

# 先诺欣<sup>®</sup>——国产首款靶向 3C 样蛋白酶的抗新冠病毒创新药

陆磊<sup>#</sup>, 吴琪<sup>#</sup>, 王峰<sup>\*</sup>

(先声药业神经与肿瘤药物研发全国重点实验室, 江苏南京 210042)

**[摘要]** 新型冠状病毒流行是近 3 年来全球范围传播速度最快、感染范围最广、防控难度最大的突发公共卫生事件。国产首款靶向 3C 样蛋白酶的抗新冠病毒创新药先诺欣<sup>®</sup> (先诺特韦片 / 利托那韦片组合包装) 的获批上市, 为我国新型冠状病毒感染的治疗提供了新的用药选择。简介先诺欣<sup>®</sup> 的研发与新药申请历程及相关经验, 旨在为突发公共卫生事件急需药物的研发及注册提供参考。

**[关键词]** 新型冠状病毒; 3C 样蛋白酶; 先诺欣<sup>®</sup>; 先诺特韦; 利托那韦

**[中图分类号]** R978.7

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 07-0484-05

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.07.002

## XIANNUOXIN<sup>®</sup>: China's First Anti-SARS-CoV-2 Drug Targeting 3C-like Protease

LU Lei, WU Qi, WANG Feng

(State Key Laboratory of Neurology and Oncology Drug Development, Sincere Pharmaceutical Group, Nanjing 210042, China)

**[Abstract]** The SARS-CoV-2 pandemic is a global public health emergency with the fastest spread, most widespread infection and most challenging prevention and control in the past three years. The approval of the first homegrown innovative anti-SARS-CoV-2 drug XIANNUOXIN<sup>®</sup> [simnoretvir tablets/ritonavir tablets (co-packaged)] targeting 3C-like protease has provided a new choice for the treatment of COVID-19 in China. This article introduces the process and relevant experience of the development and New Drug Application (NDA) of XIANNUOXIN<sup>®</sup>, aiming to provide a reference for the development and registration of urgently needed drugs in public health emergencies.

**[Key words]** SARS-CoV-2; 3C-like protease; XIANNUOXIN<sup>®</sup>; simnoretvir; ritonavir

新型冠状病毒 (SARS-CoV-2, 以下简称新冠病毒) 流行是近 3 年来全球范围传播速度最快、感染范围最广、防控难度最大的突发公共卫生事件。WHO 官网数据显示, 截至 2023 年 6 月 21 日, 全球确诊新冠患者已超过 7.6 亿, 超过 694 万人因感染新冠病毒而死亡。近期, 在国内监管机构、科研单位及工业界的共同努力下, 多款针对新冠病毒感染 (COVID-19) 的治疗药物陆续获得批准上市, 本文介绍了抗新冠病毒口服治疗药物先诺欣<sup>®</sup> (先诺特韦片 / 利托那韦片组合包装) 研发与注册上市的历程及相关经验, 旨在为突发公共卫生事件急需药

物的研发及注册提供参考。

### 1 先诺欣<sup>®</sup> 简介

2023 年 1 月 29 日, 国家药品监督管理局 (NMPA) 官网发布公告, 抗新冠病毒口服创新药先诺欣<sup>®</sup> 获得附条件批准在国内上市, 用于治疗轻中度 COVID-19 的成年患者。先诺欣<sup>®</sup> 上市后, 成为我国自主研发、具备自主知识产权的首款以 3C 样蛋白酶 (3C-like protease, 3CL<sup>pro</sup>) 为靶点的抗新冠病毒口服创新药。当前全国疫情防控平稳进入“乙类乙管”常态化防控阶段, 但病毒仍在变异。先诺欣<sup>®</sup> 获批上市, 为我国 COVID-19 治疗提供了一个新的用药选择。

早在疫情初期, 中国科学院上海药物研究所 (以下简称上海药物所) 第一时间成立了抗疫攻关团队, 联合中国科学院武汉病毒研究所 (以下简称

**接受日期:** 2023-04-10

**\* 通信作者:** 王峰, 博士;

**研究方向:** 药品监管科学研究;

**Tel:** 025-85566666-8516; **E-mail:** feng.wang@cn.sincere.com

**# 贡献等同**

武汉病毒所)开展抗新冠病毒药物的早期候选分子研发工作。上海药物所沈敬山/许叶春/蒋华良团队和武汉病毒所肖庚富团队合作,迅速发现并确定靶向 3CL<sup>pro</sup> 的候选化合物 VV934 (即先诺特韦)<sup>[1]</sup>。3CL<sup>pro</sup> 是重要的抗冠状病毒潜在靶标,具有高度保守性<sup>[2]</sup>,针对该靶点的药物其体外抗病毒有效性受新变异株影响小,且与任何已知的人类蛋白酶无关<sup>[3]</sup>,具有较高的选择性和体内安全性。

立项研发初期,尚无具有明确抗病毒活性的口服药物在国内获批,有效的治疗手段非常有限,直至 2022 年 2 月,NMPA 附条件批准了辉瑞公司的 Paxlovid<sup>®</sup> (奈玛特韦片/利托那韦片组合包装),用于治疗伴有进展为重症的高风险因素(如高龄、慢性肾脏疾病、糖尿病、心血管疾病、慢性肺病等)的轻至中度 COVID-19 成人患者。Paxlovid<sup>®</sup> 当时是国内也是全球唯一被批准的 3CL<sup>pro</sup> 抑制剂类小分子抗病毒药物,临床证据支持该药用于伴有高风险因素且疫苗保护效果较差的人群。但由于药物的可及性和价格(在当时近 3 000 元每盒),国内仅少数 COVID-19 患者可接受到 Paxlovid<sup>®</sup> 的治疗。

与德尔塔变异株相比,奥密克戎变异株感染后临床严重程度降低,但其极强的传播力和免疫逃逸能力使得既往感染和疫苗接种对于重复感染的预防能力非常有限,而国内人口基数大,存在大量伴有高风险因素、且疫苗保护效果不佳的人群,加快 COVID-19 治疗药物的研发与供应储备刻不容缓。奥密克戎变异株感染的临床症状不典型、死亡率较低,将住院/死亡率作为临床研究的终点不再合适,应寻求更适合目前流行毒株的研发路径。经过与监管机构沟通与确认,先诺特韦片/利托那韦片的主要终点被设定为咳嗽、感觉发热或发热、头痛、腹泻、肌肉或全身疼痛/酸痛等 11 种新冠症状完全消除(评分为 0)且持续 2 d,以评估并验证该治疗方案在轻中度 COVID-19 患者中的疗效与安全性。

## 2 药学研究

在原料药研究方面,先声药业研究团队选定了合理的工艺路线,起始物料的选择符合 ICH Q11 指导原则,并制定了合理的质量标准;制定了合理可

控的工艺操作流程,并确定了关键工艺参数和中间体质量标准;已完成毒理批次、放大批次和工艺验证批次的生产,各项指标均符合标准。

在制剂研究方面,研究团队完成了先诺特韦片处方和工艺开发,以及放大批次、临床批次和工艺验证批次的研究,原辅包来源质量可控,与原料药相容性良好。先诺特韦片的制剂工艺稳定,质量可控。研究团队还对本品进行了全面的质量研究,参照 ICH 指导原则和《中华人民共和国药典》制定了包括有关物质、溶出度、含量等关键指标的质量标准。稳定性研究结果显示,各项指标均无明显变化。

为了更好地发挥先诺特韦的抗病毒作用,需要联合服用利托那韦片(可提高先诺特韦血药浓度,降低代谢速度,让药效持久发挥)进行治疗。基于药物可及性、患者依从性、上市后药物监管以及新冠药物供应保障等诸多因素进行考虑,并经过慎重评估,先声药业认为整体风险可控,并及时与监管机构沟通确认了产品组合包装的申报路径。

## 3 临床前研究

在临床前研究阶段,先声药业研究团队完成了一系列体内药效研究。在非洲绿猴肾细胞(Vero E6 细胞)中,先诺特韦对 SARS-CoV-2 原始毒株、德尔塔毒株及奥密克戎毒株均具有良好的抗病毒活性,IC<sub>50</sub> 均为纳摩尔级。3CL<sup>pro</sup> 在多种冠状病毒的复制过程中发挥了重要作用且高度保守,基于此,研究团队进一步检测了先诺特韦对 6 种可感染人的冠状病毒 3CL<sup>pro</sup> 活性的抑制作用。结果显示,先诺特韦对这 6 种冠状病毒的 3CL<sup>pro</sup> 也表现出广泛的抑制活性。研究团队在稳定转染人血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 基因的 K18 小鼠病毒感染模型中,测定了先诺特韦在肺和脑组织中对病毒拷贝数及滴度的影响,并评估了用药后小鼠肺组织和脑组织病理损伤改善的情况。此外,还测定了先诺特韦对多种冠状病毒的 3CL<sup>pro</sup> 的抑制活性和对多种人蛋白酶的选择性,以及对人原代细胞的细胞毒作用。结果表明,先诺特韦对 3CL<sup>pro</sup> 具有良好的选择性,对宿主细胞无明显毒性。

体外研究表明,先诺特韦对 CYP1A2、

CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 的 IC<sub>50</sub> 值均大于 100 μmol·L<sup>-1</sup>, 提示先诺特韦对上述酶基本无抑制作用。先诺特韦对 CYP3A4/5 存在较弱的抑制。

临床前安全药理学以及毒理研究结果如下。先诺特韦对 hERG 钾离子电流无影响, IC<sub>50</sub> 大于 300 μmol·L<sup>-1</sup>。先诺特韦 (30、150 和 750 mg·kg<sup>-1</sup>) 单次灌胃给药对大鼠呼吸系统和神经系统无影响。研究团队在食蟹猴 14 d 重复给药毒性实验中, 伴随开展了心血管安全药理学试验, 结果表明各剂量组均未见先诺特韦对猴心血管系统有影响。先诺特韦在 SD 大鼠和食蟹猴 14 与 28 d 重复给药毒性试验中的无可见不良作用水平 (no observed adverse effect level, NOAEL) 均为高剂量, 分别为 1 000 mg·kg<sup>-1</sup> (qd) 和 600 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> (300 mg·kg<sup>-1</sup>, bid)。先诺特韦 Ames 试验、染色体畸变试验和大鼠骨髓微核试验的结果均为阴性, 无遗传毒性风险。此外, 生殖毒性研究 (大鼠 I、II、III 段, 兔 II 段) 和光毒性研究结果表明先诺特韦无明显生殖毒性和光毒性风险。

#### 4 临床研究

先诺欣<sup>®</sup> 的注册临床研究由中国医学科学院北京协和医学院院长、国家呼吸临床研究中心主任王辰院士, 复旦大学附属中山医院院长、肝癌研究所常务副所长樊嘉院士, 中日友好医院副院长曹彬教授, 复旦大学附属中山医院感染病科主任胡必杰教授牵头完成, 是国内首个启动并完成计划病例数的患者入组、迄今为止覆盖最广泛感染奥密克戎毒株的中国患者人群的临床研究。该研究也是按照国际标准设计, 国内外第一个以咳嗽、感觉发热或发热、头痛、腹泻、肌肉或全身疼痛/酸痛等 11 种新冠症状完全消除 (评分为 0) 且持续 2 d 为主要终点的 II/III 期注册临床研究。

先诺欣<sup>®</sup> 临床研究结果显示, 与安慰剂相比, 先诺欣<sup>®</sup> 可有效缩短轻中度成年 COVID-19 患者的病程, 快速、大幅降低病毒载量。首次用药至 11 种相关症状完全消除时间缩短约 1.5 d, 其中高风险人群亚组缩短约 2.4 d, 同时数据提示尽早使用疗效更优。在接受完整的 5 d 疗程治疗后, 先诺欣<sup>®</sup> 组受

试者的病毒载量下降约 96%, 缩短核酸转阴时间约 2.2 d。研究进行过程中发现部分受试者有复阳的情况, 为了探索先诺欣<sup>®</sup> 对受试者复阳的可能影响, 研究团队额外分析了两组受试者的复阳比例, 结果显示先诺欣<sup>®</sup> 组的复阳例数/康复例数比值与安慰剂组无统计学差异。此外, FDA 认为目前无证据显示靶向 3CL<sup>pro</sup> 的 Paxlovid 可引起症状反弹或病毒清除时间的延长<sup>[4]</sup>。安全性数据显示, 先诺欣<sup>®</sup> 在我国轻中度 COVID-19 患者中耐受性良好, 更详细的数据将在学术会议中予以公布。

#### 5 协同创新机制高效推进先诺欣<sup>®</sup> 研发和上市进程

目前全球在研的 COVID-19 治疗药物中, 3CL<sup>pro</sup> 抑制剂是在研品种最多、且被业内最为看好的小分子药物。智慧芽全球新药情报库数据显示, 截至 2022 年 11 月 18 日, 全球基于 3CL<sup>pro</sup> 开发的 COVID-19 治疗药物共有 44 款; 截至 2023 年 3 月 28 日, 仅有辉瑞的 Paxlovid<sup>®</sup>、日本盐野义制药公司的 Xocova<sup>®</sup>、众生睿创的乐睿灵<sup>®</sup> 以及先声药业的先诺欣<sup>®</sup> 获批上市。

以下简要回顾了先诺欣<sup>®</sup> 的研发和上市历程: 2021 年 11 月, 先声药业与上海药物所、武汉病毒所就先诺特韦达成项目战略合作, 随后项目取得快速进展; 2022 年 3 月, SIM0417 (先诺欣<sup>®</sup> 早期研发项目代号) 通过特别审批程序获得 NMPA 新药临床批件, 并被纳入国务院联防联控机制科研攻关重点目录, II/III 期注册临床方案于 2022 年 7 月获得 NMPA 药品审评中心 (CDE) 沟通交流的书面同意; 2022 年 8 月, II/III 期注册临床研究正式启动; 2022 年 12 月 16 日, 完成临床研究 1 208 例患者入组; 2023 年 1 月 28 日, NMPA 以药品特别审批程序附条件批准先诺欣<sup>®</sup> 上市<sup>[5-6]</sup>。

自先声药业就新冠药项目签约至先诺欣<sup>®</sup> 上市, 整个研发历程仅用时 14 个月, 其间还经历了我国“动态清零”阶段临床入组异常艰难的时期。研发及上市申请工作的高效推进, 得益于公司的协同创新机制。

自先诺欣<sup>®</sup> 项目立项开始, 先声药业就与 NMPA 保持着密切的沟通。先诺欣<sup>®</sup> 被列入国家联

防联控重点项目后, CDE 相关部门研审联动、靠前服务, 积极指导企业推进药物研发, 在先诺欣<sup>®</sup>获批上市前, CDE 共计完成该产品 50 次以上的研发技术问题沟通交流, 并组织召开了多次专题会议进行沟通<sup>[1]</sup>。

最初, 先诺欣<sup>®</sup>的主要临床终点被设定为危重症的缓解率, 但彼时已发现奥密克戎株不同于德尔塔毒株, 传染性更强, 而个体感染后的临床症状不典型、死亡率较低, 以住院/死亡率为终点进行临床研究已不再具备相关条件, 先声药业立即与 CDE 展开沟通, 申请将临床终点变更为 11 种新冠主要症状的完全消除且持续 2 d 以上, 并获得了 CDE 认可。

先声药业药物研发聚焦于肿瘤、中枢神经、自身免疫三大治疗领域, 先诺欣<sup>®</sup>属于公司此前尚未深度介入的抗感染领域, 但先声在近年来创新及国际化快速转型升级的过程中, 已经拥有了一支在业内无论是人员规模还是综合实力都位于第一梯队的临床团队, 因此在疫情发生后及时抓住入组时间窗, 将各城市临床中心的启动时间缩短至数天内完成, 超过 300 名研发人员为此付出了艰苦卓绝的努力, 许多临床工作人员刚从某个城市的方舱内出来, 结束隔离后, 又立即奔赴另一个城市的方舱, 将入组的效率提升至极限。

最后, 先诺欣<sup>®</sup>在研发过程中得到了江苏、海南等地地方政府及有关部门的大力支持: 海南省人民政府、海南省药品监督管理局、江苏省药品监督管理局高度重视, 在开展临床工作以及推动审评审批方面给予了及时指导; 江苏省科技厅提交报告, 申请将先诺欣<sup>®</sup>项目列入国务院应对新冠疫情联防联控机制重点支持项目; 2022 年 6 月 8 日, 先声药业抗新冠药物生产基地建设项目在南京江北新区新材料科技园正式开工, 该项目从立项到正式开工仅用时 1 个月; 2022 年 8 月, 海南疫情防控形势严峻

复杂, 在海南省卫生健康委员会、海南省药品监督管理局的指导下, 先声药业及时在三亚开展先诺欣<sup>®</sup>的临床试验, 同时海南省工业与信息化厅、海口市人民政府在药品运输与物资保障人员通行方面给予了重要支持。

## 6 结语与展望

综上所述, 先诺欣<sup>®</sup>项目在短期内能够被推进至关键临床研究启动及上市申请获批, 一方面得益于政府部门、高等院校、研究机构和企业等各类创新主体之间的积极合作、群策群力; 另一方面, 从企业的角度, 先声药业清晰地总结了关键研发技术问题、临床开发策略, 并及时关注欧美日药监部门政策以及全球新冠治疗药物研发动态, 为药监部门提供科学决策依据, 在有限的审评资源下获得最大程度的沟通效率, 从而更好地指导企业研发, 同时促进企业与药监部门之间的相互理解。

自 2023 年 1 月 8 日起, 我国正式对 COVID-19 实施“乙类乙管”。2022 年末全国新冠感染人数达到高峰后逐步下降, 目前由于体内抗体屏障尚在有效阶段, 新冠病毒似乎距离我们的生活越来越遥远。但根据病毒学和流行病学理论以及国际经验, 全球疫情仍在流行, 病毒还在不断变异。老年人、儿童、孕产妇、慢性基础性疾病患者等人群将是后续防控救治的重点群体, 加之我国人口基数庞大, 围绕着“保健康、防重症”的工作目标, 更需要提前布局, 而国产抗新冠药物将被作为重要的防疫保障物资。先诺欣<sup>®</sup>的获批上市, 为国内的 COVID-19 患者提供了新的治疗选择。先声药业坚持“让患者早日用上更有效药物”的企业使命, 已启动先诺欣<sup>®</sup>在新加坡、马来西亚等海外国家的上市注册申请; 同时, 将会加强对药物有效性、安全性、因病毒变异引发的耐药性的监测, 为应对未来突发情况积累经验与储备。

致谢:

本文在撰写过程中得到先声药业集团公共事务部副总监曹嵩的大力协助, 在此表示感谢!

## [ 参考文献 ]

[1] 中国科学院上海药物研究所. 首款国产靶向 3CL 蛋白酶口服抗

新冠病毒创新药先诺欣<sup>®</sup>附条件获批上市 [EB/OL]. (2023-01-

- 30)[2023-04-22]. [http://www.simm.cas.cn/web/xwzx/kydt/202301/t20230130\\_6602892.html](http://www.simm.cas.cn/web/xwzx/kydt/202301/t20230130_6602892.html).
- [2] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(3): 155-170.
- [3] Razali R, Asis H, Budiman C. Structure-function characteristics of SARS-CoV-2 proteases and their potential inhibitors from microbial sources[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(12): 2481. DOI:10.3390/microorganisms9122481.
- [4] FDA. FDA briefing document[EB/OL]. (2023-03-16)[2023-04-22]. <https://www.fda.gov/media/166197/download>.
- [5] 陈新, 温宝书. 浅谈新法规框架下药品加快上市注册程序变化[J]. *中国食品药品监管*, 2020(8): 18-22.
- [6] 陈先红, 王闻雅. 新形势下我国药品特别审批制度的思考[J]. *中国食品药品监管*, 2020(9): 30-35.
- [7] 林莹羽, 张象麟. 药物研发过程中与药品审评部门高效沟通的几点考虑[J]. *中国处方药*, 2020, 18(10): 33-35.



**【专家介绍】王峰**: 博士, 先声药业有限公司党委书记兼副总裁, 拥有近 20 年从业经验。作为研发系统主要管理者之一, 王博士带领团队参与公司多个创新药研发项目并发挥重要作用, 累计获得创新药生产批件、创新药临床批件近 40 项。目前担任中国药科大学产业教授、中国医药创新促进会医药政策专委会秘书长、中国药品科学监管协会药品监督法规和政策专委会委员、江苏省对外友好交流促进会常务理事等职务。

## 《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管, 月刊, 80 页, 全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨, 以综述、评述为特色, 以药学学科进展、技术进展、新药研发各环节前沿科技信息为重点, 主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构 200 余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划, 加强组稿约稿, 以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度, 增加报道深度, “药论论坛”栏目细分领域和药学学科, 已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”等 80 余个重点专题, 并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时, 本刊还定期刊登“生物制药论坛”“新技术新方法”“医药知识产权”等专栏, 逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点, 就以下专题广泛征稿:

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 精神神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿!

投稿系统: <http://pps.cpu.edu.cn> 联系电话: 025-83271227