

[文章编号] 1007-7669(2013)03-0159-04

## 抗丙肝病毒药物靶标计量分析及趋势研究

田 军, 郝博济

(天津市科学技术信息研究所, 天津 300074)

[关键词] 肝炎病毒; 干扰素类; 抗病毒药; NS3 蛋白酶; NS5B 聚合酶

[摘要] 本文借助 Thomson Reuters Pharma 信息平台, 以不同靶标药物在各研发阶段的数量分布为主要参考指标, 辅以相关文献和典型药物资料, 对抗丙肝病毒药物的研发现状进行了统计、分析和研究, 并对其可能的发展趋势和方向做出了预测和判断。得出以下主要结论: (1) 干扰素  $\alpha$  是目前治疗丙型肝炎病毒 (HCV) 感染的主要药物, 但在新药研发中的地位有所下降; (2) NS3 蛋白酶和 NS5B 聚合酶是目前抗 HCV 新药开发研究最热的靶标, 已上市两种 NS3 蛋白酶抑制剂均取得了巨大成功, 但数据也反映出这两类药物相对较高的研发难度; (3) NS5A 蛋白靶标是抗 HCV 新药开发的新兴方向, 未有药物上市, 但临床研究取得了良好的预期效果, 并得到专业分析机构的青睐。

[中图分类号] R978.7 [文献标志码] A

## Quantitative analysis and developing trend research on anti-HCV drug targets

TIAN Jun, HAO Bo-ji

(Tianjin Institute of Scientific and Technical Information, TIANJIN 300074, China)

[KEY WORDS] hepatitis C virus; interferons; antiviral agents; NS3 protease; NS5B polymerase

[ARSTRACT] With the help of the Thomson Reuters Pharma information platform, anti-HCV drugs were researched by statistical analysis method from the stage of drug development stages and drug targets. The most likely trends and directions of anti-HCV drugs development have also been given. The main conclusions of this article can be summarized as follows: (1) Interferon- $\alpha$  which was the most popular drug for the treatment of HCV infection has been less popular in new drug research and development; (2) NS3 protease and NS5B polymerase become the most important targets in investigational drugs. Boceprevir and telaprevir that are the only launched NS3 protease inhibitors have achieved great success. However, the data also reflected that the research and development difficulty of NS3 protease and NS5B polymerase was relatively high; (3) The NS5A protein target is an emerging direction of the HCV drug development. Though no drugs have been launched, the clinical drugs have made exciting results and gained the favor of the professional institutions.

丙型肝炎是一种由丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 引起的病毒性肝炎, 严重时可能导致肝癌<sup>[1]</sup>。丙型肝炎是目前新药研发的热点领域, 已

有超过 500 种化合物或药物制剂被研究并尝试用于治疗 HCV 感染, 19 种药物已经上市, 其中 5 种年销售额超过 1 亿美元, 1 种年销售额超过 10 亿

[收稿日期] 2012-05-14 [接受日期] 2012-09-18

[基金项目] 天津市科技支撑计划重大项目 (11ZXPTJH00200) 和 (11SYSYJH00100)

[作者简介] 田 军, 男, 高级工程师, 从事专业情报研究, E-mail: tj@tjst.net

美元; 105种药物正在进行临床研究, 其中药品注册阶段2种, 二期临床试验10种, 三期临床试验56种, I期临床试验31种, 临床阶段不明6种; 173种尚处于药物发现阶段; 与此同时, 还有85种药物处于研发终止状态, 原因可能与经济条件、药物的有效性和安全性以及风险/利益的权衡结果有关; 150种药物缺少进一步的研发报道(表1中以缺少报道代指), 这些药物的研发活动很有可能也被终止或取消, 但缺少足够的公开信息证明, 因此研发终止和缺少进一步研发报道的药物数量可作为衡量研发难度或风险的指标(注: 文中使用的资料和数据来源于 Thomson Reuters Pharma 信息平台, 截至2012年4月)。本文将以前不同靶标药物在各研发阶段的数量分布为主要指标, 参考相关文献和药物资料, 对抗丙型肝炎药物的研发现状进行统计、分析和研究, 并对其可能的发展趋势和方向做出预测和判断。

表1 按各研发阶段药物数量统计的靶标分布情况 种

药物靶标	已上市	临床研究	发现阶段	研发终止	缺少报道
干扰素 $\alpha$	10	11	9	4	14
干扰素 $\beta$	1	1	1	2	2
干扰素 $\omega$	0	1	0	0	2
HCV NS3 蛋白酶	2	17	23	6	11
HCV NS5B 聚合酶	1	22	19	17	16
HCV NS5A 蛋白	0	10	9	4	3
HCV NS4B 蛋白	0	2	4	0	2
HCV E2 糖蛋白	0	1	1	1	1
HCV NS3 解旋酶	0	0	3	0	0

**药物靶标** HCV是一种正单链RNA病毒, 属于黄病毒科、肝炎病毒属, 基因组含有约9 600个碱基, 编码一条长约3 000个氨基酸的多聚蛋白前体, 该蛋白可被宿主和病毒的蛋白酶剪切加工成10种较小的活性蛋白, 使病毒在宿主细胞内复制并组装成成熟的病毒颗粒, 包括结构蛋白core、E1、E2、p7和非结构(non-structural, NS)蛋白NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5B<sup>[2, 3]</sup>。这些蛋白或酶构成了除干扰素外的抗HCV药物的主要靶标, 如NS3蛋白酶、NS5B聚合酶、NS5A和NS4B蛋白、E2糖蛋白以及NS3解旋酶等, 表1列出了按各研发阶段药物数量统计的靶标利用情况(为了便于比较, 将干扰素纳入其中)。同一药物可能具有多个靶标, 也可能没有确定的靶标。

**1 干扰素** 干扰素(interferon, IFN)是动物细胞在受到某些病毒感染后分泌的具有抗病毒功能的宿主特异性蛋白质, 在人类身上已发现 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\omega$ 、 $\gamma$ 等几种类型<sup>[4]</sup>。IFN- $\alpha$ 是目前治疗HCV感染的主

要药物, 占抗HCV上市药物总数的52.6%, 其中最为常用的是IFN- $\alpha$ 2, 如罗氏公司的聚乙二醇干扰素(PEG-IFN) $\alpha$ -2a(商品名: 派罗欣, Pegasys)注射液和Enzon制药公司的PEG-IFN $\alpha$ -2b(商品名: 佩乐能, PegIntron), 2011年销售额分别达到16亿美元和6亿美元。

临床研究和发现阶段IFN- $\alpha$ 药物分别有11和9种, 占有率分别为10.5%和5.2%, IFN- $\alpha$ 在抗HCV新药研发中的地位有所下降, 但依然是主要研发方向之一。IFN- $\beta$ 和IFN- $\omega$ 研发活动较少, 累计分别有7种和3种药物进行过抗HCV研究, 东丽株式会社的FERON<sup>[5]</sup>是唯一上市的IFN- $\beta$ ; IFN- $\omega$ 有1种药物在研, 即Intarcia Therapeutics公司的ITCA-638, 专治HCV感染<sup>[6]</sup>, 正在进行期临床试验。

**2 NS3蛋白酶** HCV NS3蛋白酶在多聚蛋白转录及水解过程中起决定性作用, 抑制其蛋白酶活性可阻碍HCV的复制和扩散<sup>[7]</sup>。HCV NS3蛋白酶抑制剂上市药物只有2种, 分别是默克公司的波普瑞韦(boceprevir)和Vertex/强生公司的特拉匹韦(telaprevir), 两者均在2011年上市, 但未满一年销售额已达到1.4亿美元和9.5亿美元, 显示出NS3蛋白酶抑制剂在丙型肝炎治疗领域的巨大经济价值。

临床研究和发现阶段分别有17和23种药物以HCV NS3蛋白酶为靶标, 占有率达到16.2%和13.3%, NS3蛋白酶靶标已成为抗HCV新药研发的重点方向之一。其中较受关注的是Medivir公司的simeprevir(TMC-435), simeprevir具有良好的口服生物利用度, 能以每日一次较少的剂量( $\leq 200$  mg)达到抗病毒效果<sup>[8]</sup>, Thomson Pharma预测其年销售额到2016年将达到13亿美元。此外, HCV NS3蛋白酶抑制剂在仅有2种药物上市的情况下, 研发终止和缺少进一步报道的药物达到17种, 占其药物总数28.8%, 在一定程度上反映了该类药物的研发难度。

**3 NS5B聚合酶** HCV NS5B基因编码RNA依赖性RNA聚合酶, NS5B聚合酶在HCV RNA复制过程中起催化作用, 因此成为抗HCV药物的一个重要靶点<sup>[9, 10]</sup>。NS5B聚合酶抑制剂有两个研究方向, 即通过与胞内核苷三磷酸竞争抑制聚合酶RNA合成的核苷类似物聚合酶抑制剂和通过与聚合酶表面的变构位点结合抑制其活性的非核苷类似物聚合酶抑制剂<sup>[11]</sup>。已上市药物罗氏公司的利巴韦

林 (ribavirin) 口服片属于前一种类型<sup>[12]</sup>, 通常与 PEG-IFN  $\alpha$ -2a 联合使用治疗慢性 HCV 感染<sup>[13]</sup>。

NS5B 聚合酶靶标在临床研究和发现阶段的药物占有量分别为 22 种和 19 种, 占有率达到 21.0% 和 11.0%, 远高于除蛋白酶外的其他靶标, 成为抗 HCV 药物的又一重点研发方向。其中较具代表性的是 Pharmasset 公司的 GS-7977 和 mericitabine 以及 Anadys Pharmaceuticals 公司 (已被罗氏公司收购) 的 setrobuvir, GS-7977 为尿嘧啶核苷类似物聚合酶抑制剂的口服前体药物<sup>[14]</sup>, 已进入 I 期临床试验; mericitabine 是一种小分子胞嘧啶核苷类似物聚合酶抑制剂, 也是 PSI-6130 的前体药物<sup>[15]</sup>, 目前正处于 II 期临床试验前的准备阶段; setrobuvir 为 AN-025-1 系列非核苷类似物聚合酶抑制剂<sup>[16]</sup>, 采用胶囊剂型, 正在进行 III 期临床试验。此外, 处于研发终止状态和缺少进一步报道的 NS5B 聚合酶抑制剂达到 33 种, 占其药物总数的 44.0%, 在各主要作用机制中最高, 该类药很大一部分研发活动可能已经失败, 研发难度很高。

4 NS5A 和 NS4B 蛋白 HCV 非结构蛋白 NS5A 和 NS4B 通过与细胞蛋白相互作用在病毒自身复制、HCV 的持续感染和致癌作用、干扰素抵抗、糖及脂代谢异常等方面发挥一定作用<sup>[17-19]</sup>。目前, 以这两种蛋白为靶标的药物还未上市, 但以 NS5A 蛋白抑制剂为代表的在研药物已经集中涌现。NS5A 蛋白抑制剂在研药物数量甚至接近干扰素, 达到 19 种, 成为继干扰素、蛋白酶抑制剂和聚合酶抑制剂之后的新的热门研发方向。百时美施贵宝的 daclatasvir (BMS-790052) 是最受关注的口服 NS5A 蛋白抑制剂<sup>[20]</sup>, Thomson Pharma 预测其年销售额到 2016 年将达到 6 亿美元, 目前该药正在进行 III 期临床试验, II 期临床试验结果支持每日一次的药物剂量, III 期临床试验结果显示该药物相对于安慰剂组所有单药口服剂量 (1、10 和 100 mg) 均具有较好的耐受性和安全性<sup>[21]</sup>, 2011 年 9 月 III 期临床试验启动, 2012 年 3 月第 19 届逆转录病毒与机会性感染年会披露的数据 daclatasvir 支持与替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate)、依法韦仑 (efavirenz) 和阿扎那韦 (atazanavir) /利托那韦 (ritonavir) 等现有药物联合使用。此外, 研发终止和缺少进一步报道的 HCV 非结构蛋白抑制剂还未大量出现, 原因可能与该类药研发起步较晚有关, 结合在研药物数量和临床试验结果等资料, 可以发现 HCV 非结构蛋白抑制剂还具有很大的发展

空间, 市场前景可观。

不同于 NS5A 蛋白, 以 NS4B 蛋白为靶标的新药研发活动刚刚起步, 累计只有 8 种药物被尝试用于 HCV 治疗, 其中 6 种药物在研。斯坦福大学和 Eiger BioPharmaceuticals 公司正在研究的 clemizole 属于该类型, clemizole 原本作为抗组胺药物使用<sup>[22]</sup>, 体外实验表明 clemizole 在抑制 NS4B RNA 结合方面也有一定作用, 因此被尝试用于 HCV 治疗<sup>[23]</sup>, 2010 年 8 月 II 期临床试验结束, 2011 年 5 月 Eiger BioPharmaceuticals 公司为该项目争取到了进一步的资金援助, 显示出 II 期临床试验可能取得了积极的治疗效果。

5 其他靶标 HCV E2 糖蛋白是一种结构蛋白, 由 N 端外膜区和 C 端疏水锚定区组成, 具有膜区锚定、内质网定位和包含信号序列等功能, 抑制 E2 糖蛋白成为抗 HCV 感染的一个治疗方向<sup>[24]</sup>。目前, 该类药研发活动较少, 仅有 1 例药物进入临床试验, 即美国麻省大学的 MBL-HCV1, MBL-HCV1 是一种针对 E2 糖蛋白的人单克隆抗体, 主要用于预防或治疗肝移植患者 HCV 感染<sup>[25]</sup>, 于 2010 年 7 月进入 II 期临床试验, 2011 年 11 月在第 62 届美国肝病研究学会年会上公布的临床数据显示 MBL-HCV1 在肝移植患者中具有很好的安全性和耐受性。

NS3 解旋酶通过 ATP 水解作用分离 DNA/RNA 杂化双链, 是 HCV 复制所必需的酶, 因此成为抗 HCV 的靶标<sup>[26, 27]</sup>。目前发现的具有药物潜力的 NS3 解旋酶抑制剂只有 3 种, 均处于临床前研究阶段, 研发公司分别是 Vivalis、B&C Biopharm 和 Summit Corp。

结语 抗 HCV 药物市场是一个竞争激烈的领域, 雅培、百时美施贵宝、葛兰素史克、默克和强生等大型制药公司都有抗 HCV 新药项目在研。本文以不同靶标药物在各研发阶段的数量分布为主要参考指标, 辅以相关文献和典型药物资料, 对抗 HCV 药物的研发现状进行了全面分析, 得出以下主要结论: (1) IFN- $\alpha$  是目前治疗 HCV 感染的主要药物, 但在新药研发中的地位有所下降; (2) NS3 蛋白酶和 NS5B 聚合酶是目前抗 HCV 新药研发最重要的靶标, 已上市两种 NS3 蛋白酶抑制剂均取得了巨大成功, 但数据也反映出这两类药物具有相对较高的研发难度; (3) NS5A 蛋白靶标是抗 HCV 新药开发的新兴方向, 未有药物上市, 但临床研究取得了良好的预期效果, 并得到专业

分析机构的青睐。

### [参考文献]

- [1] MCGIVERN DR, LEMON SM. Virus - specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(17): 1969-1983.
- [2] ALY HUSSEIN H, SHIMOTOHNO K, HIJIKATA M, *et al.* *In vitro* models for analysis of the hepatitis C virus life cycle[J]. *Microbiol Immunol*, 2012, 56(1): 1-9.
- [3] HELBIG KJ, BEARD MR. The interferon signaling pathway genes as biomarkers of hepatitis C virus disease progression and response to treatment[J]. *Biomark Med*, 2012, 6(2): 141-150.
- [4] BOLEWSKA B, CZAJKA A, MOCZKO J, *et al.* Interferon alpha, gamma, omega before and during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha and ribavirin[J]. *Przegl Epidemiol*, 2007, 61(4): 755-763.
- [5] KAPPOS L, HARTUNG HP. 10 years of interferon beta - 1b (Beta feron) therapy[J]. *J Neurol*, 2005, 252 Suppl 3: iii1-iii2.
- [6] MORAN MS. Method for treating hepatitis C virus with omega interferon; US, 07727519[P]. 2010-01-01.
- [7] SCHULTZ B, YANG H, DELANEY WE 4th. Biochemical evaluation of HCV NS3 protease inhibitors[J]. *Curr Protoc Pharmacol*, 2011, Chapter 13Unit: 13B.7.
- [8] TSANTRIZOS YS. TMC-435, an NS3/4A protease inhibitor for the treatment of HCV infection[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(8): 871-881.
- [9] WATKINS WJ, RAY AS, CHONG LS. HCV NS5B polymerase inhibitors[J]. *Curr Opin Drug Discovery Dev*, 2010, 13(4): 441-465.
- [10] POWDRILL MH, BERNATCHEZ JA, GOTTE M. Inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase NS5B[J]. *Viruses-Basel*, 2010, 2(10): 2169-2195.
- [11] SOFIA MJ, CHANG WS, FURMAN PA, *et al.* Nucleoside, nucleotide, and non - nucleoside inhibitors of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA-polymerase[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(6): 2481-2531.
- [12] BRILLANTI S, MAZZELLA G, RODA E. Ribavirin for chronic hepatitis C: and the mystery goes on [J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(6): 425-430.
- [13] TSUBOTA A, FUJISE K, NAMIKI Y, *et al.* Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(4): 419-432.
- [14] LALEZARI J, LAWITZ E, RODRIGUEZ - TORRES M, *et al.* Once daily PSI - 7977 plus PEGIFN/RBV in a phase 2B trial: rapid virologic suppression in treatment-naive patients with HCV GT2/GT3[J]. *J Hepatol*, 2011, 54: S28.
- [15] GUEDJ J, DAHARI H, SHUDO E, *et al.* Hepatitis C viral kinetics with the nucleoside polymerase inhibitor mericitabine (RG7128)[J]. *Hepatology*, 2012, 55(4): 1030-1037.
- [16] PATEL R, THOMPSON P, SHOWALTER R, *et al.* *In vitro* combination studies of ANA598 with anti - HCV agents demonstrate enhanced anti - viral activity[J]. *Antiviral Res*, 2010, 86(1): A41-A42.
- [17] MORIYAMA M, KATO N, OTSUKA M, *et al.* Interferon - beta is activated by hepatitis C virus NS5B and inhibited by NS4A, NS4B, and NS5A[J]. *Hepatology International*, 2007, 1(2): 302-310.
- [18] RODRIGUEZ A, OLIVA C, GONZALEZ M. A comparative QM/MM study of the reaction mechanism of the hepatitis C virus NS3/NS4A protease with the three main natural substrates NS5A/5B, NS4B/5A and NS4A/4B[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12(28): 8001-8015.
- [19] SILLANPAA M, MELEN K, PORKKA P, *et al.* Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection[J]. *Virol J*, 2009, 6: 84.
- [20] WANG C, HUANG H, VALERA L, *et al.* Hepatitis C virus RNA elimination and development of resistance in replicon cells treated with BMS - 790052[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(3): 1350-1358.
- [21] REVIRIEGO C. Daclatasvir dihydrochloride treatment of hepatitis C virus HCV NS5A inhibitor[J]. *Drugs Future*, 2011, 36(10): 735-739.
- [22] MARTINEZMIR I, ESTAN L, RUBIO E, *et al.* Antihistaminic and anticholinergic activities of mequitazine in comparison with clemizole[J]. *J Pharm Pharmacol*, 1988, 40(9): 655-656.
- [23] EINAV S, SOBOL HD, GEHRIG E, *et al.* The hepatitis C virus (HCV) NS4B RNA binding inhibitor clemizole is highly synergistic with HCV protease inhibitors [J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(1): 65-74.
- [24] ANGUS AG, PATER AH. Immunotherapeutic potential of neutralizing antibodies targeting conserved regions of the HCV envelope glycoprotein E2[J]. *Future Microbiology*, 2011, 6(3): 279-294.
- [25] GORDON FD, CHUNG RT, CURRY MP, *et al.* Monoclonal antibody MBL - HCV1 suppresses return of HCV following liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2011, 54 Suppl: 1434A.
- [26] BELON CA, FRICK DN. Hepatitis C virus NS3 helicase inhibitors, in hepatitis C: antiviral drug discovery and development[M]. Caister Academic Press, 2011: 237-256.
- [27] FRICK DN. The hepatitis C virus NS3 protein: A model RNA helicase and potential drug target [J]. *Current Issues Mol Biol*, 2007, 9(1): 1-20.