

# 治疗便秘型肠易激综合征新药坦帕诺概述

许辰辰 白秋江

(泰康仙林鼓楼医院药剂科 南京 210046)

**摘要** 便秘型肠易激综合征( IBS-C)是一种以反复腹痛和胃肠道转运延长为特征的常见胃肠道疾病。IBS-C的发病机制尚未完全阐明,目前治疗 IBS-C 的药物以缓解症状为主,迫切需要新的靶点。坦帕诺( tenapanor)是一种治疗 IBS-C 的新药,通过抑制钠/氢交换蛋白 3(NHE3)分子,减少小肠和结肠对钠的吸收,促进水分分泌进入肠道,从而促进肠道蠕动、软化粪便,并能缓解腹痛,达到治疗便秘型肠易激综合征的作用。其作为 IBS-C 新型的治疗药物,具有靶点和作用机制明确,特异性高、不良作用小等的独特优势。

**关键词** 坦帕诺;便秘型肠易激综合征;钠/氢交换蛋白 3;文献综述

**中图分类号:**R975. \*3 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)07-0516-04

## A New Drug for Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome—Tenapanor

Xu Chenchen, Bai Qiujiang

Department of Pharmacy, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210046, China

**ABSTRACT** Constipation irritable bowel syndrome (IBS-C) is a common functional gastrointestinal disease, characterized by recurrent abdominal pain and prolonged gastrointestinal transit. The pathogenesis of IBS-C has not been fully elucidated. At present, the main drug for the treatment of IBS-C is to alleviate symptoms, and new therapeutic targets are urgently need. On September 12, 2019, the FDA approved a new drug, tenapanor, for the treatment of IBS-C, which can reduce the absorption of sodium by the small intestine and colon, promote the secretion of water into the intestinal tract, so as to promote intestinal peristalsis, soften feces, and relieve abdominal pain by inhibiting the molecule of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchangers 3 (NHE3). As a new drug of IBS-C, it has many unique advantages, such as clear target and mechanism, high specificity and less adverse effects.

**KEY WORDS** Tenapanor; Constipation predominant irritable bowel syndrome;  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchangers; Literature review

便秘型肠易激综合征(constipation predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)是肠易激综合征( IBS)中常见的类型之一,是一种以腹痛、腹胀、大便干结、排便困难等为临床症状的功能性肠病,应与慢性特发性便秘区分。目前,IBS-C 已成为全球范围内的常见病,亚洲国家发病率为 5%~10%,且呈逐年上升的趋势,严重影响患者的生活质量,目前治疗 IBS-C 的药物主要是缓解症状,迫切需要新的治疗靶点<sup>[1,2]</sup>。坦帕诺( tenapanor)是一种钠/氢交换蛋白 3( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchangers, NHE3)抑制药,通过抑制 NHE3 分子,减少小肠和结肠对钠的吸收,促进水分分泌进入肠道,起到促进肠道蠕动,软化粪便的作用。在动物模型中,坦帕诺还可以通过降低内脏超敏反应和降低肠道通透性减轻腹痛。坦帕诺几乎不被人体吸收,因此避免了在人体其他部位抑制 NHE3,导致不良反应<sup>[3,4]</sup>。坦帕诺由 Ardelyx 公司研发,2018 年 9 月 13 日,Arde-

lyx 公司向美国食品药品监督管理局(FDA)提交上市申请,于 2019 年 9 月 12 日获准上市,用于治疗成人 IBS-C,商品名为 Ibsrela<sup>®[5]</sup>。本文就坦帕诺的药理作用、药效学、药动学、临床评价、安全性评价研究、药物相互作用进行介绍。

### 1 药理作用与药效学

坦帕诺是 NHE3 的局部作用抑制药,NHE3 是一种表达于小肠和结肠顶端表面的反转运蛋白,主要负责膳食中钠的吸收<sup>[3,4]</sup>。坦帕诺通过抑制 NHE3,减少了小肠和结肠对钠的吸收,从而促进水分分泌进入肠道,起到促进肠道蠕动,软化粪便的作用。体外实验和动物实验表明坦帕诺的主要代谢物 M1 对 NHE3 没有活性。在动物实验中,坦帕诺还可以通过降低内脏超敏反应和降低肠道通透性来减轻腹痛。在大鼠结肠超敏反应实验中,坦帕诺可降低内脏敏感性,使

结肠感觉神经元兴奋性恢复正常<sup>[3-5]</sup>。

饭前5~10 min服用本品,与餐中或空腹服用本品相比,24h大便钠排泄量增加。在临床试验中,在一天的第一顿饭之前和晚餐之前即刻给药<sup>[5,6]</sup>。

## 2 药动学

### 2.1 吸收

健康受试者单日或多日每天两次口服本品,每次50mg,坦帕诺的血药浓度均低于定量限( $<0.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ),因此无法测定该药的血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、峰浓度( $C_{\max}$ )和半衰期( $t_{1/2}$ )<sup>[5-7]</sup>。

### 2.2 分布

本品及其主要代谢物M1的体外血浆蛋白结合率分别约为99%和97%<sup>[5-7]</sup>。

### 2.3 代谢

本品主要通过CYP3A4/5酶代谢,其主要代谢物M1在血浆中的浓度较低。健康受试者单次口服坦帕诺50mg,M1的 $C_{\max}$ 约为 $13 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,重复每日两次给药50mg后,M1的稳态 $C_{\max}$ 为 $15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ <sup>[5-7]</sup>。

### 2.4 排泄

健康受试者单次口服<sup>14</sup>C标记的本品15mg,120h从粪便中回收约70%放射性物质,240h从粪便中回收79%放射性物质。144h内有约65%是以原型药物的形式从粪便中回收。9%放射性物质以代谢物形式从尿液中回收。144h内有1.5%以代谢物M1的形式从尿液中回收<sup>[5-7]</sup>。

### 2.5 特殊人群的药动学

给予血液透析终末期肾病患者[肾小球滤过率(eGFR) $<15 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]与健康受试者相同剂量本品,其血液中M1的浓度无显著差异<sup>[5]</sup>。

## 3 临床研究

NCT02686138(试验一)为一项双盲、随机、多中心、安慰剂对照临床试验,纳入患者620例,年龄18~75岁,平均年龄46岁,其中80%为女性,64%为白人,31%为黑人/非洲裔美国人。受试者需满足Rome III标准,并在试验开始前2周满足以下标准:①受试者腹痛评分采用疼痛数字评分法(NRS)<sup>[5]</sup>,至少3分或以上。②受试者每周完全自发排便(CSBMs)次数 $<3$ 次,完全自发排便(CSBM)定义为有排空感的自发排便(自发排便指在不使用泻药的情况下发生的排便)。③受试者每周自发排便次数 $\leq 5$ 次<sup>[5]</sup>。临床疗效通过应答者比例来衡量,应答者定义为在试验前12周中至少有6周同时满足排

便次数标准和腹痛强度标准的受试者。排便次数应答者和腹痛强度应答者定义为:①排便次数应答者:每周CSBM次数至少比基线标准增加一次的受试者。②腹痛强度应答者:每周腹痛评分至少降低30%的受试者<sup>[5]</sup>。在该试验中,受试者口服坦帕诺50mg,每日两次,于早晚餐前即刻服药。连续给药26周。结果显示,治疗组( $n=293$ )应答者占37%,其中只满足排便次数标准的受试者比例为47%,只满足腹痛强度标准的受试者比例为50%。安慰剂组( $n=300$ )应答者比例为24%,其中只满足排便次数标准的受试者比例为33%,只满足腹痛强度标准的受试者比例为38%<sup>[5]</sup>。

NCT02621892(试验二)为一项双盲、随机、多中心、安慰剂对照临床试验,纳入患者606例。受试者遴选标准和临床疗效衡量标准与试验NCT02686138相同。在该试验中,受试者口服坦帕诺50mg bid,于早晚餐前即刻服药。连续给药12周后,在剩余14周试验中,随机选择4周给与试验组受试者口服安慰剂代替坦帕诺,安慰剂组随机选择4周给与口服坦帕诺。结果显示,治疗组( $n=307$ )应答者比例为27%,其中只满足排便次数标准的受试者比例为34%,只满足腹痛强度标准的受试者比例为44%。安慰剂组( $n=299$ )应答者比例为19%,其中只满足排便次数标准的受试者比例为29%,只满足腹痛强度标准的受试者比例为33%<sup>[5]</sup>。

在试验一中,治疗组在26周内有13周的应答者比例高于安慰剂组。在试验二中,治疗组在前12周中有9周的应答者比例高于安慰剂组。在两项试验中,在第1周即观察到每周CSBM次数和腹痛评分较基线有所改善,且直至治疗结束,均能观察到有改善。在试验二中,治疗组受试者随机接收4周安慰剂治疗,可观察到在4周内每周CSBM次数和腹痛严重程度均有恶化,但与基线相比仍有改善。而继续进行坦帕诺治疗的治疗组在四周内疗效得到持续。安慰剂组受试者随机接受4周坦帕诺治疗,其每周CSBM次数增加,腹痛强度降低<sup>[5]</sup>。在两项试验中,试验组应答者比例均显著高于安慰剂组,证明坦帕诺可增加IBS-C患者的完全自发排便次数,降低腹痛强度,对于缓解IBS-C的症状有帮助。

## 4 安全性评价研究

### 4.1 不良反应

以下为两项随机、双盲、安慰剂对照临床试验(试验一和试验二)中1203例成人IBS-C患者的安

全性数据。受试者随机接受安慰剂或坦帕诺 50 mg bid,共 52 周。在两个试验中,两个治疗组的人口统计学特征具有可比性<sup>[5]</sup>。

4.1.1 最常见的不良反应 试验一中接受坦帕诺治疗的患者,至少有 2% 的患者报告的最常见不良反应,并且在 26 周的双盲安慰剂对照治疗期间,其发生率高于安慰剂:①腹泻:治疗组( $n=293$ ) 16%,安慰剂组( $n=300$ ) 4%;②腹胀:治疗组 3%,安慰剂组 <1%;③肠胃胀气:治疗组 3%,安慰剂组 1 例;④头晕:治疗组 2%,安慰剂组 <1%<sup>[5]</sup>。

试验二中,在 12 周双盲安慰剂对照治疗期间(610 例患者:治疗组 309 例和安慰剂组 301 例),腹泻(治疗组为 15%,安慰剂组为 2%)和腹胀(治疗组为 2%,安慰剂组为 0%)是最常见的不良反应<sup>[5]</sup>。

4.1.2 特殊不良反应 在试验一的 26 周和试验二的 12 周中,接受坦帕诺治疗的患者中有 2.5% 出现严重腹泻,而接受安慰剂治疗的患者出现严重腹泻的比例为 0.2%<sup>[5]</sup>。

在试验一和试验二中,有 368 例(31%)基线肾功能不全[定义为  $eGFR < 90 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]的患者。在肾功能不全的患者中,有 20% (39/194) 的治疗组受试者和 0.6% (1/174) 的安慰剂组受试者出现腹泻,包括严重腹泻。在基线肾功能正常的患者中,有 13% (53/407) 的治疗组受试者和 3.5% (15/426) 的安慰剂组受试者出现腹泻,包括严重腹泻。肾功能不全亚组在安全性方面没有其他差异的报道。治疗组受试者的腹泻和严重腹泻的发生率与肾功能不全的严重程度无相关性<sup>[5]</sup>。

4.1.3 导致停药的不良不良反应 在试验一的 26 周和试验二的 12 周中,导致停药的不良不良反应的发生率分别为:治疗组受试者 7.6%,安慰剂组受试者 0.8%。最常见的导致停药的不良不良反应是腹泻:治疗组受试者比例为 6.5%,安慰剂组受试者比例为 0.7%<sup>[5]</sup>。

4.1.4 罕见的不良反应 在试验一的 26 周和试验二的 12 周中,治疗组受试者中不良反应的发生率低于 2%,且高于安慰剂的不良不良反应包括:直肠出血和胃肠道声音异常<sup>[5]</sup>。

在另一项有患有慢性肾脏疾病[定义为  $25 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1} < eGFR < 70 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ]和 2 型糖尿病患者的试验中,有 3 例因高钾血症(2 例组受试者和 1 例安慰剂组受试者)导致住院的报告<sup>[5]</sup>。

## 4.2 在特殊人群中使用

4.2.1 哺乳期用药 目前还没有关于人乳汁或动

物乳汁中存在坦帕诺,以及其对产奶量和母乳喂养婴儿的影响的数据。本品口服后吸收较少,血药浓度低于定量限( $< 0.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ),因此不会导致母乳喂养婴儿从乳汁中摄取坦帕诺。因此当哺乳期用药时,应综合考虑母乳喂养对乳儿的发育和健康的益处,母亲对本品的临床需要及本品和母体健康状况可能对乳儿造成的潜在不利影响<sup>[5]</sup>。

4.2.2 儿科用药 6 岁以下儿童禁用本品。尽量避免 6~12 岁患者使用本品。尚不确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性<sup>[5]</sup>。

在一项 21 d 的口服剂量范围毒性研究实验中,新生大鼠[产后(PND)5 d]口服本品 5 和  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,雌性大鼠和雄性大鼠均不耐受,由于大鼠体重降低,该实验终止与 PND16d。与对照组相比,剂量为  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的实验组雌性大鼠体重降低 24% 到 29%,雄性大鼠体重降低 33%<sup>[5]</sup>。

在另一项口服剂量范围毒性研究实验中,对从 PND5d 到 PND24d 的新生大鼠给予本品口服剂量 0.1, 0.5, 2.5, 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在剂量为 0.5, 2.5, 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的实验组中均有大鼠死亡,这些死亡最早发生在 PND8d,大多数发生在 PND15~25 d。在 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组中,与对照组相比,PND23d 组雄性大鼠的平均体重降低 47%,PND22d 组雌性大鼠的平均体重降低 35%。在 PND 25 d 的 0.5, 2.5 和 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量组中,雄性和雌性大鼠的胫骨平均长度降低(5%~11%),且大鼠体重下降。在 0.5, 2.5 和 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量组中大鼠脾脏、胸腺和卵巢重量降低。在 0.5, 2.5 和 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量组的雄性和雌性大鼠中,观察到坦帕诺导致大鼠胃肠扩张,胸骨和股骨胫骨关节的破骨细胞增多、骨侵蚀<sup>[5]</sup>。

4.2.3 老年患者用药 在坦帕诺临床试验的 1 203 例患者中,有 100 例(8%)年龄在 65 岁以上。在老年患者和年轻患者之间未观察到安全性或有效性存在整体差异,但不能排除某些老年患者对坦帕诺有更高的敏感性<sup>[5-9]</sup>。

## 5 药物相互作用

5.1 细胞色素 P450 酶(CYP)介导的药物相互作用

坦帕诺和 M1 在体外不抑制 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 酶。坦帕诺和 M1 在体外不诱导 CYP1A2 和 CYP2B6 酶<sup>[5-8]</sup>。

健康受试者使用咪达唑仑作为底物,给予坦帕

诺 50 mg, *po*, *bid*, 连续 13d, 未观察到对 CYP3A4 酶的显著抑制或诱导作用<sup>[5-8]</sup>。

健康受试者单次服用坦帕诺 50 mg, 多次服用伊曲康唑 200 mg(一种 CYP3A4 抑制药)后, 受试者 M1 的平均 AUC 和  $C_{max}$  降低了 50%。联合应用伊曲康唑后, 坦帕诺的血药浓度低于定量限 ( $<0.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )<sup>[5-8]</sup>。

### 5.2 膜转运蛋白介导的药物相互作用

坦帕诺和 M1 不抑制 P 糖蛋白 (P-gp)、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、有机阴离子转运多肽 OATP1B1 和 OATP1B3。M1 不抑制阴离子转运蛋白 OAT1、OAT3、有机阳离子转运体 OCT2、多药和毒物外排转运体 MATE1 和 MATE2-K<sup>[5-8]</sup>。

M1 是 P-gp 的底物。坦帕诺不是 P-gp、BCRP、OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。M1 不是 BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 的底物<sup>[5-8]</sup>。

健康受试者使用头孢羟氨苄作为底物, 给予坦帕诺 50 mg, *po*, *bid*, 连续服用 12d, 对 PepT1 的活性没有显著影响<sup>[5-8]</sup>。

## 6 小结

坦帕诺是 NHE3 的局部作用抑制药, 用于治疗成人 IBS-C, 最常见的不良反应为腹泻、腹胀、肠胃胀气等。成人推荐剂量为每次 50 mg, 每日两次, 在早晚餐前即刻服用。本品 6 岁以下的患者禁用。尚不确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和有效性。在临床试验中, 坦帕诺可显著缓解患者便秘、腹痛等临床表现, 不良反应少且症状较轻, 为成人 IBS-C 的治疗提供了新方法。然而, 由于坦帕诺刚上市, 其疗效和安全性还需长期的大规模临床实践的验证。

### 参 考 文 献

1 Thomas RH, Luthin DR . Current and Emerging Treatments for Irritable Bowel Syndrome with Constipation and Chronic

Idiopathic Constipation: Focus on Prosecretory Agents[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(6):613-630

2 Nusrat S, Miner PB . New pharmacological treatment options for irritable bowel syndrome with constipation[J]. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2015, 20(4):1-12

3 King AJ, Matthew S, Ying H, et al. Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability[J]. *Science Translational Medicine*, 2018, 10(456):DOI:10.1126/scitranslmed.aam6474

4 Labonte ED, Carreras CW, Leadbetter MR, et al. Gastrointestinal Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger 3 Reduces Phosphorus Absorption and Protects against Vascular Calcification in CKD[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2014, 26(5):1138-1149

5 FDA. Ibsrela © (tenapanor) tables, for oral use [EB/OL]. (2019-09-12)[2019-10-15] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211801s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211801s000lbl.pdf)

6 Johanaaon SA, Kuntsson M, Leonsson-Zachrisson M, et al. Effect of Food Intake on the Pharmacodynamics of Tenapanor: A Phase 1 Study[J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2017,6(5):457-465

7 Johanaaon S, Rosenbaum DP, Knutaaon M, et al. A phase 1 study of the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of tenapanor in healthy Japanese volunteers [J]. *Clinical and Experimental Nephrology*, 2016, 21(3):1-10

8 Johanaaon S, Leonaaon-Zachriaaon M, Knutaaon M, et al. Preclinical and Healthy Volunteer Studies of Potential Drug-Drug Interactions between Tenapanor and Phosphate Binders [J]. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2017,6(5):448-456

9 Rosenbaum DP, Yan A, Jacobs JW . Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of the NHE3 Inhibitor Tenapanor: Two Trials in Healthy Volunteers[J]. *Clinical Drug Investigation*, 2018, 38(5):1-11

(2019-12-05 收稿 2020-05-29 修回)