

· 世界新药信息 ·

治疗成人慢性乙型肝炎新药—— 富马酸替诺福韦艾拉酚胺 (Vemlidy®)

陈本川 编译

(抗病毒药物湖北省重点实验室, 武汉 430205)

摘要 富马酸替诺福韦艾拉酚胺由美国吉利德科学公司研发,是近十年来美国食品药品监督管理局(FDA)再次批准治疗成人慢性乙型肝炎的新药,商品名为 Vemlidy®,也是继富马酸替诺福韦二吡呋酯之后批准上市的第2个兼有抗乙型肝炎病毒和人免疫缺陷病毒的替诺福韦前体药。该文对 Vemlidy®的非临床和临床药理毒理学、临床研究、适应证、剂量与用法、用药注意事项、不良反应及知识产权状态和国内外研究进展等进行介绍。

关键词 替诺福韦艾拉酚胺,富马酸;肝炎,乙型,慢性/成人

中图分类号 R978.7;R512.62

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2017)04-0457-007

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.027

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)属 DNA 病毒嗜肝病毒科,是严重危害人体健康和生命的传染病病原体,已成为全球重大的健康问题。世界卫生组织(WHO)于2016年7月28日世界肝炎日发布2015年全球HBV感染的概况^[1]。HBV可在机体外存活至少7 d,在此期间内,未经接受疫苗预防者,病毒仍会通过血液和人体其他体液密切接触使之感染。HBV主要攻击肝细胞,导致急、慢性肝炎。全球约有20亿人曾感染过HBV,其中,超过2.4亿人为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)感染者,每年约68.6万例患者死于肝硬化和肝癌的HBV并发症。HBV的传播有明显的地域性,东亚地区(包括中国大陆、中国香港地区、中国澳门地区、中国台湾地区)和撒哈拉以南的非洲,乙型肝炎的患病率最高,5%~10%的成年人群是长期感染者;亚马逊、东欧和中欧的南部地区也是乙肝慢性感染的高发区;中东和印度次大陆有2%~5%人群是慢性感染者;西欧和北美长期感染者<1%。WHO于2015年3月推出首份《慢性乙型肝炎感染者预防、护理和治疗的指导原则》。2016年5月世界卫生大会通过第一份全球卫生部门应对病毒性肝炎的战略决策,力争在2030年使新增病毒感染者减少90%,死亡率下降65%。并推介现有的抗HBV药物恩替卡韦(entecavir)和富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate, TDF)为CHB感染者的一线治疗药

物,以延缓肝硬化进展,降低肝癌发生率,提高长期生存率。Tenofovir alafenamide fumarate 由美国吉利德科学公司(Gilead Sciences, Inc.)研发,暂译名富马酸替诺福韦艾拉酚胺,异名为艾酚福韦,代号GS-7340,英文缩写TAF,英文化学名为L-alanine, N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-1-methylethyl ester, (2E)-2-butenedioate(2:1),中文化学名为N-[(S)-[[[(1R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基]苯氧磷基]-1-甲基乙基L-丙氨酸酯,(2E)-2-丁烯二酸盐(2:1)。TAF是近十年来美国食品药品监督管理局(FDA)再次批准治疗成人CHB感染者的新药,商品名为Vemlidy®,也是继TDF后批准上市的第2个兼有抗HBV和人免疫缺陷病毒(HIV)的替诺福韦(tenofovir, TFV)前体药。TAF的靶向性更强,耐受性良好,服药剂量仅为TDF的1/10即能达到同样的治疗效果。

1 非临床毒理学

1.1 致畸、致突变 TAF进入体内后迅速转化为TFV,大鼠和小鼠在给予TAF与TDF后,观察到TAF给药组接触TFV的药量较低。仅用TDF进行致癌性研究。分别给予小鼠约10倍和大鼠约4倍人用治疗CHB长期服药剂量300 mg,此剂量相当于分别给予小鼠和大鼠服人用TAF治疗剂量的151倍和50倍所接触TFV的药量,雌性小鼠在服高剂量时,肝腺瘤增加;大鼠无致癌性。TAF无基因毒性,体外Ames实验,小鼠淋巴瘤实验或体内大鼠微核实验均为阴性^[2-3]。

1.2 对生育能力的影响 雄性大鼠在交配前28 d和雌性大鼠交配前14 d至妊娠后7 d,给予TAF的剂量,按体表面积计算,相当于人用剂量的155倍,对生育

收稿日期 2016-11-20 **修回日期** 2016-12-01

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:hbch36@163.com。

力、交配行为或早期胚胎发育无影响^[2-3]。

1.3 动物的毒理学 在对眼毒性无明显损伤作用的浓度下,给予狗 TAF 人用推荐剂量,其全身药物接触量分别为 TAF 剂量的 5 倍和 TFV 的 14 倍,为期 3 个月和 9 个月后,观察到狗眼后葡萄膜单核细胞有最小至轻微的浸润,停药 3 个月后可恢复^[2-3]。

2 临床药理学

2.1 作用机制 TAF 是 TFV 的磷酸酯前体药,属于 2'-脱氧腺苷单磷酸的类似物。TAF 作为亲脂性细胞渗透物,通过被动扩散和肝摄取转运体:有机阴离子转运肽 (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 和 OATP1B3 进入原代肝细胞。在肝细胞内,TAF 主要经羧酸酯酶 1 (carboxylesterase 1, CES1) 水解,转化为 TFV,随后被细胞激酶磷酸化,生成有药理学活性的代谢物——二磷酸替诺福韦,再通过 HBV 逆转录酶掺入 HBV 的 DNA 链中,抑制 HBV 复制,使 DNA 链终止延伸。二磷酸替诺福韦是哺乳动物 DNA 聚合酶及线粒体 DNA 聚合酶 γ 的弱抑制剂,在细胞培养中对线粒体无毒性反应^[2-3]。

2.2 药效学

2.2.1 心电生理学 一项严密的 QT/QTc 研究,纳入 48 例健康受试者,分别给予 TAF 推荐剂量或 5 倍推荐剂量,结果受试者 QT/QTc 间期不受影响,PR 间期也不延长。

2.2.2 抗病毒活性 ①细胞培养内的抗病毒活性:用瞬时转染的 HepG2 细胞评价 TAF 对一组 HBV 基因 A~H 型临床分离株的抗病毒活性,TAF 50% 有效浓度 (50% effective concentration, EC_{50}) 为 34.7 ~ 134.4 nmol·L⁻¹, EC_{50} 总体均值为 86.6 nmol·L⁻¹,对 HepG2 的 50% 细胞毒性浓度 (50% cytotoxicity concentration, CC_{50}) > 44 400 nmol·L⁻¹ 抗病毒指数 > 500。在细胞培养基内,TAF 与 HBV 核苷逆转录酶抑制剂恩替卡韦、拉米夫定和替比夫定联用的抗病毒活性研究表明,未观察到有相互拮抗作用。②临床试验分离耐药病毒株:编号为 108 和 110 的临床试验研究,对未经治疗和经治疗过患者服用 TAF 集中进行基因耐药性分析,从基线和治疗期的患者得到的 HBV 耐药分离株,部分患者曾出现病毒学反弹,在连续 2 次随访,HBV DNA 曾一度降至 < 69 U·mL⁻¹ 或 1.0 log₁₀,至 48 周,HBV DNA \geq 69 U·mL⁻¹ (400 拷贝·mL⁻¹) 或 HBV DNA 从低谷出现较大增加;也有患者 HBV DNA \geq 69 U·mL⁻¹,而早期或 24 周后终止治疗。这些患者的 HBV 逆转录酶结构域中,在治疗过程中出现氨基酸取代耐药病毒株,所有发生多态性位点上,约 25% (5/20) 患

者出现在被评价的 HBV 分离株上;但与 TAF 耐药株有关的特异性位点并没有显示足够的频率。③交叉耐药性:TAF 抗病毒活性的评价是在 HepG2 细胞瞬间转染一组分离株中进行的,此分离株含有与 HBV 核苷逆转录酶抑制剂相关氨基酸取代的耐药株,表达拉米夫定耐药性相关氨基酸取代 rtM204V/I (\pm rtL180M \pm rtV173L) 分离株和恩替卡韦耐药性相关氨基酸取代 rtT184G,rtS202G 或 rtM250V 分离株以及 rtL180M 和 rtM204V 双取代的 HBV 分离株,批间分析对 TAF 的敏感性降低 50%。HBV 分离株表达 rtA181T,rtA181V 或 rtN236T 氨基酸单取代也与阿德福韦耐药性相关, EC_{50} 值降低 50%;而表达 rtA181V 及 rtN236T 双取代的 HBV 分离株,对 TAF 敏感性降低 27.0%。尚不清楚这些氨基酸取代耐药株与临床试验的相关性。

2.3 药动学 一项临床试验编号为 NCT01671787 的随机、开放标签、阳性药物对照的 Ib 期剂量递增试验研究,考察单次及多次服药后药动学。纳入 51 例 CHB 感染者者,按 1:1:1:1:1 分别给予 TAF 8 mg (A 组, $n = 10$), 25 mg (B 组, $n = 10$), 40 mg (C 组, $n = 11$), 120 mg (D 组, $n = 10$) 及 TDF 300 mg (E 组, $n = 10$),于清晨服药,1 天 1 次,连续 28 d,在第 1 天服药前 (零时) 和服用后 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 和 8.0 h 及第 2, 5, 8, 10, 15, 19, 22, 29 天服药后和 2 次随访,用高效液相色谱-串联质谱法分析血浆的 TAF 和 TFV,计算出包括 C_{max} , t_{max} , 从给药的零时至下一次浓度测量前的药物浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{0-last}),从零时给药外推至无限的药物浓度-时间曲线下的面积 (AUC_{0-inf}),血药终末端半衰期 ($t_{1/2}$) 等。TAF 组服药的第 1 天,药动学参数, AUC_{0-last} (ng·h·mL⁻¹) 按 A、B、C、D 组均值或中位数与变异系数或范围如下: 59.2 (54.1%), 153.0 (41.1%), 328.1 (58.4%) 和 852.9 (38.0%); AUC_{0-inf} (ng·h·mL⁻¹) 分别为 60.6 (52.7%), 154.3 (41.0%), 329.9 (58.1%) 和 855.1 (37.8%); C_{max} (ng·mL⁻¹) 分别为 83.2 (46.3%), 249.5 (45.9%), 527.4 (50.6%) 和 1 128.7 (33.7%); t_{max} (h) 分别为 0.5 (0.25 ~ 1.0), 0.5 (0.5 ~ 0.5), 0.5 (0.25 ~ 0.5) 和 0.5 (0.50 ~ 0.50); $t_{1/2}$ (h) 分别为 0.35 (0.32 ~ 0.54), 0.48 (0.39 ~ 0.50), 0.61 (0.48 ~ 0.78) 和 0.70 (0.56 ~ 0.85); 代谢物替诺福韦在第 1 天,药动学参数按 A、B、C、D 和 E 组的均值或中位数与变异系数或范围: AUC_{0-last} (ng·h·mL⁻¹) 分别为 33.0 (34.6%), 90.7 (25.7%), 213.6 (40.0%), 607.8 (35.4%) 和 1 690.8 (27.6%); AUC_{0-inf} (ng·h·mL⁻¹) 分别为 69.3 (36.3%), 176.1

(32.8%), 426.7 (44.1%), 1 518.3 (50.4%) 和 2 267.5 (26.4%); C_{\max} ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 分别为 3.0 (34.5%), 8.3 (41.6%), 20.3 (43.2%), 61.0 (33.5%) 和 306.8 (24.5%); t_{\max} (h) 分别为 1.25 (1.0 ~ 2.0), 1.0 (1.0 ~ 1.5), 1.0 (1.0 ~ 1.5), 1.0 (1.0 ~ 1.5) 和 1.0 (0.5 ~ 1.0); $t_{1/2}$ (h) 24.1 (21.1 ~ 26.7), 21.3 (13.6 ~ 31.8), 25.1 (18.5 ~ 27.7), 26.3 (24.6 ~ 39.9) 和 10.3 (8.8 ~ 11.8)。而 FDA 给出 TAF 的药动学数据如下^[2-3]。

2.3.1 吸收 成年 CHB 患者单次口服 TAF 25 mg, 达到血药浓度峰值 (C_{\max}) 的时间 (t_{\max}) 为 0.48 h, 进食高脂餐 (约 800 kcal, 50% 来自脂肪, 1.0 kcal = 4.186 kJ) 时服药, 相对于空腹, 其 AUC 的最后比值 AUC_{last} 为 1.65, 90% $CI = 1.51 \sim 1.81$; 从临床试验 108 和 110 ($n = 8$) 获得的药动学集约分析数据, CHB 患者多次服药后, 其 TAF 和 TFV 的药动学参数与变异系数 (coefficient of variation, CV): C_{\max} 分别为 0.27 (63.3%) 和 $0.03 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (24.6%); 用药间隔时间的 AUC_{tau} 分别为 0.27 (47.8%) 和 $0.40 \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ (35.2%); 血药谷浓度 C_{trough} 分别为无适用数据 (not applicable, NA) 和 $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (39.6%)^[2-3]。

2.3.2 分布 TAF 可与体内的蛋白结合, CHB 感染者单次服 TAF, 与人血浆蛋白的结合率约 80%, 血与血浆的比值为 1.0^[2-3]。

2.3.3 代谢 TAF 进入体内, 被肝细胞的羧酸酯酶 1 (CES1) 水解, 转化为 TFV, 随后被细胞激酶磷酸化, 生成有药理学活性的代谢物——二磷酸替诺福韦, 并在外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 及巨噬细胞中被组织蛋白酶 A 代谢, CYP3A 酶对代谢的影响极小^[2-3]。

2.3.4 消除 终末端血浆中位半衰期 ($t_{1/2}$) 为 0.51 h, 口服剂量 > 80%, 经代谢消除, 尿中排泄 < 1.0%, 粪中排泄 31.7%^[2-3]。

3 临床研究

3.1 临床研究概况 研发公司计划对 TAF 治疗 CHB 患者的临床试验有 10 项, 共纳入 2 349 例患者, 其中, IV 期临床 1 项, III 期临床 5 项, II 期临床 2 项, I 期临床 2 项; 已完成 1 项 I 期临床剂量递增试验及药动学参数考察, 2 项 III 期临床试验对有肝代偿的 CHB 者进行为期 48 周临床比较试验, 分别评估 TAF 与 TDF 的安全性和非劣性疗效, 其余的临床试验至 2024 年将最终完成^[2-5]。

3.1.1 III 期临床试验的入选标准 ①参与临床研究之前需能理解和签署书面知情同意书; ②成年男性患

者和未孕, 非哺乳期女性患者; ③书面文件证明罹患 CHB; ④在筛选期间有下列体征: 乙肝病毒 e 抗原 (hepatitis Be antigen, HBeAg) 阳性, HBV DNA $\geq 2 \times 10^4 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT), 男性 > $60 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 女性 > $38 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 或正常值上限 (upper limit of the normal range, ULN) 的 10 倍; ⑤未经治疗者, 其定义为口服任何核苷或核苷酸类似物 < 12 周的参与者; 经治疗者, 定义为之前服用任何核苷或核苷酸类似物 ≥ 12 周, 但符合所有入选标准的参与者; ⑥直至基线随访前至少 6 个月, 使用干扰素治疗 (包括聚乙二醇化或非聚乙二醇化干扰素); ⑦有足够的肾功能; ⑧心电图 (electrocardiograph, ECG) 正常^[2-5]。

3.1.2 III 期临床试验的排除标准 哺乳期妇女; 有生育潜力, 且在研究期间不愿使用有效的、协议指定的避孕方法的男女患者; 伴有丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒或丁型肝炎病毒共感染者; 有罹患肝细胞癌的证据; 有临床肝功能失代偿病史或目前的证据表明有肝功能失代偿者; 血液学和生化指标异常, 包括天冬氨酸氨基转移酶 (AST) > ULN 的 10 倍; 接受实体器官或骨髓移植者; 在过去 5 年内有恶性肿瘤病史, 除非特定癌症已手术切除后治愈, 经评估可能不符合恶性肿瘤的条件者例外; 目前正在接受免疫调节药 (如糖皮质激素)、在研的新药、肾毒性药或能改变肾排泄药物; 个人接受的药物治疗不是 TAF 或 TDF 或已知有超敏性的研究药物及其代谢物或制剂辅料; 被研究者判断对参与试验者的依从性有干扰的近期乙醇或药物滥用者; 研究者认为任何其他临床条件或此前的治疗可能使参与试验者不适合此研究或不能遵从剂量要求者^[2-5]。

3.1.3 III 期临床试验的主要观察指标 参与试验者在 48 周后, 达到 HBV DNA < $29 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的比例^[2-5]。

3.1.4 III 期临床试验的次要观察指标 ①髌部骨矿物质密度 (bone mineral density, BMD) 从基线至 48 周百分比变化; ②脊椎 BMD 从基线至 48 周百分比变化; ③血清肌酐酞从基线至 48 周百分比变化^[2-5]。

3.2 临床研究一 代号 108, 临床试验编号为 NCT01940341, 此项试验是对未治疗或经治疗过, 有肝代偿, 无腹腔积液及肝性脑病变的 HBeAg 阳性 CHB 患者, 进行多中心、随机、双盲、阳性药对照的非劣性 3 期临床试验^[2,4]。

3.2.1 试验方法与分组 招募 914 例, 经筛查后, 425 例进入临床研究, 通过计算机生成码分配顺序, 按 2:1, 随机接受 TAF 25 mg, 1 天 1 次 ($n = 285$, TAF 组) 或 TDF 300 mg, 1 天 1 次 ($n = 140$, 对照组), 分别治疗 48

周^[2,4]。

3.2.2 患者基线特征 两组临床试验的基线特征基本相似: TAF 组 HBV DNA 为 $(5.7 \pm 1.3) \log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对照组为 $(5.8 \pm 1.3) \log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其中, $< 7 \log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 分别为 80.7% (230/285) 和 82.9% (116/140), $7 \sim < 8 \log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 分别为 14.7% (42/285) 和 14.3% (20/140), $\geq 8 \log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 分别为 4.6% (13/285) 和 2.9% (4/140); HBV 基因亚型: A 型分别为 5.3% (15/285) 和 4.3% (6/140), B 型分别为 21.1% (60/285) 和 28.6% (40/140), C 型分别为 40.4% (115/285) 和 33.6% (47/140), D 型分别为 31.6% (90/285) 和 30.0% (42/140), E 型分别为 1.8% (5/285) 和 1.4% (2/140), F 型分别为 0% 和 1.4% (2/140), 未知亚型分别为 0% 和 0.7% (1/140)。此前经核苷或核苷酸药物治疗, 分别为 21.1% (60/285) 和 22.1% (31/140); 此前经干扰素治疗, 分别为 10.2% (29/285) 和 13.6% (19/140); ALT 中位数分别为 67 (44 ~ 102) 和 67 (47 ~ 102) $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$; ALT 浓度超过中心实验室标准 ULN 分别为 82.8% (236/285) 和 86.4% (121/140); ALT 浓度超过美国肝脏病研究协会 (American Association for the Study of Liver concentration, AASLD) ULN 分别为 96.8% (276/285) 和 98.6% (138/140); 肝脏纤维化检测评分 ≥ 0.75 分, 分别为 11.1% (31/280) 和 14.4% (20/139); eGFR 分别为 (104.7 ± 27.8) 和 $(100.3 \pm 24.2) \text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 蛋白尿浸渍检查 ≥ 1 度, 分别为 5.3% (15/285) 和 3.6% (5/140); 用双能 X-线吸收仪 (dual energy x-ray absorptiometry, DXA) 测量 BMD, 髌部分别为 (0.95 ± 0.16) 和 $(0.94 \pm 0.14) \text{g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$, 脊椎分别为 (1.05 ± 0.19) 和 $(1.03 \pm 0.18) \text{g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$ ^[2,4]。

3.2.3 试验结果 治疗 48 周后疗效比较: ①HBV DNA $< 29 \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$: 两组分别为 94.0% (268/285) 和 92.9% (130/140), 差异 2.1%, 95% $CI = (-3.6\% \sim 7.2\%)$, $P = 0.47$, 显示非劣性结果。②ALT 复常率: 按中央实验室正常范围的标准, 两组分别为 83.1% (196/236) 和 75.2% (91/121) 差异为 7.9%, 95% $CI = (-1.3\% \sim 17.2\%)$, $P = 0.076$; 按 AASLD 正常范围的标准, ALT 复常率分别为 49.6% (137/276) 和 31.9% (44/138), 差异为 17.7%, 95% $CI = (8.0\% \sim 27.7\%)$, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。③HBsAg 消失率: 两组分别为 0% (0/281) 和 0% (0/138), 差异为 0%, 95% $CI = (-2.6\% \sim 2.6\%)$ 。④髌部 BMD 降低率: 与基线比较, 两组的降低率分别为 -0.29%, 95% $CI = (0.55\% \sim -0.03\%)$ 和 -2.16%, 95% $CI =$

$(-2.53\% \sim -1.79\%)$, 调整后差异的百分比为 1.87%, 95% $CI = (1.42\% \sim 2.32\%)$, $P < 0.01$ 。其中, TAF 组有 10% (27/270) 髌部 BMD 降低 $\geq 3\%$, 而 TDF 组为 33.1% (44/133), $P < 0.01$, 差异有统计学意义。⑤脊椎 BMD 降低率: 与基线比较, 两组的降低率分别为 -0.88%, 95% $CI = (-1.22\% \sim -0.54\%)$ 和 -2.51%, 95% $CI = (-3.09\% \sim -1.94\%)$, 调整后差异的百分比为 1.64%, 95% $CI = (1.01\% \sim 2.27\%)$, $P < 0.01$ 。其中, TAF 组有 22% (60/271) 脊椎 BMD 降低 $\geq 3\%$, 而 TDF 组为 39.1% (52/133), $P < 0.01$ 。⑥eGFR 的变化: 中位数及四分位差 (interquartile range, IQR) 分别为 -1.8 (IQR = -7.8 ~ 6.0) 和 -4.8 (IQR = -12.0 ~ 3.0) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, $P < 0.01$ ^[2,4]。

3.3 临床研究二 代号 110, 临床试验编号为 NCT01940471, 此项试验是对未治疗或经治疗过, 有肝代偿, 无腹腔积液及肝性脑病变的 HBeAg 阳性 CHB 感染者, 进行多中心、随机、双盲、阳性药对照的非劣性 3 期临床试验^[2,5]。

3.3.1 试验方法与分组 招募患者 1 473 例, 经筛查后, 873 例进入临床研究, 通过计算机生成码的分配顺序, 按 2:1 比例, 随机接受 TAF 25 mg, 1 天 1 次 ($n = 581$, TAF 组) 或 TDF 300 mg, 1 天 1 次 ($n = 292$, 对照组), 分别治疗 48 周^[2,5]。

3.3.2 患者基线特征 患者此前接受过一种或多种核苷或核苷酸抗病毒药治疗, TAF 组为 26.0% (151/581), 对照组为 26.4% (77/292), 最常用的药物是恩替卡韦 13.4% (117/873), 拉米夫定 9.6% (84/873) 和 TDF 8.0% (70/873)。接触遮蔽标签研究药的中位持续时间为 57 周, IQR = (48 ~ 72) 周。两组基线特征基本相似: TAF 组 HBV DNA 为 $(7.6 \pm 1.3) \log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$, 对照组为 $(7.6 \pm 1.3) \log_{10} \text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$; HBV 基因亚型: A 型分别为 6.7% (39/581) 和 8.6% (25/292), B 型分别为 17.2% (100/581) 和 16.4% (48/292), C 和 D 型分别为 23% (134/581) 和 22% (63/292), E 型分别为 0.3% (2/581) 和 0.3% (1/292), F 型分别为 0.5% (3/581) 和 0.7% (2/292), 未知亚型分别为 0% 和 0.3% (1/292)。HBeAg 阳性分别为 97.6% (567/581) 和 98.6% (288/292)。ALT 均值分别为 117 和 125 $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$, ALT 浓度超过中心实验室标准 ULN 分别为 92.4% (537/581) 和 91.8% (268/292); ALT 浓度超过 AASLD ULN 分别为 98.5% (572/581) 和 99.3% (290/292)。有肝硬化分别为 7.1% (41/581) 和 8.2% (24/292), 无肝硬化分别为 64.7% (376/581) 和 64.7% (189/292), 肝硬化状态

未知分别为 28.2% (164/581) 和 27.1% (79/292)。eGFR 分别为 (113.7 ± 27.8) 和 (112.5 ± 29.3) mL · min⁻¹, 血清肌酐分别为 (0.81 ± 0.17) 和 (0.82 ± 0.16) mg · L⁻¹。用 DXA 测量 BMD, 髌部正常分别为 67.7% (385/569) 和 69.0% (196/284), 脊椎正常分别为 56.9% (324/569) 和 59.9% (170/284), 髌部 BMD 分别为 (0.96 ± 0.14) 和 (0.96 ± 0.14) g · (cm²)⁻¹, 脊椎分别为 (1.06 ± 0.16) 和 (1.06 ± 0.16) g · (cm²)⁻¹。肝脏纤维化检测评分分别为 (0.34 ± 0.23) 和 (0.32 ± 0.22) 分^[2,5]。

3.3.3 试验结果 治疗 48 周后疗效比较: ①HBV DNA < 29 U · mL⁻¹: 两组分别为 63.9% (371/581) 和 66.8% (195/292), 差异 -3.6%, 95% CI = (-9.8% ~ -2.6%), $P = 0.25$, 显示非劣性结果。②HBeAg: 消失率(由基线血清 HBeAg 阳性阴转或消失, 产生抗-HBe 抗体)分别为 13.8% (78/565) 和 11.9% (34/285), 差异 1.8%, 95% CI = (-3.0% ~ 6.5%), $P = 0.47$; 血清转化率分别为 10.3% (58/565) 和 8.1% (23/285), 差异 2.1%, 95% CI = (-2.0% ~ 6.3%), $P = 0.32$ 。③HBsAg: 消失率(由基线血清 HBsAg 阳性阴转或消失, 产生抗-HBs 抗体)分别为 0.7% (4/576) 和 0.3% (1/288), 差异 0.4%, 95% CI = (-1.1% ~ 1.8%), $P = 0.52$; 血清转化率分别为 0.5% (3/576) 和 0%, 差异 0.5%, 95% CI = (-0.7% ~ 1.7%), $P = 0.22$ 。④ALT 复常率: 按中心实验室正常范围的标准, 两组分别为 71.5% (384/537) 和 66.8% (179/268), 差异 4.7%, 95% CI = (-2.3% ~ 11.4%), $P = 0.18$; 按 AASLD 正常范围的标准, ALT 复常率分别为 44.9% (257/572) 和 36.2% (105/290), 差异 8.7%, 95% CI = (1.8% ~ 15.6%), $P < 0.05$ 。⑤髌部 BMD 降低率: 与基线比较, 两组的降低率分别为 -0.10%, 95% CI = (-0.29% ~ 0.09%) 和 -1.72%, 95% CI = (-2.02% ~ -1.41%)%, 调整后差异的百分比为 1.62%, 95% CI = (1.27% ~ 1.96%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。⑥脊椎 BMD 降低率: 与基线比较, 两组的降低率分别为 -0.42%, 95% CI = (-0.66% ~ -0.17%) 和 -2.29%, 95% CI = (-2.67% ~ -1.92%), 调整后差异的百分比为 1.88%, 95% CI = (1.44% ~ 2.31%), 差异有统计学意义($P < 0.01$)。⑦eGFR 的变化: 两组从基线至 48 周, 血清肌酐均值有微弱升高, 分别为 0.1 mg · L⁻¹, 95% CI = (0.0 ~ 0.2) 和 0.3 mg · L⁻¹, 95% CI = 0.2 ~ 0.4) mg · L⁻¹, 差异 $P = 0.02$; eGFR 的中位数及 IQR 分别为 -0.6 (IQR = -8.4 ~ 7.8) 和 -5.4 (IQR = -12.6 ~ 3.0) mL ·

min⁻¹, 差异有统计学意义($P < 0.01$)^[2,5]。

4 适应证

Vemlidy®适用于有肝代偿的成年慢性乙型肝炎病毒感染者的治疗^[2]。

5 剂量和服法

5.1 剂型与规格 本品为薄膜包衣片, 每片含替诺福韦艾拉酚胺 25 mg, 等同于富马酸替诺福韦艾拉酚胺 28 mg^[2]。

5.2 推荐剂量

5.2.1 服药前的体检 服 Vemlidy®之前, 应检测是否感染 HIV, 若 HIV 阳性, 不可单独服用 Vemlidy®。适用 Vemlidy®的人群, 在服药前及治疗期间应评估血清肌酐、血清磷含量, 估算肌酐清除率、血糖和尿蛋白^[2]。

5.2.2 一般患者 成年患者推荐剂量为口服 1 片 (25 mg), 与食物同服, 1 天 1 次^[2]。

5.2.3 肾受损患者 轻度、中度或严重肾损伤患者无需调整剂量。终末期肾病患者肌酐清除率估算值 < 15 mL · min⁻¹, 不推荐服用 Vemlidy®^[2]。

5.2.4 肝受损患者 轻度肝损伤患者 (Child-Pugh A 级) 无需调整剂量。失代偿 (Child-Pugh B 或 C 级) 肝损伤患者不推荐服用 Vemlidy®^[2]。

6 用药注意事项与警示

6.1 乳酸性酸中毒与脂肪变性严重肝肿大 服用抗乙肝病毒核苷类似物, 包括 TDF 与其他抗病毒药联用, 曾报道发生乳酸性酸中毒与严重脂肪变性肝肿大, 包括致命性病例。这些病例多数是妇女、肥胖者或延长核苷接触时间者。当给予患者服核苷类似物及任何已知对肝病有风险因子的药物, 应谨慎对待; 在没有已知风险因子的患者中也曾报道过有同样的危险病例。任何患者发生临床或实验室检测提示可能出现性乳酸性酸中毒或明显的肝毒性 (包括肝肿大和脂肪变性, 甚至在没有明显转氨酶升高的情况下) 应暂停服用 Vemlidy®^[2]。

6.2 终止治疗后 CHB 感染病情严重的急性恶化 包括 Vemlidy®在内的抗乙型肝炎治疗终止后, 可能发生病情严重的急性恶化, 在终止治疗后, 至少随访数月, 并从临床和实验室两方面进行严密监视。如需要, 可恢复抗乙型肝炎治疗^[2]。

6.3 HBV 与 HIV 共感染患者易对 HIV 产生耐药性 临床试验已排除 HBV 与 HIV 共感染患者纳入试验范围, 尚未在 HBV 和 HIV 共感染患者中确定服用 Vemlidy®的安全性和疗效。HBV 感染患者在开始服 Vemlidy®前, 应提供 HIV 抗体测试报告, 如 HIV 阳性,

不能单独服用 Vemlidy®。应另行进行适宜的抗逆转录病毒药组合治疗^[2]。

6.4 新发肾损伤或原有肾损伤的恶化 动物毒理学研究和人体试验曾报道过 TFV 前药能导致肾损伤,包括急性肾衰竭和出现氨基酸尿、磷酸盐尿、糖尿、低分子蛋白尿、合并肾小管性酸中毒和肾性尿崩征等多种功能障碍疾病的范科尼综合征不良反应。Vemlidy®的临床试验中,还未出现过范科尼综合征或近端肾小管病变的病例。肾功能受损患者服用 TFV 前药、肾毒性药和非甾体消炎药,会增加发生肾相关不良反应的风险。开始服 Vemlidy®前和治疗期间,都应评估血清肌酐和血清磷含量,估算肌酐清除率、尿糖和尿蛋白。一旦发生肾功能的临床意义的显著降低或范科尼综合征的前兆,应终止 Vemlidy®治疗^[2]。

6.5 妊娠妇女 尚无对妊娠妇女服用 Vemlidy®的安全性和有效性以及对胎儿发育不良风险的临床数据,暂不推荐孕妇服用 Vemlidy®。动物研究表明,在器官形成期,孕大鼠于妊娠第 6~17 天或孕兔于妊娠第 7~20 天,每天分别给予孕大鼠喂饲 TAF 25, 100 或 250 mg·kg⁻¹或孕兔喂饲 TAF 10, 30 或 250 mg·kg⁻¹,均未观察到对胚胎及胎仔发育的不良影响。上述孕大鼠最大剂量与人用推荐剂量相似,而孕兔最大剂量为人用推荐剂量 51 倍的接触量。TAF 进入体内被迅速转化为 TFV;孕大鼠和孕兔的剂量分别相当于人用 TFV 推荐剂量的 54 和 85 倍的接触量^[2]。

6.6 哺乳期妇女 尚不清楚 TAF 及其代谢物是否存在于人乳汁中及影响乳汁的分泌或对喂养婴儿的影响,给予哺乳期大鼠每天喂饲 TDF 600 mg·kg⁻¹,至哺乳期第 11 天,其乳汁中 TFV 的浓度接近血药浓度均值的 24%;哺乳期恒河猴单次皮下注射 30 mg·kg⁻¹,其乳汁中 TFV 浓度约为血药浓度的 4%,接触量 AUC 约为血浆的 20%。妇女哺乳期服用 Vemlidy®是否哺乳喂养婴儿,应权衡母亲临床治疗的需要和喂养婴儿任何潜在的风险及母亲条件的利弊^[2]。

6.7 儿科用药 尚未对 <18 岁儿童及青少年服用 Vemlidy®的安全性和有效性进行评估,暂不推荐服用^[2]。

6.8 老年患者用药 Vemlidy®临床试验没有包含足够数量的年龄≥65 岁患者,以确定其反应是否与年轻人有所不同,故暂不推荐服用^[2]。

7 不良反应

两项随机、双盲、阳性对照的 III 期临床试验,共纳入 1 298 例有肝代偿的慢性乙型肝炎成年受试者,866 例受试者接受 TAF 25 mg, 1 天 1 次,对照组 432 例接

受 TDF 300 mg, 1 天 1 次,经过 48 周治疗,对两组的安全性进行评估。因严重不良反应而终止治疗受试者分别为 1.0% (9/866) 和 1.2% (5/432)^[2,4-5]。

7.1 临床试验一 用药组 TAF 25 mg (*n* = 285), 对照组 TDF 300 mg (*n* = 140) 发生任何不良反应分别为 73.7% (210/285) 和 70.7% (99/140); 死亡病例分别为 0% 和 0.7% (1/140); 因严重不良反应而中断治疗分别为 1.1% (3/285) 和 1.4% (2/140); 发生 3~4 级不良反应事件分别为 4.2% (12/285) 和 4.3% (6/140); 严重不良反应分别为 4.9% (14/285) 和 6.4% (9/140)^[2,4]。

7.1.1 ≥5% 常见的不良反应 TAF 组和对照组头痛分别为 14.0% (40/285) 和 10.0% (14/140); 鼻咽炎分别为 10.5% (30/285) 和 10.7% (15/140); 上呼吸道感染分别为 12.3% (35/285) 和 7.1% (10/140); 咳嗽分别为 6.3% (18/285) 和 5.7% (8/140); 疲乏分别为 5.6% (16/285) 和 6.4% (9/140); 关节痛分别为 3.9% (11/285) 和 7.1% (10/140); 恶心分别为 5.3% (15/285) 和 6.4% (9/140); 背疼分别为 4.9% (14/285) 和 5.0% (7/140)^[2,4]。

7.1.2 实验室测试异常 检测 3~4 级实验室异常分别为 29.1% (82/282) 和 21.1% (30/140); ALT > 5 × ULN 分别为 2.8% (8/282) 和 2.9% (4/140); AST > 5 × ULN 分别为 2.8% (8/282) 和 2.9% (4/140); 血清淀粉酶 > 2 × ULN 分别为 5.0% (14/282) 和 2.1% (3/140); γ-谷氨酰转氨酶 > 5 × ULN 分别为 0% 和 2.1% (3/140); 空腹血糖 > 2 500 mg·L⁻¹ 分别为 1.4% (4/280) 和 0%; 空腹低密度脂蛋白胆固醇 > 3 000 mg·L⁻¹ 分别为 5.1% (14/277) 和 0.7% (1/135); 总胆固醇 > 3 000 mg·L⁻¹ 分别为 1.1% (3/280) 和 0%; 肌酸激酶 ≥ 10 × ULN 分别为 2.5% (7/282) 和 2.1% (3/140); 非空腹血糖 > 2 500 mg·L⁻¹ 分别为 3.6% (10/280) 和 1.4% (2/140); 潜血分别为 6.1% (17/280) 和 5.0% (7/140); 尿红细胞分别为 6.7% (17/252) 和 7.1% (9/127); 尿糖分别为 5.4% (15/280) 和 1.4% (2//140)^[2,4]。

7.2 临床试验二 用药组 TAF 25 mg (*n* = 581), 对照组 TDF 300 mg (*n* = 292) 发生任何不良反应分别为 68.5% (398/581) 和 65.8% (192/292); 病死病例分别为 0.2% (1/581) 和 0%; 因严重不良反应而中断治疗分别为 1.0% (6/581) 和 1.0% (3/292); 发生 3~4 级不良反应事件分别为 4.6% (27/581) 和 3.8% (11/292); 严重不良反应分别为 3.8% (22/581) 和 4.1% (12/292)^[2,5]。

7.2.1 $\geq 5\%$ 常见的不良反应 上呼吸道感染分别为 8.8% (51/581) 和 7.5% (22/292); 鼻咽炎分别为 9.6% (56/581) 和 5.5% (16/292); 头疼分别为 7.2% (42/581) 和 7.5% (22/292); 咳嗽分别为 6.4% (37/581) 和 6.5% (19/292); 疲乏分别为 5.7% (33/581) 和 4.8% (14/292); 腹泻分别为 4.6% (27/581) 和 5.1% (15/292); 上腹疼痛分别为 3.3% (19/581) 和 5.1% (15/292)^[2,5]。

7.2.2 实验室测试异常 检测 3~4 级实验室异常的病例数分别为 32.2% (187/581) 和 32.9% (96/292); 中性粒细胞绝对计数 $< 750 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 分别为 1.2% (7/581) 和 0.3% (1/286); ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 分别为 10.7% (62/581) 和 12.6% (36/286); AST $> 5 \times \text{ULN}$ 分别为 3.4% (20/581) 和 6.6% (19/286); 血清淀粉酶 $> 2 \times \text{ULN}$ 分别为 1.5% (9/581) 2.4% (7/287); 肌酸激酶 $\geq 10 \times \text{ULN}$ 分别为 3.1% (18/581) 和 3.5% (10/286); 空腹低密度脂蛋白胆固醇 $> 3\,000 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 分别为 4.1% (23/560) 和 0% (0/282); γ -谷氨酰转氨酶 $> 5 \times \text{ULN}$ 分别为 0.5% (3/581) 和 1.0% (3/286); 非空腹血糖 $> 2\,500 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 分别为 2.8% (16/574) 和 1.7% (5/287); 潜血分别为 8.4% (49/581) 和 8.0% (23/286); 尿红细胞分别为 8.1% (42/516) 和 10.0% (26/259); 尿糖分别为 4.5% (26/581) 和 1.0% (3/286)^[2,5]。

8 知识产权状态与国内外研究进展

美国吉利德科学公司在美国申请富马酸替诺福韦艾拉酚胺 (TAF) 的中间体专利, 即“核苷酸磷酸酯类似物前药”的美国专利 US7803788 和 US7390791, 均已授权, 分别于 2022 年 2 月 2 日及 2022 年 5 月 7 日期满, 相应的中国专利 CN1443189 和 CN1706855 于 2021 年 7 月 20 日期满; 而 Vemlidy[®] 是含半个富马酸的替诺福

韦艾拉酚胺的化合物, 此品种美国专利 US8754065 和 US9296769 已授权, 分别于 2032 年 8 月 15 日和 2014 年 7 月 3 日期满; 相应的中国专利 CN103732594 尚在实审中, 若获授权, 将于 2032 年 8 月 15 日期满。研发公司于 2016 年 8 月 29 日以磷丙替诺福韦 (TAF) 片治疗 HIV 感染向 CFDA 申请进口注册证, 正在审理中。国内已有制药企业以“艾酚福韦”的药品名称申请此品种原料药及片剂的临床验证, 并有多家制药企业申请化合物的盐、新晶型和合成工艺的中国专利, 均在实审中。

参考文献

- [1] WHO. Hepatitis B [EB/OL]. [2016-07-28]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- [2] FDA. Vemlidy[®] (tenofovir alafenamide) [EB/OL]. [2016-07-10]. http://101.110.118.66/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208464s000lbl.pdf.
- [3] AGARWAL K, FUNG S K, NGUYEN T T, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection[J]. J Hepat, 2015, 62(3), 533-540.
- [4] BUTI M, GANE E, SETO W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3), 196-206.
- [5] CHAN H L Y, FUNG S, SETO W K, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016, 1(3), 185-195.

关于“黏”和“粘”的用法

黏:黏是指像糨糊或胶水等具有能使一个物体附在另一个物体上的性质, 常作名词性词素。如黏土, 黏性 (黏性土), 黏米, 黏膜, 黏液, 黏稠, 黏度 (动力或运动黏度), 黏滞, 黏着 (黏着力, 黏着系数), 发黏, 黏附, 黏合 (黏合剂), 黏结 (黏结力), 黏糊。

粘:粘是用黏的东西附在物体上或用黏的东西使物体连接起来, 常作动词性词素。如粘连, 粘贴, 粘在一起, 不粘锅。