



**魏来** 医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,北京大学肝病研究所所长,北京大学人民医院肝病科主任,中华医学会肝病学会第六届委员会主任委员,亚太地区肝脏学会丙肝工作组专家成员,中国医药生物技术协会常务理事,全国临床检验标准委员会临床应用准则专家委员会委员,中国医药生物技术协会生物芯片分会委员,国家公务员体检条例主要编写者之一。参与编写美国《慢性肾脏疾病中丙型肝炎病毒感染的预防、诊断、处理和指南》,《亚太地区丙型肝炎专家共识》,中国《慢性乙型肝炎指南》和《丙型肝炎指南》。担任《中华肝脏病杂志》副总编,《中华临床感染病杂志》副主编,《中华检验医学杂志》编委和《临床肝胆病杂志》编委等。

## 达诺瑞韦及其联合 PR 方案治疗慢性丙型肝炎研究进展

魏来

100044 北京大学人民医院肝病研究所

Email: weilai@pkuph.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.02.003

**【摘要】** 达诺瑞韦在全球已经完成了 37 个临床试验,入组的慢性丙型肝炎(CHC)受试者超过 2 600 例。临床试验表明,达诺瑞韦与聚乙二醇干扰素(Peg IFN)联合利巴韦林(RBV)(PR 方案)三联方案治疗中国基因 1 型 CHC 患者 12 周,持续病毒学应答率(SVR)高达 97.0%,且安全性良好。

**【关键词】** 肝炎,丙型,慢性; 直接抗病毒药物; 达诺瑞韦; 三联方案

**基金项目:**国家“重大新药创制”科技重大专项(2016XZ09101045)

**Clinical advances on danoprevir and triple therapy of danoprevir with Peg IFN and ribavirin regimen in treatment of chronic hepatitis C** Wei Lai

Institute of Liver Diseases, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Email: weilai@pkuph.edu.cn

**【Abstract】** So far, thirty-seven clinical trials of danoprevir in treatment of chronic hepatitis C (CHC) have been completed globally, in which more than 2 600 patients were involved. The clinical trials among Chinese patients with genotype 1 CHC showed that the sustained virologic response (SVR) rate reached to 97.0% after twelve-week treatment of danoprevir combined with PR regimen (Peg IFN and ribavirin), and the safety was good.

**【Key words】** Hepatitis C, chronic; Direct-acting antiviral agents; Danoprevir; Triple regimen

**Fund program:** National “Major New Drug Creation” Science and Technology Major Special Project (2016XZ09101045)

近年来多种直接抗病毒药物(DAAs)在国外获得批准上市,提高了丙型肝炎患者持续病毒学应答(Sustained virologic response, SVR)发生率,给临床

治愈丙型肝炎带来了希望。在我国,聚乙二醇干扰素(Peg IFN)联合利巴韦林(RBV)(PR 方案)仍是医保支付的慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染的治疗方案<sup>[1]</sup>。我国 84.1% 的患者携带 IFNL4 rs12979860 等位基因 cc 亚型有利于 IFN 应答<sup>[2]</sup>,在不联合 DAAs 时,PR 方案对于我国基因 1 型慢性丙型肝炎

引用格式:魏来. 达诺瑞韦及其联合 PR 方案治疗慢性丙型肝炎研究进展[J]. 中华临床感染病杂志,2018,11(2):84-89. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.02.003.

(CHC)患者,可实现 71.1% 的 SVR,高于高加索人群<sup>[3]</sup>。然而,单用 PR 方案疗程长、应答不够理想、不良反应明显<sup>[4]</sup>,进一步阻碍其应用与获益。而 DAAs 联合 PR 方案可有效提高丙型肝炎治愈率、同时显著缩短疗程,进而改善 CHC 患者依从性<sup>[5]</sup>。第一代 NS3/4A 蛋白酶抑制剂(Protease inhibitor, PI),如 Boceprevir (BCV)、Telaprevir (TLV)与 PR 方案联合虽然将 SVR 提高了 30%,但却大幅度增加了贫血、畏寒、味觉障碍等不良反应的发生率<sup>[6-7]</sup>。

第二代 PI Simeprevir (SMV)联合 PR 方案治疗丙型肝炎 24~48 周,治疗 12 周时的 SVR (SVR12)总体达到 91%<sup>[8]</sup>,但长达 48 周的 PR 应用导致不耐受、依从性差等问题依然存在。试图缩短 SMV 联合 PR 疗程至 12 周的探索被证实并不成功<sup>[9]</sup>。达诺瑞韦 (Danoprevir, DNV)为第二代 PI,抗病毒活性更强、耐药屏障高、安全性良好。在中国开展的临床试验表明,达诺瑞韦联合 PR 三联方案治疗中国基因 1 型 CHC 患者的 SVR12 达 97%<sup>[10]</sup>。考虑到达诺瑞韦 I、II、III 期研究有 37 项,人群纳入广泛且多样化(高加索、中国和亚洲其他国家共 2 600 余例病例),因此,本文将针对基于达诺瑞韦三联方案的研发和临床试验进行解读,试图为临床工作者提供更多的帮助。

## 1 抗病毒作用的确定

非结构蛋白 3 (NS3)丝氨酸蛋白酶受 NS4A 的激活形成二聚体,导致 HCV 前体多聚蛋白分裂成 NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B,对 HCV 的折叠起关键作用;另一方面,有研究发现,NS3/4A 蛋白酶可以通过调控 IFN 调节因子-3 (IRF-3)的表达水平,降低 I 型 IFN 的表达,破坏细胞内免疫通路,诱导宿主产生免疫逃逸,因此阻断 NS3/4A 或许是通过两条独立通路实现 HCV 的抑制<sup>[11-13]</sup>。

达诺瑞韦是大环非共价可逆的 NS3 抑制剂(图 1),在最初的分子探索阶段,从多个候选药物中挑选出了病毒抑制作用、肝脏分布和安全性均较理想的候选药物进行临床前研究<sup>[13]</sup>。体外研究显示,达诺瑞韦对基因 1 型 NS3/4A 蛋白的抑制作用强于第一代 NS3/4A 抑制剂 TLV 和 BCV (IC<sub>50</sub> 值分别为 0.20~0.23、87~98 和 80~83 nmol/L)<sup>[11]</sup>,同时对基因 4、5、6 型 NS3/4A 蛋白均有强抑制作用(IC<sub>50</sub> 值为 0.24~0.45 nmol/L)<sup>[11,13]</sup>。另一方面,体外将含 20 nmol/L 达诺瑞韦和基因 1b 型 NS3/4A 混合培养基逐渐稀释至 100 pmol/L 达诺瑞韦中,NS3/4A 活

性持续受到抑制,表明达诺瑞韦与 NS3/4A 结合紧密且解离较慢。体外观察到达诺瑞韦 20 nmol/L 对 NS3/4A 的抑制作用在 5 h 内并没有明显下降,进一步说明达诺瑞韦的病毒抑制作用强而持久<sup>[11]</sup>。多项研究显示,利托那韦 (Ritonavir)强化(同时服用利托那韦 100 mg)的达诺瑞韦 (DNVr)可优化达诺瑞韦的药代动力学谱,从而在维持抗病毒活性前提下,降低达诺瑞韦给药剂量<sup>[14-16]</sup>。此外,DNVr 可显著抑制细胞色素 P450 3A4 酶介导的达诺瑞韦代谢,包括抑制活性代谢产物的形成,这可能降低了之前在高剂量达诺瑞韦给药过程中观察到的丙氨酸转氨酶 (ALT)升高的风险<sup>[17]</sup>。

达诺瑞韦和 Peg IFN 协同作用在体外研究也得到了证实。HCV 感染的 Huh7 细胞接受不同浓度的达诺瑞韦 (3.7、15 和 45 nmol/L) 14 d,各浓度均使 HCV RNA 大幅度下降,但是 3.7 nmol/L 和 15 nmol/L 组并未完全清除病毒,在 4 周的观察期间出现复发,仅 45 nmol/L 组 HCV RNA 降至 RT-PCR 检测下限且无复发。但是,达诺瑞韦的病毒抑制作用在 Peg IFN $\alpha$ -2a 暴露的情况下大幅度增强,并在 2 ng/mL 的 Peg IFN 环境下,15、30 和 45 nmol/L 达诺瑞韦暴露 14 d 均使 HCV RNA 降至 RT-PCR 检测限以下,且在之后 4 周的观察期内无复发<sup>[11]</sup>。这一结果也奠定了达诺瑞韦联合 PR 方案的可行性。

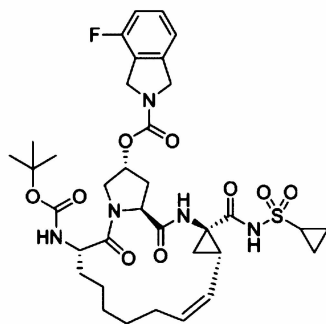


图 1 达诺瑞韦的结构式

## 2 达诺瑞韦剂量与疗程探索

基于体外研究证据,2008 年开展了首个达诺瑞韦的人体 I 期试验。64 名健康受试者随机接受 2、100、200、400、800 和 1 600 mg 达诺瑞韦单剂量或安慰剂口服,结果发现除 2 mg 外,其他剂量均能使血药浓度达到 EC<sub>50</sub> 值以上,且 100~800 mg 药时曲线下面积 (AUC) 呈线性增长。该研究中未发现严重不良反应,除 1 600 mg 组有更高比例的腹痛和腹泻

外,其他治疗组间的不良反应相似,该研究肯定了达诺瑞韦的安全性,并允许行剂量递增给药试验来探究达诺瑞韦的抗病毒作用与安全性<sup>[18]</sup>。Ib 期多剂量递增给药试验进一步肯定了达诺瑞韦的抗病毒作用与安全性。该研究纳入 50 例基因 1 型 CHC 患者,初治患者随机接受 100(1 次/12 h)、100(1 次/8 h)、200(1 次/12 h)或 200 mg(1 次/8 h)达诺瑞韦,而 PR 经治患者接受 300 mg(1 次/12 h)单药治疗 14 d,并于第 14 天计算 AUC。中位 AUC<sub>0-24</sub> 升高幅度轻微高于正比例的增加,达诺瑞韦日剂量 600 mg,初治和 PR 经治患者中位 AUC<sub>0-24</sub> 类似。达诺瑞韦治疗剂量与 HCV RNA 下降程度有相关性,日剂量 20、300、400 和 600 mg 初治组分别达到了最高 -1.8、-2.7、-3.2 和 -3.9 lg IU/mL 的降幅,PR 经治组达到了最高 -2.9 lg IU/mL 的降幅。研究期间的不良反应多为轻度或一过性且与剂量无关,所有不良反应事件均自发消失,无后遗症,无一例患者因不良反应停药<sup>[19]</sup>。

研究发现,在样本量达 237 例基因 1 型初治患者的 II 期临床试验中,虽然 12 周治疗期间高剂量达诺瑞韦(600 mg,1 次/12 h 和 900 mg,1 次/12 h)联合 PR 组相比单纯 PR 组和低剂量组(300 mg,1 次/8 h)有着更高的快速病毒学应答率(RVR)和 SVR24,但是 600 mg 和 900 mg 组分别有 1 例和 3 例患者出现了 4 级 ALT 升高<sup>[20-21]</sup>。药物所致的肝损伤与药物的活性代谢产物有密切的关联<sup>[22]</sup>,达诺瑞韦是 CYP3A4 的底物,而利托那韦是公认的 CYP3A4 强抑制剂,可增加其底物浓度从而减少所需剂量<sup>[23]</sup>,体内研究也显示,口服达诺瑞韦 900 mg(1 次/12 h)的患者血清中可检测到高达 20 种代谢产物,而口服达诺瑞韦 200 mg 联合利托那韦 100 mg(1 次/12)的患者血清中未检测到任何代谢产物,但两组血药浓度相似<sup>[24]</sup>。基于此,一项 Ib 期试验尝试验证同时给予低剂量利托那韦是否可以允许低剂量达诺瑞韦发挥强抗病毒作用同时避免严重不良事件。研究纳入了 30 例初治基因 1 型 CHC 患者,在 PR 方案的基础上,随机给予利托那韦(100 mg)增强的达诺瑞韦(DNVr)或安慰剂治疗 15 d。无论 100 mg/100 mg(2 次/d)、200 mg/100 mg(1 次/d)还是 200 mg/100 mg(2 次/d)的 DNVr 给药方案,HCV RNA 中位降幅均达到了 -5 lg IU/mL 左右,远高于安慰剂/利托那韦组(-2.7 lg IU/mL)。在安全性方面,治疗组中无一例患者因不良反应停药或降低用药剂量,无一例患者出现 3/4 级 ALT 升高<sup>[14]</sup>。

在这项 Ib 期试验成功的基础上,II 期 DAUPHINE 试验进行了 DNVr 的剂量和疗程探索。279 例初治基因 1/4 型 CHC 患者在 PR 基础上随机接受每天两次的 DNVr 方案(50 mg/100 mg、100 mg/100 mg 或 200 mg/100 mg)治疗 24 周,另外 138 例基因 1/4 型 CHC 患者接受 12 周或 24 周 PR 联合 100 mg/100 mg 的 DNVr 方案或 48 周 PR 方案。总体上对于基因 1/4 型 CHC 患者,SVR24 与 DNVr 剂量有相关性,剂量从高到底 SVR24 分别为 89.1%、78.5% 和 66.0%,均高于 PR 组的 36.4%。对基因 1b 型和携带 IL28B 基因 cc 亚型的患者,剂量-应答相关性减弱:基因 1b 型患者,DNVr 200 mg/100 mg 和 DNVr 100 mg/100 mg 的 SVR24 分别为 96.6% 和 93.1%;基因 1b 型且携带 IL28B 基因 cc 亚型的 CHC 患者,DNVr 治疗组所有患者中只有 1 例未实现 SVR24,排除脱落的患者进行敏感性分析后,无论剂量和疗程,SVR24 均实现 100%。DAUPHINE 研究证实,12 周 DNVr 联合 PR 方案对基因 1/4 型患者有效,尤其是对于基因 1b 型且携带 IL28B 基因 cc 亚型的患者,可以实现 95% 以上的 SVR。研究中多数不良事件可能与 PR 相关,且未观察到与 DNVr 相关的 3/4 级 ALT 升高<sup>[16]</sup>。

### 3 达诺瑞韦的临床疗效

上述研究多在高加索人群中进行,DAUPHINE 研究中“宿主 IL28 基因 cc 亚型和基因 1b 型毒株对 DNVr 三联方案应答更理想”这一结论,让 DNVr 的 II 期验证性研究(DAPSANG 试验)选择在丙型肝炎负担更高且对 DAAs 需求更迫切的亚洲 CHC 患者中进行。纳入中国台湾、泰国和韩国初治基因 1 型 CHC 患者的研究发现,非肝硬化组受试者( $n=34$ )接受 DNVr 125 mg/100 mg 固定剂量复方联合 PR 方案治疗 12 周后,SVR12 总体上达到 88.2%,其中基因 1b 型受试者的 SVR12 为 96.7%,该组中国台湾受试者的 SVR12 为 94.1%。肝硬化组受试者( $n=27$ )接受 DNVr 125 mg/100 mg 固定剂量联合 PR 方案 24 周后同样获得了 88.9% 的 SVR12,其中基因 1b 型受试者 SVR12 为 92%,中国台湾受试者的 SVR12 为 91%。对于基因 1b 型感染且宿主 IFNL4 基因 cc 亚型的受试者,无论是否伴有肝硬化,12~24 周的 DNVr 疗程均可实现 95.2% 的 SVR12<sup>[5]</sup>。

DAPSANG 试验一方面肯定了 DAUPHINE 试验的发现<sup>[5,16]</sup>,另一方面也提示,DNVr 三联方案理想

的疗效与安全性值得进一步在基因 1b 型高度流行的亚洲尤其是中国进行验证<sup>[2,25]</sup>。我国在初治非肝硬化基因 1 型 CHC 患者中进行了Ⅱ期 MAKALU 试验和Ⅲ期 MANASA 试验,进一步评价 DNVr 100 mg/100 mg 联合 PR 方案的临床疗效和安全性。Ⅱ期研究纳入的 70 例患者结果显示,第 4 周快速病毒学应答率高达 100%,SVR12 达到 96%<sup>[26]</sup>。Ⅲ期研究扩大患者样本至 141 例,结果显示第 4 周快速病毒学应答率为 97%,SVR12 达到 97% (Ⅲ期数据,临床试验登记号:CTR20160370)<sup>[10]</sup>。两项试验均随访 24 周,治疗期间均无病毒学突破,SVR 显著高于历史对照组(PR 的 SVR24 为 73.9%, $P<0.01$ )。(表 1)

4 达诺瑞韦的安全性

DAUPHINE 试验显示,在高加索 CHC 患者中, DNVr 三联方案普遍可耐受。达诺瑞韦治疗组中出现的严重不良事件多与 PR 方案相关<sup>[16]</sup>。DAPSANG 试验进一步证实, DNVr 三联方案在亚洲 CHC 患者中的安全性和耐受性良好。不良事件多为轻中度,肝硬化组出现的 3 例严重不良反应(蜂窝织炎、上呼吸道感染和尺骨骨折)被认为可能与研究药物无关,研究中无患者因安全性问题撤出用药,且未观察到 3/4 级 ALT 升高<sup>[5]</sup>。

在我国非肝硬化 CHC 患者中, DNVr 三联方案 12 周治疗的安全性与 PR 方案相似,最常见的不良反应(中性粒细胞减少、白细胞计数下降、血小板数量下降、贫血和流感样症状)不排除与 IFN 和利巴

韦林相关,达诺瑞韦相关的不良事件中仅恶心和腹泻发生率超过 10%,仅出现达诺瑞韦相关的 1/2 级 ALT/AST 升高。Ⅱ期试验中 3 例未获得 SVR12 的患者均挟带 NS3 耐药相关突变(D168E)<sup>[26]</sup>,Ⅲ期试验中 3 例出现 D168A,1 例 R155K 取代。

既往研究显示,24 周或 48 周 PR 方案治疗亚洲 CHC 患者,分别有 4% 或 9% 患者因不良事件而撤出用药<sup>[27]</sup>。而Ⅲ期达诺瑞韦联合 IFN 的 MANASA 试验结果显示,治疗期间无受试者因严重不良事件退出治疗<sup>[10]</sup>,表明 DNVr 三联治疗 12 周方案耐受性良好,优于 PR 方案。

达诺瑞韦经细胞色素 P450 (CYP) 3A 亚型代谢。CYP3A 抑制剂(如酮康唑)或诱导剂(如利福平、利福布汀、苯巴比妥、苯妥英、卡马西平)会改变达诺瑞韦的血药浓度。当利托那韦与达诺瑞韦合用时,其他 CYP3A 抑制剂对达诺瑞韦血药浓度的增加作用则减弱。但是 CYP3A 诱导剂有可能降低达诺瑞韦和利托那韦的血药浓度<sup>[28]</sup>。有机阴离子转运多肽抑制剂(如环孢菌素,利福平)和底物(如瑞舒伐他汀)可能增加达诺瑞韦的血药浓度。服用达诺瑞韦时应避免同时应用有机阴离子转运多肽抑制剂和底物。达诺瑞韦需与利托那韦同时服用,应考虑避免服用与利托那韦存在相互作用的药物<sup>[28]</sup>。目前已完成了 9 项药物相互作用 (Drug-drug interaction, DDI) 的临床研究,对利托那韦强化的达诺瑞韦与其他 11 种药物可能发生的相互作用进行了研究(表 2)。

表 1 达诺瑞韦的Ⅱ/Ⅲ期治疗慢性丙型肝炎(CHC)临床试验概况

| 研究时间                               | 试验阶段 | 样本量 | 患者类型                        | 试验分组                                                                                                                     | 主要结果                                                                                                                                                                |
|------------------------------------|------|-----|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DAUPHINE<br>(2015) <sup>[16]</sup> | Ⅱ期   | 574 | 初治基因 1/4 型 CHC              | DNVr 200 mg/100mg、100 mg/100 mg 或 50 mg/100 mg (2 次/d) + PR 24 周<br>DNVr 100 mg/100mg (2 次/d) + PR 12 周或 24 周;PR 方案 48 周 | (1) 总体 SVR24 剂量从高到低分别为 89.1%、78.5%、66.0%、69.1% 和 36.4%;基因 1b 患者中分别为 96.6%、93.1%、73.1%、78.4%、28.6%;<br>(2) 三联方案普遍耐受性良好,治疗中多数不良事件与 PR 相关                              |
| DAPSANG<br>(2016) <sup>[5]</sup>   | Ⅱ期   | 61  | 亚洲初治基因 1 型 CHC (中国台湾、泰国、韩国) | 非肝硬化患者: DNVr 125 mg/100 mg (2 次/d) + PR 治疗 12 周 (A 组);肝硬化患者: DNVr 125 mg/100 mg (2 次/d) + PR 治疗 24 周 (B 组)               | (1) A、B 组 SVR12 分别为 88.2% 和 88.9%;基因 1b 患者中 SVR12 分别为 96.7% 和 91.7%;<br>(2) 在中国台湾非肝硬化患者中,总体 SVR12 为 94.0%,其中基因 1b 型患者为 100%。<br>(3) 无患者因安全性原因撤出用药,未观察到 3/4 级 ALT 升高 |
| MAKALU<br>(2017) <sup>[26]</sup>   | Ⅱ期   | 70  | 中国大陆初治非肝硬化的基因 1 型 CHC       | DNVr 100 mg/100 mg (2 次/d) + PR                                                                                          | (1) 第 4 周快速病毒学应答率高达 100%;<br>(2) 治疗期间无病毒学突破;<br>(3) SVR12 高达 96%;<br>(4) 三联方案不良反应与 PR 相当                                                                            |
| MANASA<br>(2017) <sup>[10]</sup>   | Ⅲ期   | 141 | 中国大陆初治非肝硬化的基因 1 型 CHC       | DNVr 100 mg/100 mg (2 次/d) + PR                                                                                          | (1) SVR12 高达 97%;<br>(2) 治疗期间无病毒学突破;<br>(3) 无受试者因严重不良事件退出治疗;<br>(4) 未发现与肝功能相关的 3 级和 4 级实验室检查值异常                                                                     |

注: DNVr. 利托那韦强化的达诺瑞韦方案; PR. 聚乙二醇干扰素联合利巴韦林 (Peg IFN + RBV)

表 2 利托那韦强化的达诺瑞韦 (DNVr) 的药物相互作用 (DDI) 研究

| 研究的药物       | 相互作用的药物                                      | 达诺瑞韦                                     | 利托那韦                                |
|-------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
| 涉及代谢酶的药物    |                                              |                                          |                                     |
| 酮康唑         | 酮康唑 AUC 升高 3.5 倍, C <sub>max</sub> 不变        | AUC 升高 1.4 倍, C <sub>max</sub> 不变        | —                                   |
| 雷特格韦        | 雷特格韦的 AUC 不变, C <sub>max</sub> 升高 30%        | AUC 升高, C <sub>max</sub> 升高 27%          | AUC 不变, C <sub>max</sub> 升高 24%     |
| 依法韦仑        | 依法韦仑 AUC 不变, C <sub>max</sub> 不变             | AUC 和 C <sub>max</sub> 均下降 0.7 倍         | AUC 和 C <sub>max</sub> 均下降 0.7 倍    |
| 涉及药物转运蛋白的药物 |                                              |                                          |                                     |
| 环孢菌素        | 环孢菌素 AUC 升高 3.7 倍, C <sub>max</sub> 升高 1.4 倍 | AUC 升高 13.6 倍, C <sub>max</sub> 升高 7.2 倍 | AUC 升高 2 倍, C <sub>max</sub> 升高 2 倍 |
| 涉及食物和抑酸剂的药物 |                                              |                                          |                                     |
| 低脂肪或高脂肪饮食   | —                                            | 对达诺瑞韦的 PK 无显著影响                          | 对利托那韦的 PK 无显著影响                     |
| 雷尼替丁或奥美拉唑   | —                                            | 对达诺瑞韦的血浆暴露量无显著影响                         | 对利托那韦的血浆暴露量无显著影响                    |
| 其他药物        |                                              |                                          |                                     |
| 艾司西酞普       | 艾司西酞普 AUC 下降 32%, C <sub>max</sub> 下降 7%     | AUC 不变, C <sub>max</sub> 不变              | AUC 不变, C <sub>max</sub> 不变         |
| 美沙酮         | 美沙酮 AUC 不变, C <sub>max</sub> 不变              | AUC 不变, C <sub>max</sub> 不变              | AUC 不变, C <sub>max</sub> 不变         |
| 地瑞那韦        | 地瑞那韦 AUC 不变, C <sub>max</sub> 不变             | AUC 升高 1.8 倍, C <sub>max</sub> 升高 1.6 倍  | AUC 和 C <sub>max</sub> 均下降 0.7 倍    |
| 替诺福韦        | 对替诺福韦血浆暴露量无影响                                | 对达诺瑞韦血浆暴露量无影响                            | 对利托那韦血浆暴露量无影响                       |
| 阿扎那韦        | 对阿扎那韦血浆暴露量无影响                                | AUC 升高 5 倍, C <sub>max</sub> 升高 3 倍      | AUC 和 C <sub>max</sub> 均升高 50%      |

注: “—”. 无相关数据; AUC. 药时曲线下面积; C<sub>max</sub>. 血药浓度峰浓度; PK. 药代动力学

5 小结

达诺瑞韦为多基因型第二代 PI, 对 HCV 1、2、4 和 6 基因型均有较强的抗病毒活性。与第一代 PI 相比, 达诺瑞韦在疗效和安全性方面更有优势。多项临床研究也证实了 DNVr 三联方案对基因 1 型患者的理想疗效, 且安全性良好。达诺瑞韦耐药屏障高, 无需进行耐药检测, 同时药物相互作用风险较小。基于以达诺瑞韦为主的三联方案仍有许多尚待解决的问题: (1) 目前临床研究主要是注册临床研究, 在中国获批上市后仍需开展大规模的真实世界研究, 以进一步证实达诺瑞韦三联方案治疗的疗效和安全性。(2) 达诺瑞韦作为 PI, 对失代偿肝硬化患者需谨慎使用。(3) 已有研究表明达诺瑞韦与 NS5A 抑制剂 (拉维达韦) 联合组成的全口服方案在中国台湾基因 1 型初治非肝硬化患者中可实现 100% 的 SVR12<sup>[28]</sup>, 但样本量相对较小 (n = 38), 仍需进一步扩大样本量以验证该方案的疗效和安全性, 同时需要进一步探索达诺瑞韦与其他 DAAs 联合方案的临床应用。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学会. 丙型肝炎防治指南 (2015 更新版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23 (12): 906-923. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.003.  
Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for hepatitis C: a 2015 update [J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(12):906-923. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.003.

[2] Rao H, Wei L, Lopez-Talavera JC, et al. Distribution and clinical correlates of viral and host genotypes in Chinese patients with chronic hepatitis C virus infection [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(3):545-553. DOI: 10.1111/jgh.12398.

[3] Rao HY, Li H, Chen H, et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes of HCV treatment-naïve patients in China: an interim analysis from the CCGenos study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(1):244-252. DOI: 10.1111/jgh.13467.

[4] Wei L, Li J, Yang X, et al. Nationwide survey of specialist knowledge on current standard of care (Peg-IFN/RBV) and barriers of care in chronic hepatitis C patients in China [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31 (12): 1995-2003. DOI: 10.1111/jgh.13399.

- [5] Kao JH, Tung SY, Lee Y, et al. Ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in Asian chronic hepatitis C patients with or without cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(10):1757-1765. DOI: 10.1111/jgh.13374.
- [6] Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection [J]. N Engl J Med, 2011, 364(13):1195-1206. DOI: 10.1056/NEJMoa1010494.
- [7] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (25): 2405-2416. DOI: 10.1056/NEJMoa1012912.
- [8] Wei L, Han T, Yang D, et al. Simeprevir plus peginterferon/ribavirin for HCV genotype 1-infected treatment-naïve patients in China and South Korea [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(5):912-920. DOI: 10.1111/jgh.13288.
- [9] Asselah T, Moreno C, Sarrazin C, et al. An open-label trial of 12-week simeprevir plus peginterferon/ribavirin (PR) in treatment-naïve patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 (GT1) [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(7):e0158526. DOI: 10.1371/journal.pone.0158526.
- [10] ASC08/干扰素/利巴韦林联合治疗慢性丙型肝炎的 III 期研究 (临床试验登记号:CTR20160370) [EB/OL]. [2016-07-06]. <https://db.yaozh.com/linchuangshiyany?comprehensivesearchcontent=%E5%B9%B2%E6%89%B0%E7%B4%A0&>.
- [11] Seiwert SD, Andrews SW, Jiang Y, et al. Preclinical characteristics of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 (R7227) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(12):4432-4441. DOI: 10.1128/AAC.00699-08.
- [12] 戴明佳, 颜学兵. 丙型肝炎病毒 NS3/4A 蛋白酶抑制剂的研究进展 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2014, 41(3):196-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2014.03.014. Dai MJ, Yan XB. Recent progress in NS3/4A protease inhibitors against hepatitis C virus [J]. Inter J Epidemiol Infect Dis, 2014, 41(3):196-200. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2014.03.014.
- [13] Jiang Y, Andrews SW, Condroski KR, et al. Discovery of danoprevir (ITMN-191/R7227), a highly selective and potent inhibitor of hepatitis C virus (HCV) NS3/4A protease [J]. J Med Chem, 2014, 57(5):1753-1769. DOI: 10.1021/jm400164c.
- [14] Gane EJ, Rouzier R, Stedman C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of danoprevir/ritonavir plus PEG-IFN  $\alpha$ -2a/RBV in hepatitis C patients [J]. J Hepatol, 2011, 55(5):972-979. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.046.
- [15] Reddy MB, Chen Y, Haznedar JO, et al. Impact of low-dose ritonavir on danoprevir pharmacokinetics; results of computer-based simulations and a clinical drug-drug interaction study [J]. Clin Pharmacokinet, 2012, 51(7):457-465. DOI: 10.2165/11599700-000000000-00000.
- [16] Everson G, Cooper C, Hézode C, et al. DAUPHINE: a randomized phase II study of danoprevir/ritonavir plus peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV genotypes 1 or 4 [J]. Liver Int, 2015, 35(1):108-119. DOI: 10.1111/liv.12471.
- [17] Goelzer P, Morcos PN, Tran JQ, et al. Coadministration of ritonavir with the HCV protease inhibitor danoprevir substantially reduces reactive metabolite formation both *in vitro* and *in vivo* [J]. J Hepatol, 2012, 56(2):S467.
- [18] Bradford B, Rubino C, Porter S. A phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single ascending oral doses of the NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 in healthy subjects [R]. San Francisco: AASLD. 2008.
- [19] Forestier N, Larrey D, Guyader D, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with the NS3/4A protease inhibitor danoprevir (ITMN-191/RG7227) leads to robust reductions in viral RNA: a phase 1b multiple ascending dose study [J]. J Hepatol, 2011, 54(6):1130-1136. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.11.001.
- [20] Marcellin P, Cooper C, Balart L, et al. Randomized controlled trial of danoprevir plus peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection [J]. Gastroenterology, 2013, 145(4):790-800. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.051.
- [21] Levin J. Ritonavir boosting of low-dose danoprevir (RG7227; ITMN-191), HCV NS3/4A protease inhibitor, results in robust reduction in HCV RNA at lower exposures than provided by unboosted regimens [M]. EASL 45th Annual Meeting, 2010.
- [22] Tujos S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(4):202-211. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.22.
- [23] Kiser JJ, Burton JR Jr, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(10):596-606. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.106.
- [24] Goelzer P, Morcos PN, Tran JQ, et al. 1180 ritonavir substantially reduces reactive metabolite formation of the hev protease inhibitor danoprevir both *in vitro* [J]. J Hepatol, 2012, 56(Suppl 2):S467. DOI: 10.1016/S0168-8278(12)61192-1.
- [25] Yu M, Chung W. New treatments for HCV: perspective from Asia [J]. Clin Liver Dis, 2015, 5(1):17-21. DOI: 10.1002/cld.442.
- [26] Zheng SJ, Hua R, Xie Q, et al. Makalu: twelve-week of treatment with ritonavir-boosted danoprevir plus peginterferon and ribavirin produces 96% SVR12 in HCV genotype 1-infected non-cirrhotic Chinese patients [R]. Hepatol Int, 2017, 11 Suppl 1: S190.
- [27] Liu CH, Liu CJ, Lin CL, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(10):1260-1269. DOI: 10.1086/592579.
- [28] Kao JH, Yu ML, Chen CY, et al. Twelve-week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018. DOI: 10.1111/jgh.14096.

(收稿日期:2018-04-24)

(本文编辑:彭芳)