·综 述·

转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病新药：eplontersen

朱海斌[1]，王 月[2]，廖小兰[1]，吴婷婷[1]，余自成[1*]
（1. 同济大学附属杨浦医院药学部，上海 200090；2. 北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院，北京 100730）

摘要：Eplontersen 是一种用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（transthyretin amyloid polyneuropathy，ATTR-PN）的新型配体偶联反义寡核苷酸药物，与已上市药物 inotersen 相比，eplontersen 给药剂量更低、给药频次更低，同时安全性提高。现对 eplontersen 治疗 ATTR-PN 机制、临床前研究及临床疗效与安全性等进行概述，旨在为临床用药提供参考。

关键词：eplontersen；转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病；配体偶联反义寡核苷酸
中图分类号：R741；R971 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2025)07-0715-005
引用：朱海斌, 王月, 廖小兰, 等. 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病新药: eplontersen[J]. 世界临床药物, 2025, 46(7): 715-719. DOI：10.13683/j.wph.2025.07.015

A new drug for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: eplontersen

ZHU Haibin[1], WANG Yue[2], LIAO Xiaolan[1], WU Tingting[1], YU Zicheng[1*]
(*1. Department of Pharmacy, Yangpu Hospital, School of Medicine Tongji University, Shanghai 200090, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital/National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine/Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China*)

Abstract: Eplontersen is a novel ligand-coupled antisense oligonucleotide drug for the treatment of transthyretin amyloid polyneuropathy (ATTR-PN). Compared with inotersen, eplontersen has a lower dosage and a lower frequency of administration, while its safety is improved. This article reviewed the mechanism, clinical efficacy and safety of eplontersen in the treatment of ATTR-PN, aiming to provide a reference for clinical medication.

Key words: eplontersen; transthyretin amyloid polyneuropathy; ligand-coupled antisense oligonucleotide

转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（transthyretin amyloid polyneuropathy，ATTR-PN）是由编码转甲状腺素（transthyretin，*TTR*）基因突变导致的一种罕见常染色体显性遗传性疾病，主要症状为周围神经损害，涉及多个系统[1]。ATTR-PN 在全球范围内呈明显地区分布差异，其中东亚地区 ATTR-PN 患者约占全球总病例数的 37%，日本、中国患者数量最突出[2]。2023 年 9 月，ATTR-PN 被纳入我国《第二批罕见病目录》中。ATTR-PN 患者通常在患病后 6 至 12 年内死亡，且神经损伤常给患者和医护人员带来巨大负担[3—4]。

近年来，ATTR-PN 治疗相关研究取得突破，其中 *TTR* 基因沉默疗法可沉默突变型和野生型 *TTR* 基因，减缓或防止淀粉样蛋白形成，进而稳定或改善神经病变[5]。Inotersen 是全球首个获批用于治疗 ATTR-PN 的反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO）药物[6]，可改善患者神经系统评分和生活质量[7]。Eplontersen 由阿斯利康和 Ionis Pharmaceuticals 公司联合开发，于 2023 年

收稿日期：2024-12-28
作者简介：朱海斌，药师，研究方向：临床药学。
通信作者：余自成，主任药师，研究方向：临床药学和临床药理学。
基金项目：同济医院附属杨浦医院“晨光计划”（Ye1202208）

12 月 21 日通过美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）新药批准，用于治疗成人 ATTR-PN（推荐剂量为 45 mg，选择腹部、大腿上部或上臂皮下注射，每月同 1 日注射 1 次）。现对 eplontersen 治疗 ATTR-PN 机制、临床疗效及安全性等进行概述，旨在为临床用药提供参考。

1 Eplontersen 作用机制

ATTR-PN 主要由编码 *TTR* 基因的单点序列变异引发，故沉默肝细胞内的 *TTR* 基因可减少循环 TTR 产生，帮助减缓进展或稳定疾病。2000 年，科研人员首次提出通过 ASO 药物技术靶向抑制肝脏中 TTR 合成的治疗策略，为治疗开辟新途径[8]。ASO 药物能通过特异性结合靶信使 RNA（messenger RNA，mRNA），利用多种分子机制实现基因沉默效应，主要机制为通过激活细胞内源性人核糖核酸酶重组蛋白 H1 酶，识别并切割 DNA-RNA 杂交双链，导致靶 mRNA 降解，相应编码蛋白表达量减少[9]。

Eplontersen 通过其偶联的 *N*- 乙酰半乳糖胺（*N*-acetylgalactosamine，GalNac）配体，特异性识别并结合肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体（asialoglycoprotein receptor，ASGR），该复合物通过细胞内吞作用被转运至肝细胞内[10]。ASGR 是一种在哺乳动物肝细胞中高度表达且具有快速内吞特性的细胞表面受体，其亚型 ASGR1 在介导 GalNAc 修饰的 ASO 药物进入细胞过程中发挥关键作用[11]。GalNAc 在肝细胞被代谢，释放出“游离 ASO 药物”与 *TTR* 的 mRNA 结合，导致突变型和野生型 *TTR* 的 mRNA 降解，减少血清和组织中 TTR 蛋白沉积[12—13]。在 GalNAc 配体的作用下，ASO 药物优先靶向肝脏 *TTR* 的 mRNA，相较未偶联的 ASO 药物具有更高效力，故在大幅减少剂量时，eplontersen 仍可达到相同肝脏浓度[14]。配体偶联反义技术通过特异性靶向递送机制显著提升药物递送效率，利用配体 - 受体识别系统将 ASO 药物精准递送至靶细胞，提升药物效力。这种靶向递送特性使临床用药剂量、给药频率显著降低，同时减少药物不良反应[15]。

2 Eplontersen 药效学

2.1 临床前研究

研究[14]表明，ASO 药物 inotersen 和 eplontersen 在人原代肝细胞培养模型中均表现出显著剂量 - 效应关系，能有效下调野生型 *TTR* 的 mRNA 表达水平。在相同药物浓度下，eplontersen 降低 *TTR* 的 mRNA 作用强度约为 inotersen 的 50 倍。在表达人源 *Ile84Ser* 突变型 *TTR* 转基因小鼠模型中，inotersen 和 eplontersen 均表现出剂量依赖性的 *TTR* mRNA 表达下降，且 eplontersen 较 inotersen 在降低 *TTR* mRNA 水平和血清 TTR 蛋白浓度方面的药效学优势更显著[15]。此外，该研究[15]进一步证实，eplontersen 在肝脏靶向递送方面具有显著优势，其在肝细胞内蓄积浓度可达 inotersen 的 3 倍。这一发现不仅从药代动力学角度验证 eplontersen 优异的肝脏趋向性，更为其临床高效性和安全性提供机制层面的解释。

2.2 临床研究

在Ⅰ期临床试验[14]（NCT03728634）中，研究人员拟评估 eplontersen 剂量递增方案对健康志愿者的影响。结果显示，单剂量组（每次 120 mg 皮下注射）给药后 D29 血清 TTR 水平最大降幅达 86%，多剂量组（每次 45 mg、60 mg 和 90 mg 皮下注射，每 4 周给药 1 次）第 4 次给药后 TTR 水平分别降低 86%、91% 和 94%，呈现明显剂量依赖性抑制效应。

3 药代动力学

3.1 吸收

Eplontersen 经皮下注射后可吸收迅速，其中位达峰时间为 1 至 6 h。研究[14]表明，在 45 至 120 mg 剂量范围内，药物峰浓度和药时曲线下面积均呈现良好剂量依赖性，且基本符合剂量比例关系。Eplontersen 通过 GalNAc 配体与 ASGPR 结合后内吞进入细胞内，在高剂量时 ASGPR 介导的摄取过

程可能出现非线性特征，这可能是由受体饱和效应所致。然而，考虑到 eplontersen 的临床使用剂量相对较低，这种非线性药代动力学特征的临床意义可能有限[16]。

3.2 分布

研究[17]表明，eplontersen 与人血浆蛋白结合率极高（＞ 98%），在吸收后能迅速分布至各组织器官，主要分布靶器官为肝脏、肾脏。

3.3 消除

Eplontersen 的代谢主要通过肝脏内切酶和外切酶的水解作用，生成不同长度的短链寡核苷酸片段。数据[17]显示，给药后 24 h 内，尿液中排出的 eplontersen 原型药物占比极低（＜ 1% 总给药量）。Eplontersen 血药浓度 - 时间曲线呈典型双相消除特征，初期快速分布相主导血浆清除过程，随后转入缓慢消除相，其表观终末消除半衰期长达 2 至 4 周[14]。这一发现与灵长类动物实验[16]结果高度一致，均显示出 eplontersen 具有缓慢消除的特性。此外，在每 4 周 1 次、连续 4 次给药方案下，平均药物峰浓度和药 - 时曲线下面积较首次给药未明显升高，证实 eplontersen 在体内不会产生蓄积效应[16]。

根据群体药代动力学和药效学分析结果，eplontersen 体内暴露水平主要受体质量和注射部位两个协变量的影响，但在临床推荐剂量范围内，这些因素导致的暴露无显著差异[18]。进一步表明，患者、年龄、性别、种族背景、*Val30Met* 基因变异状态、轻至中度肾功能不全［肾小球滤过率 30 ～ 90 mL/(min·1.73 m^2)］及轻度肝功能异常（总胆红素≤ 1 倍正常值上限，且 AST ＞ 1 倍正常值上限，或总胆红素 1.0 ～ 1.5 倍正常值上限伴任何谷草转氨酶值），均未对 eplontersen 药代动力学参数（包括吸收、分布、代谢和排泄）及其药效学特性（如药物作用强度和持续时间）产生临床相关显著影响。

4 药物相互作用

目前，尚未开展针对 eplontersen 药物相互作用的临床研究。研究[19]表明，GalNAc 偶联的 ASO 药物对细胞色素（cytochrome，CY）P450 系统的主要亚型（包括 CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4 等）无抑制亦或诱导作用。此外，这类药物非常见膜转运蛋白的作用底物，不会对其产生抑制作用。当两种 GalNac 偶联的 ASO 药物同时给药时，可能会发生相互作用，但目前机制并不明确[16]。

5 临床疗效

美国 FDA 批准 eplontersen 上市的决定主要依据为 NEURO-TTRansform 临床试验[20]（NCT04136184）数据，该研究纳入 ATTR-PN 患者，分别接受 eplontersen（45 mg，每 4 周 1 次）、inotersen（300 mg，每周 1 次）和安慰剂（每周 1 次）治疗，主要疗效终点为第 65 周血清 TTR 浓度、第 66 周改良神经损伤评分及 Norfolk 糖尿病周围神经病生活质量问卷（Norfolk quality of life questionnaire-diabetic neuropathy，Norfolk QoL-DN）评分变化。结果显示，eplontersen 组第 65 周血清 TTR 水平较基线平均下降 81.7%，显著优于安慰剂组 11.2% 的降幅；在神经功能评估方面，eplontersen 组第 66 周改良神经损伤评分为 0.3 分，远低于安慰剂组的 25.1 分；生活质量评估同样显示，eplontersen 组 Norfolk QoL-DN 评分平均改善 5.5 分，而安慰剂组则恶化 14.2 分。提示 eplontersen 治疗可显著降低 ATTR-PN 患者血清 TTR 水平，有效延缓神经功能恶化，显著改善生活质量[21]。

6 安全性

研究[17]显示，eplontersen 在体外和体内试验中均未显示出遗传毒性特征，但目前尚无该药物的致癌性评估研究。在Ⅰ期临床试验[14]（NCT03728634）中，所有受试者均未报告任何严重不良事件或因不良事件导致的给药中断，主要不良事件包括头痛、一过性谷丙转氨酶升高及肌酸磷酸激酶升高，几乎均为轻度且具有自限性，未遗留任何后遗症，eplontersen 表现出良好安全性。根据

eplontersen 的Ⅲ期临床试验[20](NCT04136184)安全性数据，治疗组与安慰剂组不良事件总体发生率相近（97% vs. 100%）。尽管 eplontersen 组维生素 A 代谢异常发生率较高，但相关眼部不良事件发生率与安慰剂组相比无显著差异（17% vs. 15%）；与 inotersen（NEURO-TTR 研究）相比，eplontersen 显示出更优的安全性。

7 进行中的临床研究

目前，eplontersen 的临床研究正在全球范围内积极推进。针对 ATTR-PN 的长期安全性和有效性评估，一项多中心、开放标签的Ⅲ期临床试验[22](NCT05071300)正在进行中，预计将于 2029 年 8 月完成。除 ATTR-PN 外，eplontersen 在 ATTR 心肌病（transthyretin amyloid cardiomyopathy，ATTR-CM）治疗领域也展现出潜在应用价值，针对 ATTR-CM 适应证的Ⅲ期临床研究（NCT04136171）是目前规模最大、设计最完善的研究，预计将于 2025 年 6 月完成。我国 EPIC-ATTR 研究[24](NCT06194825)正在有序开展，该研究计划在我国多家研究中心同步进行，重点评估 eplontersen 对 ATTR-CM 患者 TTR 水平的降低效果及其长期用药安全性。

8 结语

Eplontersen 以配体共轭 ASO 方式显著提高药物对肝细胞的靶向性，与已上市的同靶点药物 inotersen 相比，eplontersen 临床疗效更优，给药剂量较低且安全性提升，患者用药依从性提高。虽然 GalNAc 偶联的 ASO 药物在长期治疗中可能存在潜在的免疫原性，但在推荐临床剂量范围内对药代动力学参数的影响可忽略。由于 eplontersen 上市时间尚短，其长期用药安全性仍需通过更大规模的临床研究以进一步评估。

参考文献：

[1] 北京医学会罕见病分会 . 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病的诊治共识 [J]. 中华神经科杂志 , 2021, 54(8): 7.

[2] 郭军红 , 王卓然 . 转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病 [J]. 中华神经科杂志 , 2024, 57(5): 497-503.

[3] ADAMS D, ANDO Y, BEIRAO JM, *et al*. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy[J]. J Neurol, 2021, 268(6): 2109-2122.

[4] ACASTER S, LO SH, NESTLER-PARR S. A survey exploring caregiver burden and health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis[J]. Orphanet J Rare Dis, 2023, 18(1): 17.

[5] ADAMS D, KOIKE H, SLAMA M, *et al*. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(7): 387-404.

[6] KEAM SJ. Inotersen: first global approval[J]. Drugs, 2018, 78(13): 1371-1376.

[7] BENSON MD, WADDINGTON-CRUZ M, BERK JL, *et al*. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(1): 22-31.

[8] ANDO Y, ADAMS D, BENSON MD, *et al*. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis[J]. Amyloid, 2022, 29(3): 143-155.

[9] BENNETT CF. Therapeutic antisense oligonucleotides are coming of age[J]. Annu Rev Med, 2019, 70: 307-321.

[10] BAENZIGER JU, FIETE D. Galactose and *N*-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes[J]. Cell, 1980, 22(2 Pt 2): 611-620.

[11] TANOWITZ M, HETTRICK L, REVENKO A, *et al*. Asialoglycoprotein receptor 1 mediates productive uptake of *N*-acetylgalactosamine-conjugated and unconjugated phosphorothioate antisense oligonucleotides into liver hepatocytes[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(21): 12388-12400.

[12] SHEMESH CS, YU RZ, GAUS HJ, *et al*. Elucidation of the biotransformation pathways of a GalNAc3-conjugated antisense oligonucleotide in rats and monkeys[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2016, 5(5): e319.

[13] CROOKE ST, BAKER BF, XIA S, *et al*. Integrated assessment of the clinical performance of GalNAc3-conjugated 2'-O-methoxyethyl chimeric antisense oligonucleotides: Ⅰ. Human volunteer experience[J]. Nucleic Acid Ther, 2019, 29(1): 16-32.

[14] VINEY NJ, GUO S, TAI LJ, *et al*. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin

amyloidosis: preclinical and phase 1 data[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1): 652-661.

[15] PRAKASH TP, GRAHAM MJ, YU J, *et al*. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary *N*-acetylgalactosamine improves potency 10-fold in mice[J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(13): 8796-8807.

[16] WANG Y, YU RZ, HENRY S, *et al*. Pharmacokinetics and clinical pharmacology considerations of GalNAc3-conjugated antisense oligonucleotides[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2019, 15(6): 475-485.

[17] FDA. Labels for NDA 217388[EB/OL]. (2023-12-21)[2024-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217388s000lbl.pdf.

[18] DIEP JK, YU RZ, VINEY NJ, *et al*. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of eplontersen, an antisense oligonucleotide in development for transthyretin amyloidosis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(12): 5389-5398.

[19] SHEMESH CS, YU RZ, WARREN MS, *et al.* Assessment of the drug interaction potential of unconjugated and GalNAc3-conjugated 2'-MOE-ASOs[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2017, 9: 34-47.

[20] COELHO T, MARQUES W, JR., DASGUPTA N R, *et al*. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy[J]. J Am Med Assoc, 2023, 330(15): 1448-1458.

[21] COELHO T, WADDINGTON CRUZ M, Chao CC, *et al*. Characteristics of patients with hereditary transthyretin amyloidosis-polyneuropathy (ATTRv-PN) in NEURO-TTRansform, an open-label phase 3 study of eplontersen[J]. Neurol Ther, 2023, 12(1): 267-287.

[22] ClinicalTrials. A study to assess the long-term safety and efficacy of eplontersen (formerly known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloid polyneuropathy[EB/OL]. (2023-10-06)[2024-12-16]. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05071300.

[23] ClinicalTrials. CARDIO-TTRansform: a study to evaluate the efficacy and safety of eplontersen (formerly known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in participants with transthyretin-mediated amyloid cardiomyopathy (ATTR CM)[EB/OL]. (2023-08-03)[2024-12-16]. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04136171.

[24] ClinicalTrials. EPIC-ATTR: a study to evaluate the effect of eplontersen on the transthyretin reduction and long-term safety in Chinese subjects with transthyretin amyloid cardiomyopathy (EPIC-ATTR)[EB/OL]. (2024-01-08)[2024-12-16]. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194825.

（编辑：虞　瑛）