物占大多数, 经放射物标记, 有约 14.5%的代谢产物经肾排泄, 73.3%的代谢产物经大便排出^[10]。

4 临床研究

4.1 2期临床

在一项随机、双盲和安慰剂对照的 2 期临床实验 (JapicCTI-101331) 中, 共有 224 名血脂异常的受试者, 他们的 TG 水平超过 200 mg/dL, HDL-C 水平低于 55 mg/dL, 随机分成 6 组, 每天分别服用

0.05、0.1、0.2、0.4 mg 的 pemafibrate, 100 mg 的氯贝丁酯及安慰剂, 均治疗 24 周。除了安慰剂组, 其他各组的 TG 水平显著降低, 其中 pemafibrate 治疗组的 TG 的减少与剂量相关, 分别下降 30.9%、36.4%、42.6%及 42.7%, 氯贝丁酯治疗组的 TG 下降了 29.7%。另外, 服用 pemafibrate 的患者的 HDL-C 含量明显增加, 极低密度脂蛋白、非高密度脂蛋白胆固醇、ApoB、ApoB-48 和 ApoC-III 水平降低。Pemafibrate 治疗组不良反应的发生率为 2.7%~5.4%, 远低于氯贝丁酯治疗组 (10.8%) 和安慰剂组 (8.3%)^[11]。

4.2 3期临床

在一项多中心和双盲的 3 期临床实验中, 共有 225 名血脂异常的受试者, 他们 TG 水平 150~500 mg/dL, HDL-C 水平低于 55 mg/dL, 随机分成 4 组, 每天分别服用 0.2、0.4 mg 的 pemafibrate 及 106.6 mg 的氯贝丁酯, 均治疗 24 d。结果发现以上各组患者的 TG 水平分别下降 46.2%, 45.9%和 39.7%。Pemafibrate 治疗组的不良反应发生率为 2.7%和 6.8%, 远低于氯贝丁酯治疗组 (23.7%)。还发现 pemafibrate 大大降低了患者的丙氨酸氨基转移酶和 γ -谷氨酰转移酶水平, 氯贝丁酯却提高了患者的这两种酶的水平; pemafibrate 组血清中的肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C) 的增量比氯贝丁酯组的小^[12]。

5 注意事项

Pemafibrate 最常见的不良反应是鼻咽炎、过敏、肌酸激酶升高、尿酸升高和轻微肝损害。目前还没有发现因服用 pemafibrate 引发横纹肌溶解从而导致患者死亡的病例^[13]。

如果临床有可疑的肌病症状 (如肌痛、触痛、乏力等) 或血肌酸磷酸激酶显著升高, 则应停药。在治疗高血脂的同时, 还需关注治疗可引起高血脂的各种原发病, 如甲状腺功能减退和糖尿病等^[10]。

Pemafibrate 是细胞色素酶 P450 (CYP) 的 4 个亚型 CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4 和 CYP3A7 的底物, 也是尿苷二磷酸葡萄糖醛酰基转移酶 (UGT) 的 3 个亚型 UGT 1A1、UGT1A3 和 UGT1A8 的底物, 同时也是外排或摄取转运蛋白的底物。本品应与考来替兰、氯吡格雷、克拉红霉素、利托那韦、氟康唑或强 CYP3A 诱导剂 (如, 卡马西平、苯巴比妥和苯妥英) 合用。本品主要经肾排泄, 在与免疫抑制剂, 如环孢素或其他具肾毒性的药物合用时,

可能有导致肾功能恶化的危险,应减量或停药^[10]。该药有很好的耐受性,可以与伐汀类药物联合使用。

严重肾功能不全、肝功能不全、原发性胆汁性肝硬化或不明原因的肝功能持续异常的患者禁用。孕妇及哺乳期妇女禁用。本品用于儿童的疗效和安全性,目前尚无实验研究加以证实,因此本品不能用于儿童。老年人单剂量口服本品的清除率与成年人相似,但如有肾功能不良时,须适当减少本品用药剂量^[11]。

6 结语

Pemafibrate 降血脂疗效高于其他贝特类药物;能有效改善患者的血脂水平和动脉粥样硬化状况;而且患者的耐受性良好。PPAR 激动剂能调节脂类代谢和糖代谢,能缓解脂肪堆积所致的非酒精性脂肪性肝炎,降低 2 型糖尿病和肥胖症患者的心血管风险,具有重要临床应用价值。所以,有必要继续挖掘调查 pemafibrate 的临床应用潜力,可能会发现新的药理作用,使更多的患者受益。最近报道, pemafibrate 对非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠有显著疗效^[14],所以有必要在临床上进一步验证。

Pemafibrate 在结构上属于贝特类药物,鉴于传统的该类药品有引起肌炎、肌病和横纹肌溶解综合征的可能性,临床医生和药师应该加强对服用该药后的监督和监测,观察患者用药后的反应,及时报告药物的有效性和安全性。

总之,以 pemafibrate 激动剂为代表的新型降血脂药正崭露头角,还需要继续积累循证医学证据,进一步论证其作用特点,以保证安全用药。

参考文献

- [1] He J, Gu D, Reynolds K, et al. Serum total and lipoprotein cholesterol levels and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia in China [J]. *Circulation*, 2004, 110(4): 405-411.
- [2] 赵文华, 张 坚, 由 悦, 等. 中国 18 岁及以上人群血脂异常流行特点研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(5): 306-310.
- [3] Turner R C, Millns H, Neil H A W, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23) [J]. *BMJ*, 1998, 316(7134): 823-828.
- [4] Fruchart J C. Selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulators (SPPARM α): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor α -agonists [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12(1): 1-8.
- [5] Takei K, Han S I, Murayama Y, et al. Selective

peroxisome proliferator-activated receptor- α modulator K-877 efficiently activates the peroxisome proliferator-activated receptor- α pathway and improves lipid metabolism in mice [J]. *J Diabet Invest*, 2017, 8(4): 446-452.

- [6] Takei K, Nakagawa Y, Wang Y, et al. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator, on small intestine contribute to the amelioration of hyperlipidemia in low-density lipoprotein receptor knockout mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 133(4): 214-222.
- [7] Raza-Iqbal S, Tanaka T, Anai M, et al. Transcriptome analysis of K-877 (a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α))-regulated genes in primary human hepatocytes and the mouse liver [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(8): 754-772.
- [8] Sairyo M, Kobayashi T, Masuda D A, et al. Novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), K-877 (Pemafibrate), attenuates postprandial hypertriglyceridemia in mice [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(2): 142-152.
- [9] Hennuyer N, Duplan I, Paquet C, et al. The novel selective PPAR α modulator (SPPARM α) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249: 200-208.
- [10] Parmodia tab. 0.1 mg: prescribing information [EB/OL]. (2017-07-03)[2018-01-09]. www.kowa-souyaku.co.jp.
- [11] Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: a randomized, double blind, active and placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249: 36-43.
- [12] Ishibashi S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemafibrate (K-877), a selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, in patients with dyslipidemia: Results from a 24-week, randomized, double blind, active-controlled, phase 3 trial [J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 12(1): 173-184.
- [13] Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), in combination with statin treatment: two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261: 144-152.
- [14] Honda Y, Kessoku T, Ogawa Y, et al. Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator, improves the pathogenesis in a rodent model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Sci Rep*, 2017, 14(7): 42477.