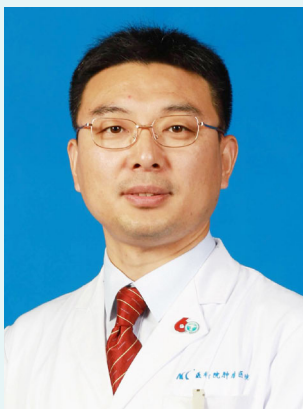




新冠病毒感染治疗药物阿泰特韦片/利托那韦片组合包装上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞



贺飞，肿瘤临床药师，副主任药师，2005年毕业于北京大学医学部。就职于国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院。

2023年11月24日，国家药监局官网发布通知：“根据《药品管理法》相关规定，按照药品特别审批程序进行应急审评审批，附条件批准1类创新药阿泰特韦片/利托那韦片组合包装（商品名称：泰中定）上市。”阿泰特韦片/利托那韦片组合包装为口服小分子新冠病毒感染（COVID-19）治疗药物，用于治疗轻型、中型新型冠状病毒感染的成年患者。

目前，新型冠状病毒流行仍在持续，疫苗、抗体、小分子药物均难以对其全面遏制。但是，小分子药物口服便利，具有对抗多种变异病毒的潜力。

一、新冠病毒感染的发展趋势

2023年12月19日，世界卫生组织（WHO）将JN.1单独列为需留意的新冠变异株。美国疾控中心（CDC）数据显示，JN.1是目前增长最快的新冠变异株。截至2023年12月23日，JN.1占美国所有新冠感染病例的44%（10月不足1%，11月底约7%）。同一时期，JN.1在法国的流行率从10.9%大幅升至45.5%，在新加坡的流行率更是从1.4%飙升至72.7%。当前，我国JN.1变异株的占比较低。

JN.1变异毒株属于奥密克戎变异株，是BA.2.86的第二代亚分支，也是有较强传播优势的一个亚分



支。根据现有证据，WHO认为JN.1变异株的传播力和免疫逃逸能力均有所增强，但没有证据提示它的致病性增强。

2019年12月，在武汉相继发现不明病因的感染性肺炎患者，主要临床表现是发热、体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、干咳、肺炎影像学特征，发病早期

外周血白细胞总数正常或降低，或淋巴细胞计数减少。病原学研究证实感染是由一种冠状病毒所致；由于其基因序列与2003年的SARS冠状病毒（SARS-CoV）同源高于79.5%，因此将此病毒称为新型冠状病毒（2019-nCoV）。不久后，WHO宣布将2019-nCoV所致的疾

病称为COVID-19；我国卫生健康委员会将2019-nCoV所致的肺炎命名为新型冠状病毒肺炎，简称新冠肺炎，后期更改为新冠病毒感染。

与其他病毒一样，2019-nCoV基因组也会发生变异。截至2022年底，WHO提出的“关切的变异株”（VOC）有5个，分别为阿尔法

(Alpha, B.1.1.7)、贝塔 (Beta, B.1.351)、伽玛 (Gamma, P.1)、德尔塔 (Delta, B.1.617.2) 和奥密克戎 (Omicron, B.1.1.529)。相比其他 VOC, 2021年底出现的奥密克戎变异株迅速取代德尔塔变异株, 成为全球绝对优势流行株。截至目前, 奥密克戎5个亚型 (BA.1、BA.2、BA.3、BA.4、BA.5) 已经先后演变成系列子代亚分支709个, 其中重组分支72个。随着新冠病毒在全球的持续传播, 新的奥密克戎亚分支还会持续出现。但是, 来自国内外的证据均显示: 奥密克戎变异株肺部致病力明显减弱, 临床表现已由肺炎为主衍变为以上呼吸道感染为主。

二、抗新冠病毒感染治疗的现状

2023年1月, 国家卫生健康委办公厅和国家中医药局综合司联合发布《新型冠状病毒感染诊疗方案 (试行第十版)》。根据不同临床分型 (轻、中、重、危重), 新冠病毒感染的治疗可能涉及八项内容, 分别是: 一般治疗、抗病毒治疗、抗凝治疗、免疫治疗、俯卧位治疗、心理干预、重型、危重型支持治疗、中医治疗、早期康复。其中, 抗病毒治疗药物包括: 奈玛特韦片/利托那韦组合包装 (P药)、阿兹夫定片、莫诺拉韦胶囊、单克隆抗体 (安巴韦单抗/罗米司韦单抗注射液)、静脉注射 COVID-19 免疫球蛋白、康复者恢复期血浆等。

《新型冠状病毒感染诊疗方案 (试行第十版)》公布后, 2023年国内上市了4款抗新冠病毒药物, 且均为小分子药物, 分别为: 来瑞特

韦片、氢溴酸氖瑞米德韦片、先诺特韦片/利托那韦片组合包装, 以及今天介绍的阿泰特韦片/利托那韦片组合包装。

三、阿泰特韦片/利托那韦片组合包装的药理作用及临床疗效

阿泰特韦片/利托那韦片组合包装与另外三种已在国内上市的小分子抗病毒药物 (P药、来瑞特韦、先诺特韦片/利托那韦片组合) 一样, 均属于3CLpro抑制剂。那么, 什么是3CLpro呢?

3CLpro是英文3-chymotrypsin-like protease的缩写, 中文名称为3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶, 也称为3C样蛋白酶或主要蛋白酶 (Mpro), 是冠状病毒的主要蛋白酶。3CLpro由306个氨基酸组成, 在病毒的复制过程中, 可以将多聚蛋白加工成非结构蛋白, 用于新一代病毒的复制和包装——因此, 只要抑制3CLpro蛋白酶的功能, 就能阻止冠状病毒复制。由于不同冠状病毒3CLpro的氨基酸序列具有高度保守的三维结构, 3CLpro可作为高度同源靶点用于广谱抗新冠病毒药物的开发。这也是类似药物不断出现的原因。

关于阿泰特韦片/利托那韦片组合包装的疗效和安全性, 根据公布的前期研究结果, 阿泰特韦片/利托那韦片对新冠病毒原始毒株、贝塔、德尔塔及奥密克戎变异株感染的细胞模型, 抗病毒活性比P药高7~10倍, 对奥密克戎BA.5变异株的抑制活性高于P药5倍。在轻/中型新冠病毒感染患者中, 作为首

个入组奥密克戎亚型毒株XXB感染的中国人群的Ⅲ期临床研究, 也证实了阿泰特韦片/利托那韦片的临床疗效。与安慰剂相比, 阿泰特韦片/利托那韦片每12小时一次口服给药、连续服用5天治疗, 达到了预设的主要疗效终点, 11种预设的临床症状 (咳嗽、鼻塞或流涕、咽痛或咽干、呼吸短促或呼吸困难、头痛、感觉发热或发热、寒战或颤抖或畏寒、肌肉或全身疼痛或酸痛、恶心、呕吐、腹泻) 均快速缓解, 首次达到持续恢复中位时间缩短2天, XBB变异株亚组患者同样提前2天。同时, 可以缩短患者至核酸转阴中位时间2天且不良事件发生率与安慰剂组相当, 多数不良反应可自行恢复。轻/中度肝功能损害患者也无需调整剂量。单次空腹口服阿泰特韦片/利托那韦片 150 mg/100 mg, 轻、中度肝功能损伤 (Child-Pugh Class B) 受试者的阿泰特韦与健康受试者的暴露量基本相当。值得一提的是, 研究纳入患者感染的新冠病毒毒株分型广泛, 包括: Omicron BA.5.2、BF.7、XBB、XBB.1、XBB.1.16、XBB.1.5、XBB.1.9、XBB.1.9.1。

阿泰特韦片/利托那韦片的用法用量为阿泰特韦150 mg联用利托那韦100 mg, 每12小时一次口服给药, 连续服用5天。与现有其他3CLpro抑制剂相比, 阿泰特韦片/利托那韦片单次用药剂量最小。国家药监局要求上市许可持有人继续开展相关研究工作, 限期完成附条件要求, 及时提交后续研究结果。

家药与A