

## · 世界新药信息 ·

## 治疗泛基因型丙型肝炎复方药——Epclusa®

陈本川 编译

(湖北丽益医药科技有限公司, 武汉 430205)

**摘要** Epclusa®由美国吉利德科学公司(Gilead)研发,为2种抗丙型肝炎病毒(HCV)药:核苷类似物HCV RNA聚合酶抑制药sofosbuvir(索非布韦)和HCV蛋白酶NS5A抑制药velpatasvir(维帕他韦)组成。对所有成人HCV 6种基因型慢性感染,伴或不伴有肝硬化患者都有治疗作用;对中度至重度失代偿性肝硬化患者,联用利巴韦林有治疗作用。获得美国食品药品监督管理局(FDA)优先审评地位,于2016年6月28日批准上市。该文对Epclusa®的非临床毒理学、临床药理学、临床试验、适应证、剂量与服药方法、用药注意事项与警示、不良反应及知识产权状态与国内外研究进展等进行介绍。

**关键词** Epclusa®;索非布韦;维帕他韦;抗丙型肝炎病毒药物

**中图分类号** R978.7;R512.63

**文献标识码** A

**文章编号** 1004-0781(2016)12-1393-08

**DOI** 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.12.024

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)于1974年首次报告从输血后出现一种传染性肝炎,称之为非甲非乙型肝炎。1989年从非甲非乙型肝炎感染者的血液中分离出病毒颗粒,测定其基因序列,并克隆出病毒颗粒,1991年国际病毒分类与命名委员会将此病毒命名为HCV,归类为RNA病毒,黄病毒科,丙型肝炎病毒属。HCV的基因组为单股RNA正链,易变异,分为6个基因型及近百种基因亚型,不同亚型有明显的地域和种族差异,我国以1b型感染最常见。HCV急性感染后,病毒血症持续6个月仍未清除者转为慢性感染。丙型肝炎慢性化率为50%~85%。感染后20年内,肝硬化发生率为15%~20%。一旦发展成为肝硬化,肝细胞癌(hepatic celluler cancer, HCC)的年发生率为1%~7%。美国吉利德科学公司(Gilead Sciences, Inc.)研制的索非布韦(sofosbuvir, SOF)首次于2013年12月6日由美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,主要用于治疗HCV基因2和3型引起的慢性丙型肝炎(chronic hepatitis C, CHC),对基因1和4型CHC需与聚乙二醇干扰素 $\alpha$ 和利巴韦林(ribavirin RBV)联用;该公司于2014年10月10日研制成功的SOF和HCV NS5A抑制药雷迪帕韦(ledipasvir, LED)组成的固定剂量复方片Harvoni®,适用于治疗基因1型CHC患者;美国百时美施贵宝(Bristol-Myers Squibb, BMS)制药公司研制的HCV编码的非结构蛋

白NS5A抑制药盐酸达克拉韦(daclatasvir hydrochloride, DCV)获得美国FDA的加速审评,于2015年7月24日批准上市,商品名为Daklinza®,指定与SOF联用,用于治疗HCV基因3型CHC患者。Epclusa®由SOF和velpatasvir组成。SOF是核苷类似物, HCV RNA聚合酶抑制药, velpatasvir是HCV蛋白酶NS5A抑制药,英文缩称为VEL,代号GS-5816,暂译名为维帕他韦,异名为韦帕他韦,英文化学名为methyl { (2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-{(2R)-2-[(methoxycarbonyl) amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl) pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl}-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl} carbamate, 中文化学名为{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-{(2R)-2-[(甲氧基羰基)氨基]-2-苯乙酰基]-4-(甲氧基甲基)吡咯烷-2-基]-1H-咪唑-4-基}-1,11-二氢[2]苯并吡喃酮[4',3':6,7]萘[1,2-d]并咪唑-2-基)-5-甲基吡咯烷-1-基]-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基}氨基甲酸甲酯。Epclusa®对所有成人HCV 6种基因型CHC感染,伴或不伴有肝硬化患者都有治疗作用;对中度至重度失代偿性肝硬化患者,联用RBV有治疗作用。获得FDA优先审评地位,于2016年6月28日批准上市<sup>[1-2]</sup>。

## 1 非临床毒理学

### 1.1 致癌、致畸、致突变

**1.1.1 索非布韦(SOF)** 在体内外实验无基因毒性,包括体外Ames实验,人外周血淋巴细胞染色体畸变实验,小鼠体内微核试验均为阴性。为期2年的致癌实验,分别给予雄小鼠至200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,雌小鼠至

**收稿日期** 2016-08-12 **修回日期** 2016-08-24

**作者简介** 陈本川(1936-),男,福建厦门人,研究员,从事药物化学、药物信息调研工作。电话:027-81628599-5110, E-mail: chbch36@163.com。

600 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,大鼠至 750 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,体内循环中主要代谢物 GS-331007 的接触量,雄雌小鼠药浓-时间曲线下面积(AUC)分别为推荐人用剂量(recommended human dose,RHD)的 3 和 15 倍,大鼠为 7 和 9 倍,无致癌性。

**1.1.2 维帕他韦(VEL)** 在体内外实验无基因毒性,包括体外 Ames 实验,人外周血淋巴细胞染色体畸变实验,小鼠体内微核试验均为阴性。VEL 在小鼠和大鼠致癌性研究正在进行中。

## 1.2 对生育能力的影响

**1.2.1 SOF** 给予大鼠最高测试剂量,其循环中代谢物 GS-331007 的 AUC 约为人用 RHD 接触量 4 倍时,对胚胎-胎仔的存活率和繁殖能力没有影响。

**1.2.2 VEL** 给予大鼠最高测试剂量,其 VEL 的 AUC 约为人用 RHD 接触量 6 倍时,对胚胎-胎仔的存活率和繁殖能力没有影响<sup>[1-2]</sup>。

## 2 临床药理毒理学

**2.1 作用机制** Epclusa<sup>®</sup>是 SOF 和 VEL 固定剂量组成的复方药。SOF 是病毒复制所必需的 HCV NS5B RNA 依赖 RNA 聚合酶的抑制药,也是核苷酸的前体药,在细胞内代谢成有药理活性的尿嘧啶核苷三磷酸类似物 GS-461203,通过 RNA 聚合酶,掺入 HCV RNA 链中,终止其延伸。GS-461203 抑制 HCV 基因 1b,2a,3a 和 4a 型重组 NS5B 的聚合酶活性,其半数有效抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>)为 0.36 ~ 3.3 μmol·L<sup>-1</sup>。GS-461203 对人的 DNA 和 RNA 聚合酶无抑制作用,也不抑制线粒体 RNA 聚合酶。VEL 是 HCV 复制所需 NS5A 蛋白酶的抑制药,其作用模式是直接靶向 HCV NS5A 蛋白酶。

## 2.2 药效学的心电生理学

**2.2.1 SOF** 一项阳性对照药莫西沙星 400 mg 的全程 QT 试验,评价 SOF 400 和 1 200 mg,对 QTc 间期的影响,此剂量分别等于或 3 倍的推荐剂量。SOF 2 个剂量组均对 QTc 间期的延长没有任何临床意义。

**2.2.2 VEL** 一项阳性对照药莫西沙星 400 mg 的全程 QT 试验,评价 VEL 500 mg 对 QTc 间期的影响,此剂量为推荐剂量的 5 倍,VEL 对 QTc 间期的延长没有任何临床意义。

## 2.3 药动学

**2.3.1 单次服 Epclusa<sup>®</sup>的药动学** ①吸收:药物达到峰值时间(*T*<sub>max</sub>),SOF 为 0.5 ~ 1.0 h,VEL 为 3.0 h;进食中脂肪餐(约 600 kcal,1 kcal=4.182 kJ)时服药,其中 30% 来自脂肪,与空腹比较,SOF 的 *t*<sub>max</sub> 均值延长 60%,VEL 均值延长 34%;进食高脂肪餐(约 800

kcal)时服药,与空腹比较,SOF 的 *t*<sub>max</sub> 均值延长 78%,VEL 均值延长 21%。②分布:SOF 与人血浆蛋白结合率为 61% ~ 65%,VEL > 99.5%;血与血浆比值 SOF 为 0.7,VEL 为 0.52 ~ 0.67。③代谢:SOF 通过组织蛋白酶 a (cathepsin A),羧酸酯酶 1 (CES1, carboxylesterase 1) 和组氨酸三联核苷酸结合蛋白 1 (histidine triad nucleotide-binding protein 1, HINT1) 代谢;VEL 经 CYP2B6, CYP2C8 和 CYP3A4 代谢。④消除:SOF 在循环中的主要代谢物为环核苷类似物 GS-331007,经肾小球过滤和肾小管主动分泌消除,VEL 经胆汁排泄为主,占原药的 77%;终末端半衰期中位数,SOE 为 0.5 h,GS-331007 为 25 h,VEL 为 15 h;单次给予<sup>14</sup>C-SOF 和<sup>14</sup>C-VEL,尿中排泄放射性剂量,SOF 为 80%,均为代谢物 GS-331007,VEL 为 0.4%;粪中排泄放射性剂量,SOF 为 14%,VEL 为 94%。

**2.3.2 多次服 Epclusa<sup>®</sup>的药动学** 根据群体样品检测测量计算药动学常数均值和变异系数(coefficient of variation,CV),SOF(*n* = 666),GS-331007(*n* = 1 029),VEL(*n* = 1 025),*C*<sub>max</sub> 均值 + CV,依次分别为(567.0 + 30.7), (898.0 + 26.7) 和 (259.0 + 54.3) ng·mL<sup>-1</sup>; AUC<sub>tau</sub> 分别为(1 268.0 + 38.5), (14 372.0 + 28.0) 和 (2 980.0 + 51.3) ng·h·mL<sup>-1</sup>;药物浓度谷值(*C*<sub>trough</sub>) 分别为数据不能得到(not applicable, NA), NA 和 (42.0 + 67.3) ng·mL<sup>-1</sup>。

**2.3.3 健康受试者服 Epclusa<sup>®</sup>的药动学** HCV 感染者与健康受试者(*n* = 331)比较,对 SOF 和 GS-331007 的药动学参数 AUC<sub>0-24</sub> 和 *C*<sub>max</sub> 两者相似,而对 VEL 分别减少 37% 和 42%。健康受试者在 SOF 和 GS-331007 剂量 200 ~ 1 200 mg 范围内,AUCs 与剂量接近正相关,给予 VEL 5 ~ 50 mg,其 AUC 的增加大于正相关,而 50 ~ 450 mg,AUC 的增加低于正相关。若 HCV 感染者与 SOF 同服,给予 VEL 25 ~ 150 mg,药动学参数大于或接近与剂量成正相关。

**2.3.4 肾功能受损者服 Epclusa<sup>®</sup>的药动学** HCV 阴性受试者有轻度肾功能受损[eGFR 50 ~ < 80 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>],中度[eGFR 30 ~ < 50 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>],严重肾受损[eGFR < 30 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 和晚期肾病(end-stage renal disease, ESRD)需要血液透析,单次给予 SOF 400 mg 剂量后,相对于正常肾功能(eGFR > 80 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>)受试者,其 AUC<sub>0-inf</sub> 分别增加 61%,107% 和 171%,而 GS-331007 AUC<sub>0-inf</sub> 分别增加 55%,88% 和 451%。对于 ESRD 受试者,相对于肾功能正常者,在血液透析前 1 h 给予 SOF,其 SOF 和 GS-331007 的

$AUC_{0-inf}$  分别升高 28% 和 1 280%, 在血液透析后 1 h 服药, 升高 60% 和 2 070%。历时 4 h 的血液透析, 约消除 SOF 服药剂量的 18%。对有严重肾受损的 HCV 阴性受试者, 单次给予 VEL 100 mg, 其药动学参数与健康受试者无临床上差别。

**2.3.5 肝功能受损者服 Epclusa® 的药动学** 中度和严重肝功能受损 (分别 Child-Pugh B 和 C 级) 的 HCV 感染者, 连续 7 d 给予 SOF 400 mg,  $AUC_{0-24}$  分别升高 126% 和 143%, 而 GS-331007 分别升高 18% 和 9%; 对包括失代偿在内的肝硬化患者, 对 SOF 和 GS-331007 接触量的影响无临床意义。而单次给予中度和严重肝功能受损的 HCV 感染者 VEL 100 mg, 其  $AUC_{inf}$  与健康受试者相似; 对包括失代偿在内的肝硬化患者, VEL 的接触量的影响无临床上差别。

**2.4 抗病毒活性** 在复制子细胞内, VEL 降低 HCV RNA 浓度, 与 SOF 或干扰素- $\alpha$ , RBV, HCV NS3/4A 蛋白酶抑制药或 HCV NS5B 非核苷抑制药联用, 无拮抗作用。

**2.4.1 对 HCV 实验株 NS5B 和 NS5A 序列编码全长或嵌合复制子的抑制活性** SOF 抑制基因 1a 型, 1b 型, 2a 型, 2b 型 (稳定嵌合 1b 型复制子携带基因 2b 型, 5a 型或 6a 型 NS5B 基因), 3a 型, 4a 型, 4d 型, 5a 型 (稳定嵌合 1b 复制子携带基因 2b 型, 5a 型或 6a 型 NS5B 基因), 6a 型 (稳定嵌合 1b 型复制子携带基因 2b 型, 5a 型或 6a 型 NS5B 基因) 和 6e 型的 50% 最大有效浓度 (concentration for 50% of maximal effect,  $EC_{50}$ ) 依次分别为 40, 110, 50, 15, 50, 40, 33.4, 15, 14 ~ 25  $nmol \cdot L^{-1}$  和 NA; VEL 抑制 1a 型, 1b 型, 2a 型 (各株全长 NS5A 复制子或携带含 L31 或 M31 多态性嵌合基因), 2b 型 (各株全长 NS5A 复制子或携带含 L31 或 M31 多态性嵌合基因), 3a 型, 4a 型, 4d 型, 5a 型 (携带 NS5A 氨基酸 9 ~ 184 嵌合复制子), 6a 型或 6e 型 (携带 NS5A 氨基酸 9 ~ 184 嵌合复制子) 的  $EC_{50}$  分别 0.014, 0.016, 0.005 ~ 0.016, 0.002 ~ 0.006, 0.004, 0.009, 0.004, 0.021 ~ 0.054, 0.006 ~ 0.009 和 0.130  $nmol \cdot L^{-1}$ 。

**2.4.2 对临床分离含短暂的 NS5A 或 NS5B 复制子的抑制活性** SOF 抑制 1a 型 (67 株), 1b 型 (29 株), 2a 型 (1 株), 2b 型 (14 株), 3a 型 (106 株), 4a 型 (NA), 4d 型 (NA), 4 r 型 (NA), 5a 型 (NA), 6a 型 (NA) 和 6e 型 (NA) 的中位  $EC_{50}$  及范围依次分别为 62 (29 ~ 128), 102 (45 ~ 170), 28, 30 (14 ~ 81) 和 81 (24 ~ 181)  $nmol \cdot L^{-1}$ , NA, NA, NA, NA, NA, NA。VEL 抑制 1a 型 (23 株), 1b 型 (34 株), 2a 型 (8 株), 2b 型 (16

株), 3a 型 (38 株), 4a 型 (5 株), 4d 型 (10 株), 4r 型 (7 株), 5a 型 (42 株), 6a 型 (26 株) 和 6e 型 (15 株) 的中位  $EC_{50}$  及范围分别为 0.019 (0.011 ~ 0.078), 0.012 (0.005 ~ 0.500), 0.011 (0.006 ~ 0.364), 0.002 (0.0003 ~ 0.007), 0.005 (0.002 ~ 1.871), 0.002 (0.001 ~ 0.004), 0.007 (0.004 ~ 0.011), 0.003 (0.002 ~ 0.006), 0.005 (0.001 ~ 0.019), 0.007 (0.0005 ~ 0.113) 和 0.024 (0.005 ~ 0.433)  $nmol \cdot L^{-1}$ 。

## 2.5 耐药性

**2.5.1 在细胞培养内筛选耐药病毒株** SOF 已从细胞培养内筛选出多种基因型, 包括 1b 型, 2a 型, 2b 型, 3a 型, 4a 型, 5a 型和 6a 型的复制子活性降低的耐药株, 如基因 2a 型, 5 型和 6 型的复制子 NS5B 原有的氨基酸位点 M289L 被 S282T 取代, 基因 1 ~ 6 型复制子氨基酸的位点被 S282T 取代, 其活性降低至原来的 5.6% ~ 50.0%; VEL 的耐药株降低其对 HCV 6 种基因亚型的敏感性, 也在细胞培养内被筛选出。耐药突变位点主要在 NS5A 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 和 93 点上发生氨基酸取代。NS5A 取代的位点定向突变复制子的表型在基因型 1a 型的 L31V 和 Y93H/N 单个和双个组合取代, 基因型 1b 型的 L31V 与 Y93H 组合取代, 基因型 3a 型 Y93H/S 取代和基因 6 型 L31V 和 P32A/L/Q/R 取代使 VEL 易感性降低至原来的 0.01% 以下, 基因 2a 型复制子, 单 F28S 和 Y93H 取代, 使其活性降低至原来的 1.1% ~ 2.2%。基因 4a 型复制子中单个 Y93H 取代, 使其活性降低至原有的 33.3%, 若多个氨基酸取代的组合, 将比单个取代使 VEL 的活性降低的幅度更大。

**2.5.2 临床试验分离的耐药病毒株** 3 项 III 期试验对无硬化和有代偿硬化受试者的试验研究, 给予 Epclusa® 治疗 12 周。有 12 例受试者病毒学失败, 其中, 2 例基因 1 型, 10 例基因 3 型, 均存在氨基酸取代的耐药病毒株, 2 例基因 1 型分别出现 NS5A 被 Y93N 取代和多态性 (Q30R, L31M, H58P) 取代, 与 SOV 耐药性无关, 10 例基因 3 型患者都出现 NS5A 被 Y93H 取代, 基因 2 型, 4 型, 5 型或 6 型 HCV 感染受试者无病毒学失败。3 例复发的基因 3a 型受试者观察到在 NS5B 聚合酶出现 2 例 SOV NS5B 被 L314F 取代和 1 例被 L314I 取代<sup>[1-2]</sup>。

## 3 临床试验

**3.1 临床试验概况** 美国吉利德公司研发的 SOF 与 VEL 的复方药 Epclusa® 计划进行 24 项临床试验, 将纳入 6 125 例 HCV 1 ~ 6 基因型的 HCH 感染者, 分别进行

I ~ III 期临床试验研究, 至今已完成 17 项临床试验, 累计纳入 4 550 例, 包括 I 期临床试验 1 项, II 期试验 7 项, III 期临床试验 9 项<sup>[1-6]</sup>。已公布的临床试验结果有 4 项 III 期试验, 共纳入 2 254 例基因 1 ~ 6 型 CHC 感染者, 经筛选, 1 826 例进入临床试验, 其中安慰药组 116 例, 用药组 1 710 例评价 Epclusa® 的安全性和疗效<sup>[1,3-6]</sup>。

**3.1.1 临床试验的入选标准** ①在筛查时 HCV RNA  $\geq 10^{-4}$  U·mL<sup>-1</sup>; ②HCV 为基因 1 ~ 6 型; ③有肝硬化的患者需用肝纤维化扫描或肝活检测定; ④在中心实验室筛查时能确定或暂不能确定之前 6 个月以上有病历或肝活检诊断报告证明是 HCH 感染; ⑤试验协议规定的方法避孕; ⑥筛查的实验室数值在定义阈值之内。

**3.1.2 临床实验的排除标准** ①孕妇或哺乳期女性; ②当前或之前有肝失代偿病史; ③肝细胞癌或其他临床明显的恶性肿瘤; ④乙型肝炎(乙肝)病毒或人免疫缺陷病毒感染; ⑤有临床明显疾病史或任何可能干扰个体治疗、评估或依从性的内科疾病。

**3.1.3 主要观察指标** ①停止治疗后 12 周受试者病毒学持续应答率(SVR12)的比例, SVR12 的定义为服末次剂量后 12 周, HCV RNA 的滴度低于检测量下限(lower limit of quantitation, LLOQ); ②发生任何不良反应事件致永久性停药。

**3.1.4 次要观察指标** ①停止治疗后 4 周和 24 周受试者病毒学持续应答率(SVR4 和 SVR24)的比例, 其定义为服末次剂量后 4 和 24 周, HCV RNA < LLOQ; ②HCV RNA 从基线至第 8 周的变化; ③治疗后 24 周, 受试者病毒学失败的比例, 其定义为治疗前 HCV RNA < LLOQ, 至治疗后 24 周, 连续 2 次检测或无随访结果, 只有最后能得到的数值  $\geq$  LLOQ 或者 HCV RNA  $1 \log_{10}$  U·mL<sup>-1</sup> 从最低值升高, 以及经 8 周的治疗, HCV RNA 持续  $\geq$  LLOQ; ④复发的病例, 其定义为治疗结束后, HCV RNA < LLOQ, 连续 2 次检测或无随访结果, 只有最后能得到的数值  $\geq$  LLOQ。

**3.2 临床试验一** 代号 ASTRAL-1, 编号 NCT02201940, 为多中心、随机双盲和安慰药对照 III 期临床试验, 纳入 847 例成人无肝硬化或有代偿肝硬化的基因 1a 型, 1b 型, 2 型, 4 型, 5 型或 6 型 HCH 感染者, 经筛选, 741 例进行评价 Epclusa® 与安慰药比较治疗 12 周的疗效, 其中 1 例治疗前失联。740 例患者中, 安慰药( $n = 116$ ), 用药组( $n = 624$ )。基因 1a 型, 1b 型, 2 型, 4 型, 5 型或 6 型 HCV 感染受试者的比例两组依次分别为 39.7% (46/116) 和 33.7% (210/624); 16.4% (19/116) 和 18.9% (118/624); 18.1% (21/116) 和

16.7% (104/624); 19.0% (22/116) 和 18.6% (116/624); 0% 和 5.6% (35/624) 及 6.9% (8/116) 和 6.6% (41/624)。有代偿肝硬化分别为 18.1% (21/116) 和 19.4% (121/624); 非 CC IL28B 等位基因(CT 或 TT)分别为 68.1% (79/116) 和 69.4% (433/624), 之前接受抗 HCV 治疗失败分别为 28.4% (33/116) 和 32.2% (201/624)。患者的 HCV RNA  $\log_{10}$  U·mL<sup>-1</sup> 均值分别为  $6.3 \pm 0.58$  和  $6.3 \pm 0.66$ ,  $\geq 800\,000$  U·mL<sup>-1</sup> 分别为 75.0% (87/116) 和 73.9% (461/624)。经 12 周治疗, SVR12 应答率按基因型分层统计。SVR12 用药组为 99.0% (618/624), 安慰药组为 0% (0/11); 基因 1a 型为 98.1% (206/210), 1b 型为 99.2% (117/118), 1 型累计为 98.5% (323/328); 2 型为 100.0% (104/104); 4 型为 100.0% (116/116); 5 型为 97.1% (34/35) 和 6 型为 100.0% (41/41)。用药组无病毒学失败者, 复发率为 0.3% (2/623); 其中, 基因 1a 型为 0.5% (1/209), 1b 型为 0.8% (1/118), 1 型累计为 0.6% (2/327)。没有达到 SVR 或符合病毒学失败的标准, 用药组 0.6% (4/624), 1a 型为 1.4% (3/210), 1b 型为 0%, 1 型累计为 0.9% (3/328); 2 型为 0%; 4 型为 0%; 5 型为 2.9% (1/35); 6 型为 0%<sup>[1,3-4]</sup>。

**3.3 临床试验二** 代号 ASTRAL-2, 编号 NCT02220998, 为多中心、随机、开放性 III 期临床试验, 对基因 2 型有或无代偿性肝硬化的 CHC 感染者比较 Epclusa® 与 SOF 加服 RBV 治疗 12 周的疗效。纳入 317 例患者, 经筛选 266 例进入临床试验, 按 1:1 分为 Epclusa® 服药组( $n = 134$ , 简称服药组), 每日 1 片 Epclusa® 和 SOF 加服 RBV 组( $n = 132$ , 简称 SOF 组) qd, SOF 400 mg, 按体质量调节 RBV 服药量, 治疗 12 周; 两组患者的 HCV RNA  $\log_{10}$  U·mL<sup>-1</sup> 均值分别为  $6.5 \pm 0.78$  和  $6.4 \pm 0.74$ ,  $\geq 800\,000$  U·mL<sup>-1</sup> 为 82.8% (111/134) 和 76.5% (101/132); 非 CC IL28B 等位基因(CT 或 TT)分别为 44.0% (59/134) 和 65.2% (86/132); 代偿性肝硬化为 14.2% (19/134) 和 14.4% (19/132); 之前接受抗 HCV 治疗失败分别为 14.2% (19/134) 和 15.2% (20/132)。SVR12 应答率分别为 99.3% (133/134), 95% CI = 96% ~ 100% 和 93.9% (124/132), 95% CI = 88% ~ 97%, 两组疗效差别为 5.2%, 95% CI = 0.2% ~ 10.3%。复发病例为 0% 和 4.5% (6/132); 未实现 SVR12 和不符合病毒学失败标准分别为 0.7% (1/134) 和 1.5% (2/132)<sup>[1,5]</sup>。

**3.4 临床试验三** 代号 ASTRAL-3, 编号 NCT02201953, 为多中心、随机、开放性 III 期临床试验, 对基因 3 型有或无代偿性肝硬化的 CHC 感染者比较

Epclusa<sup>®</sup>与 SOF 加服 RBV 治疗 24 周的疗效。纳入 652 例患者,经筛选 552 例进入临床试验,按 1:1 分为 Epclusa<sup>®</sup>服药组( $n = 277$ , 简称服药组),每日 1 片 Epclusa<sup>®</sup>或 SOF 加服 RBV 组( $n = 275$ , 简称 SOF 组), qd, SOF 400 mg, 按体质量调节 RBV 服药量, 治疗 24 周;两组患者的 HCV RNA  $\log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  均值分别为  $6.2 \pm 0.72$  和  $6.3 \pm 0.71$ ;  $\geq 800\,000 \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  为 69.0% (191/277) 和 70.5% (194/275); 非 CC IL28B 等位基因(CT 或 TT)为 62.1% (172/277) 和 59.6% (164/275); 代偿性肝硬化为 28.9% (80/277) 和 30.2% (83/275); 之前接受抗 HCV 治疗失败为 25.6% (71/277) 和 25.8% (71/275)。在治疗结束后 4 周, HCV RNA  $< 15 \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 两组分别为 96.8% (268/277) 和 81.8% (225/275), 结束后 12 周为 95.3% (264/277), [95% CI = 92% ~ 98%] 和 80.4% [95% CI = 75% ~ 85%]。治疗病毒学失败分别为 0% 和 0.4% (1/275)。复发病例为 4.0% (11/276) 和 14.0% (38/272)<sup>[1,5]</sup>。

**3.5 临床试验四 代号 ASTRAL-4**, 编号 NCT02201901, 为多中心、随机、开放性 III 期临床试验, 对基因 1~4 型和 6 型肝硬化 B 级失代偿的 CHC 感染者比较 Epclusa<sup>®</sup> 治疗 12 周或 24 周与加服 RBV 治疗 12 周的疗效比较。共纳入患者 438 例, 经筛选有 267 例进入临床试验, 按 1:1:1 随机分为 Epclusa<sup>®</sup> 治疗 12 周(A 组,  $n = 90$ ), Epclusa<sup>®</sup> 加服 RBV 治疗 12 周(B 组,  $n = 87$ ) 和 Epclusa<sup>®</sup> 治疗 24 周(C 组,  $n = 90$ )。受试者基因型的分布依次为 1a 型 55.6% (50/90), 62.1% (54/87) 和 61.1% (55/90); 1b 型 20.0% (18/90), 16.1% (14/87) 和 17.8% (16/90); 2 型 4.4% (4/90), 5.7% (5/87) 和 4.4% (4/90); 3 型 15.6% (14/90), 14.9% (13/87) 和 13.3% (12/90); 4 型 4.4% (4/90), 2.3% (2/87) 和 2.2% (2/90); 6 型 0%, 0% 和 1.1% (1/90)。HCV RNA  $\log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  均值为  $6.0 \pm 0.5$ ,  $5.8 \pm 0.6$  和  $5.9 \pm 0.6$ ;  $\geq 800\,000 \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$  为 65.6% (59/90), 51.7% (45/87) 和 50.0% (45/90)。非 CC IL28B 等位基因(CT 或 TT)为 86.7% (78/90), 86.2% (75/87) 和 83.3% (75/90)。肝硬化 Child-Pugh 分级评分(CPT),  $\leq 6$  分为 3.3% (3/90), 6.9% (6/87) 和 7.8% (7/90); 7 分为 40.0% (36/90), 26.4% (23/87) 和 23.3% (21/90); 8 分为 34.4% (31/90), 47.1% (41/87) 和 37.8% (34/90); 9 分为 21.1% (19/90), 14.9% (13/87) 和 24.4% (22/90); 10 分为 1.1% (1/90), 4.6% (4/87) 和 6.7% (6/90); 终末期肝病模型(model for end-

stage liver disease, MELD) 评分,  $< 10$  分为 40.0% (36/90), 33.3% (29/87) 和 28.9% (26/90); 10~15 分为 55.6% (50/90), 62.1% (54/87) 和 65.6% (59/90);  $\geq 16$  分为 4.4% (4/90), 4.6% (4/87) 和 5.6% (5/90)。无腹腔积液为 17.8% (16/90), 25.3% (22/87) 和 16.7% (15/90); 轻或中度腹腔积液为 80.0% (72/90), 70.1% (61/87) 和 82.2% (74/90); 严重腹腔积液为 2.2% (2/90), 4.6% (4/87) 和 1.1% (1/90)。肾小球滤过率估算均值分别为 89 (15~169), 90 (50~167) 和 90 (43~198)  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。病毒应答率, 所有基因组分别为 83.3% (75/90) [95% CI = 74% ~ 90%], 94.3% (82/87) [95% CI = 87% ~ 98%] 和 85.6% (77/90) [95% CI = 77% ~ 92%]; 1a 型为 88.0% (44/50), 94.4% (51/54), 和 92.7% (51/55); 1b 型为 88.9% (16/18), 100.0% (14/14) 和 87.5% (14/16); 2 型为 100.0% (4/4), 100.0% (4/4) 和 75.0% (3/4); 3 型为 50.0% (7/14), 84.6% (11/13) 和 50.0% (6/12); 4 型为 100.0% (4/4), 100.0% (2/2) 和 100.0% (2/2); 6 型为 0%, 0% 和 100.0% (1/1)。所有基因组病毒学失败分别为 12.2% (11/90), 3.4% (3/87) 和 8.9% (8/90), 1a 型为 6.0% (3/50), 1.9% (1/54) 和 3.6% (2/55), 1b 型为 11.1% (2/18), 0% 和 6.3% (1/16), 3 型为 42.9% (6/14), 15.4% (2/13) 和 41.7% (5/12)。死亡病例分别为 3.3% (3/90), 2.3% (2/87) 和 2.2% (2/90); 失访病例分别为 1.1% (1/90), 0% 和 3.3% (3/90)<sup>[1,6]</sup>。

#### 4 适应证

Epclusa<sup>®</sup> 适用于成人基因 1~6 型 HCH 感染者的治疗<sup>[1-2]</sup>。

#### 5 剂量与服药方法

**5.1 剂型与规格** Epclusa<sup>®</sup> 为薄膜包衣片, 每片含 SOF 400 mg, VEL 100 mg。

**5.2 推荐剂量** 每天 1 次口服 1 片, 有或无食物同服均可。无肝硬化或有代偿 Child-Pugh A 肝硬化患者服药 12 周; 失代偿肝硬化 Child-Pugh B 级或 C 级患者, 与 RBV 同服治疗 12 周, RBV 按体质量服药,  $< 75 \text{kg}$  服用 500 mg, bid;  $\geq 75 \text{kg}$  服用 600 mg, bid, 并可根据血红蛋白和肌酐清除率调节服用量。

#### 6 用药注意事项与警示

**6.1 与盐酸胺碘酮同服可能引起严重症状性心动过缓** Epclusa<sup>®</sup> 含有 SOF 主要成分, SOF 与另一种直接抗病毒药共同给药, 并联用盐酸胺碘酮, 可能引起严重症状性心动过缓, 如 SOF 与雷迪帕韦的复方药

Harvoni®与盐酸胺碘酮同服,曾引起患者致命的心脏骤停事件。对于HCV患者正在服用 $\beta$ 受体阻断药,或有潜在心脏并发症患者,以及晚期肝病等与胺碘酮同时服药可增加症状性心动过缓的风险,终止HCV治疗后,心动过缓一般可缓解;而有严重症状的病例必须立即处置。建议Epclusa®不与盐酸胺碘酮同时服药,若无替代药物,在治疗最初48 h,应加强监测心率直至治疗后的前2周<sup>[1-2]</sup>。

**6.2 与P糖蛋白(P-gp)诱导药或中至强效CYP的诱导药同服有降低疗效的风险** P-gp诱导药或中至强度CYP2B6, CYP2C8或CYP3A4的诱导药如利福平、卡马西平等,能显著地降低SOF和(或)VEL的血药浓度,使Epclusa®的疗效削弱。不宜与这些药物同服<sup>[1-2]</sup>。

**6.3 妊娠妇女用药** 尚没有确切的数据表明Epclusa®对妊娠妇女用药存在风险,动物生殖实验研究表明,用Epclusa®的组分SOF和VEL在孕小鼠、大鼠和兔的器官形成期,给予人用推荐剂量(RHD),其VEL全身接触量的AUC,分别为约31倍、6倍和0.4倍;而SOF循环代谢物GS-331007的接触量,大鼠约4倍,兔为10倍;在大鼠围产期给予人RHD,母体VEL和GS-331007的全身AUC接触量均约为5倍。对胚胎-胎仔的发育和子代的生长均无影响<sup>[1-2]</sup>。

**6.4 哺乳期妇女用药** 尚不清楚Epclusa®的组分及其代谢物是否分泌到人乳汁中或影响人乳汁生产,及对哺乳喂养婴儿有何影响。给予哺乳大鼠SOF,在乳汁中未观察到SOF的主要代谢物GS-331007,给予哺乳大鼠喂饲Epclusa®,哺乳大鼠的乳汁和幼崽的血浆检测到VEL,但对哺乳幼崽无影响。是否在哺乳喂养婴幼儿时服药,应权衡考虑哺乳喂养对婴幼儿的发育和健康获益与母体对Epclusa®的临床治疗的需求和来自Epclusa®及母体潜在的不良效应<sup>[1-2]</sup>。

**6.5 老年患者用药** Epclusa®临床试验包括156例年龄 $\geq 65$ 岁的受试者,未观察到与较年轻受试者之间有安全性和有效性差异,故无需调整剂量,但不排除某些老年个体有较大敏感性<sup>[1-2]</sup>。

**6.6 肾损伤患者用药** 轻度或中度肾损伤患者无需调整剂量。尚未确定严重肾损伤患者 $eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 或晚期肾病需要血液透析患者服用Epclusa®的安全性和疗效。暂不推荐用药<sup>[1-2]</sup>。

**6.7 肝损伤患者用药** 轻度、中度或严重肝损伤(Child-Pugh为A、B或C类)无需调整剂量,失代偿硬化患者接受用Epclusa®与RBV联合治疗,应密切监测肝功能和胆红素指标<sup>[1-2]</sup>。

## 7 不良反应

4项Ⅲ期临床试验历时6年,在超过70个国家和地区的临床试验中心进行,共纳入1 826例,其中安慰药组116例,用药组1 710,评价Epclusa®的安全性和疗效。因患者的病情各异,服药剂量和周期也有差异,所出现的不良反应难以综合比较,只能简述每批实验所出现的不良反应<sup>[1,3-6]</sup>。

**7.1 临床试验一** 随机双盲和安慰药对照试验,安慰药( $n = 116$ ),用药组( $n = 624$ ),因不良反应停止治疗分别为1.7% (2/116)和0.2% (1/624);出现诸如肢体肿胀、急性心肌梗死、心悸、支气管炎、肠胃炎、阑尾炎、小肠梗阻、蜂窝组织炎、慢性阻塞性肺疾病、前庭神经炎、癫痫、狂躁、肢体坏死、上肢骨折、韧带扭伤、肩撞击综合征、流感、肺癌和不明原因猝死等严重不良反应而无法继续治疗,分别为0%和2.4% (15/624); $\geq 5\%$ 常见不良反应,分别为76.7% (89/116)和77.7% (485/624)。其中,头痛28.4% (33/116)和29.2% (182/624);疲乏19.8% (23/116)和20.2% (126/624);鼻咽炎10.3% (12/116)和12.7% (79/624);恶心11.2% (13/116)和12.0% (75/624);失眠9.5% (11/116)和8.0% (50/624);腹泻6.9% (8/116)和7.7% (48/624);虚弱7.8% (9/116)和6.6% (41/624);关节痛7.8% (9/116)和6.4% (40/624);咳嗽3.4% (4/116)和6.2% (39/624);背痛9.5% (11/116)和4.6% (29/624);肌痛5.2% (6/116)和4.0% (25/624);血红蛋白 $< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 为0%和0.3% (2/624);淋巴细胞计数 $350 \sim < 750 \cdot \text{L}^{-1}$ 为0%和0.5% (3/624);中性粒细胞计数 $500 \sim < 750 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$ 为0%和0.6% (4/624);血小板计数 $25\ 000 \sim < 50\ 000 \cdot \text{L}^{-1}$ 为0%和0.2% (1/624)<sup>[1,3,4]</sup>。

**7.2 临床试验二** 对基因2型有或无代偿性肝硬化的CHC感染者的临床试验,Epclusa®服药组( $n = 134$ ),SOF加服RBV组( $n = 132$ )。因不良反应停止治疗分别为0.7% (1/134)和0%;服末次剂量30 d后发生任何不良反应分别为68.7% (92/134)和76.5% (101/132);严重不良反应为1.5% (2/134)和1.5% (2/132);死亡病例为1.5% (2/134)和0%。 $\geq 10\%$ 常见不良反应如下,疲乏14.9% (20/134)和35.6% (47/132);头痛17.9% (24/134)和22.0% (29/132);恶心10.4% (14/134)和14.4% (19/132);失眠4.5% (6/134)和13.6% (18/132);易怒3.0% (4/134)和6.8% (9/132);瘙痒4.5% (6/134)和5.3% (7/132);鼻咽炎6.0% (8/134)和1.5% (2/132);咳嗽3.0% (4/134)和4.5% (6/132);消化不

良 0.7% (1/134) 和 3.8% (5/132)。实验室检测异常, 血红蛋白  $< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  为 0% 和 4.5% (6/132); 淋巴细胞计数  $350 \sim < 500 \cdot \text{L}^{-1}$  为 0% 和 0.8% (1/132);  $\geq 500 \cdot \text{L}^{-1}$  为 0% 和 0%; 血小板计数  $25\,000 \sim < 50\,000 \cdot \text{L}^{-1}$  为 0% 和 0%; 总胆红素  $> 2.5 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  为 0.0% 和 2.3% (3/132);  $> 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  为 0% 和 0%<sup>[1,5]</sup>。

**7.3 临床试验三** 对基因 3 型有或无代偿性肝硬化的 CHC 感染者比较 Epclusa<sup>®</sup> 与 SOF 加服 RBV 治疗 24 周疗效。服药组 ( $n = 277$ ), SOF 加服 RBV 组 ( $n = 275$ )。因不良反应停止治疗分别为 0.0% 和 3.3% (9/275)。服末次剂量 30 d 后发生任何不良反应分别为 88.4% (245/277) 和 94.5% (260/275); 严重不良反应为 2.2% (6/277) 和 5.5% (15/275); 死亡病例为 0.0% 和 1.1% (3/275)。 $\geq 10\%$  常见不良反应, 为疲乏 25.6% (71/277) 和 38.2% (105/275); 头痛 32.5% (90/277) 和 32.4% (89/275); 恶心 16.6% (46/277) 和 21.1% (58/275); 失眠 11.2% (31/277) 和 26.9% (74/275); 易怒 8.3% (23/277) 和 14.5% (40/275); 瘙痒 2.9% (8/277) 和 12.7% (35/275); 鼻咽炎 12.3% (34/277) 和 12.0% (33/275); 咳嗽 5.1% (14/277) 和 12.7% (35/275) 和消化不良 3.2% (9/277) 和 10.9% (30/275)。实验室检测异常: 血红蛋白浓度  $< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  为 0% 和 3.6% (10/275); 淋巴细胞计数  $350 \sim < 500 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 0.7% (2/277) 和 1.1% (3/275);  $\geq 500 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 0.4% (1/277) 和 0.4% (1/275); 总胆红素  $> 2.5 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  为 0.0% 和 0.7% (2/275);  $> 30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  为 0.0% 和 0.4% (1/275)<sup>[1,5]</sup>。

**7.4 临床试验四** 对基因 1~4 型和 6 型肝硬化 B 级失代偿的 CHC 感染者比较 Epclusa<sup>®</sup> 治疗 12 周或 24 周与加服 RBV 治疗 12 周的疗效。A 组 Epclusa<sup>®</sup> 治疗 12 周 ( $n = 90$ ), B 组 Epclusa<sup>®</sup> 加服 RBV 治疗 12 周 ( $n = 87$ ) 和 C 组 Epclusa<sup>®</sup> 治疗 24 周 ( $n = 90$ ), 因不良反应终止治疗分别为 1.1% (1/90), 4.6% (4/87) 和 4.4% (4/90); 治疗期或随访死亡为 3.3% (3/90), 3.4% (3/87) 和 3.3% (3/90); 治疗期发生严重不良反应为 18.9% (17/90), 16.1% (14/87) 和 17.8% (16/90); 任何不良反应为 81.1% (73/90), 90.8% (79/87) 和 81.1% (73/90);  $\geq 10\%$  常见不良反应如下: 疲乏 25.6% (23/90), 39.1% (34/87) 和 23.3% (21/90); 恶心为 24.4% (22/90), 25.3% (22/87) 和 20.0% (18/90); 头痛 25.6% (23/90), 20.7% (18/87) 和 18.9% (17/90); 贫血 4.4% (4/90), 31.0% (27/87) 和 3.3% (3/90); 腹泻 6.7% (6/

90), 20.7% (18/87) 和 7.8% (7/90); 失眠 10.0% (9/90), 13.8% (12/87) 和 10.0% (9/90); 瘙痒 11.1% (10/90), 4.6% (4/87) 和 4.4% (4/90); 肌肉痉挛 3.3% (3/90), 11.5% (10/87) 和 4.4% (4/90); 呼吸困难 4.4% (4/90), 10.3% (9/87) 和 2.2% (2/90); 咳嗽 2.2% (2/90), 10.3% (9/87) 和 0.0%。实验室检测异常: 血红蛋白浓度  $< 100 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  为 7.8% (7/90), 23.0% (20/87) 和 8.9% (8/90);  $< 85 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  为 1.1% (1/90), 6.9% (6/87) 和 1.1% (1/90); 淋巴细胞计数  $350 \sim < 500 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 11.1% (10/90), 13.8% (12/87) 和 8.9% (8/90); 中性粒细胞计数  $500 \sim < 750 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 2.2% (2/90), 1.1% (1/87) 和 2.2% (2/90);  $< 500 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 0.0%, 1.1% (1/87) 和 1.1% (1/90); 血小板计数  $25\,000 \sim < 50\,000 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 16.7% (15/90), 11.5% (10/87) 和 20.0% (18/90);  $< 25 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 1.0% (1/90), 0.0% 和 0.0%; 白细胞计数为  $1\,000 \sim < 1\,500 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 1.1% (1/90), 1.1% (1/87) 和 4.4% (4/90);  $< 1\,000 \cdot (\text{mm}^3)^{-1}$  为 1.1% (1/90), 1.1% (1/87) 和 0%<sup>[1,6]</sup>。

## 8 知识产权状态与国内外研究进展

Epclusa<sup>®</sup> 除 2016 年 6 月 28 日获得美国 FDA 批准上市之外, 欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 属下的人用医药产品委员会 (Committee For Medicinal Products For Human Use, CHMP) 也于 2016 年 5 月 27 日推荐在欧盟上市。笔者尚未查阅到 Gilead 公司向我国国家食品药品监督总局提出进口此产品的资料, 国内企业已有 1 家申请复方片的临床验证, 正在审理中。Epclusa<sup>®</sup> 主要组分维帕他韦 (velpatasvir) 也有 1 家申请喷雾干燥分散体临床验证, 也在审理中; 另一组分 sofosbuvir, 有 21 家企业分别以索非布韦和索氟布韦的名称申请原料药、片剂和胶囊的临床验证, 已获得 41 份临床验证批件。Epclusa<sup>®</sup> 在美国申请复方药专利 US-2015064253 尚在实审中, 若被授权, 将于 2035 年 3 月 5 日期满, 相应中国专利 CN105517540 也在实审中, 若授权, 将于 2036 年 4 月 20 日期满; sofosbuvir 在美国申请 11 份专利, 均已授权, 专利期于 2028 年 3 月 2 日—2032 年 11 月 16 日期满; 相应的制备工艺中国专利 CN102459299 于 2030 年 5 月 20 日期满; 其余 12 份中国专利尚在实审中; 另一组分 velpatasvir 在美国申请 US8575135 已授权, 专利期 2032 年 11 月 16 日期满; 相应中国专利 CN103328480 于 2032 年 11 月 16 日期满。国内药企和研究院校申请 120 多份 sofosbuvir 的制备工艺、新制



剂和晶型专利正在实审中。

#### 参考文献

- [1] FDA. Epclusa® [EB/OL]. [2016-06. 28]. [http://101.110.118.66/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/208341s000lbl.pdf](http://101.110.118.66/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208341s000lbl.pdf).
- [2] SMOLDERS E J, DE KANTER C, VAN HOEK B, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of hepatitis C virus drugs in patients with liver and/or renal impairment [J]. Drug Safety, 2016, 39(7): 589 – 611.
- [3] YOUNOSSI Z M, STEPANOVA M, FELD J, et al. Sofosbuvir/velpatasvir improves patient-reported outcomes in HCV patients: results from ASTRAL-1 placebo-controlled

- trial. [J]. J Hepatol, 2016, 65(1): 33 – 39.
- [4] FELD J J, JACOBSON I M, HÉZODE C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2599 – 2607.
- [5] FOSTER G R, AFDHAL N, ROBERTS S K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2608 – 2617.
- [6] CURRY M P, O'LEARY J G, BZOWEJ N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2618 – 2628.

## 欢迎订阅 2017 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系中国药理学学会、华中科技大学同济医学院附属同济医院联合主办的医药专业期刊,国内外公开发行人。是国家科技部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。被美国《化学文摘》(CA)、《国际药理学文摘》(IPA)、《乌利希期刊指南》和《WHO 西太平洋地区医学索引》收录。还被万方数据库、中国学术期刊网络出版总库、中文科技期刊数据库等国内多家大型数据库收录。设有“特约稿”“药物研究”“药物与临床”“药学进展”“药物制剂与药品质量控制”“用药指南”“新药介绍”“临床药师交流园地”“药物不良反应与不良事件”“药事管理”“世界新药信息”“作者·编者·读者”等栏目,每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所、药品检验所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营者。

《医药导报》1982 年创刊,始终坚持刊物的科学性、实用性、信息性,以普及、运用、服务为宗旨,着重报道国内外医药研究新成果、新技术、新方法,关注药物临床疗效和不良反应,指导临床合理用药,重视药品质量控制,宣传最新医药政策法规,在医药科研、生产、经营、使用间发挥纽带和桥梁作用。我刊已于 2006 年 7 月开通网站(<http://www.yydbzz.com> 或 [www.yydb.cn](http://www.yydb.cn)),作者、读者可通过网站首页作者投稿系统和作者查稿系统实现在线投稿、查稿,通过过刊浏览栏目免费阅读和下载《医药导报》过刊文章,通过新闻公告栏目了解国内外最新医药动态和编辑部有关信息,通过编读往来栏目与编者互动交流。

《医药导报》杂志为月刊,每月 1 日出版,2017 年每期 25.00 元,全年 300.00 元(含邮资),欢迎广大读者积极到当地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可随时向我刊编辑部邮订。地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《医药导报》编辑部,邮政编码:430030, E-mail: [yydbzz@163.com](mailto:yydbzz@163.com)。电话及传真:(027) 83643083, 83666619, 83663559。国内总发行:湖北省邮政报刊发行局。邮发代号 38-173。全国各地邮局均可订阅。国内统一刊号:CN42-1293/R,国际标准出版物号:ISSN1004-0781。广告许可证:武工商 0620 号。欢迎广大作者、读者踊跃投稿。