

衛部藥製字第059704號  
本藥須由醫師處方使用

## 泰達扶膜衣錠 Teno B Tablets

警告：使用此藥可能出現治療後肝炎惡化。

已有報告顯示，停止 B 型肝炎治療（包括使用 Tenofovir 錠劑）的 B 型肝炎患者有出現肝炎嚴重急性惡化的病例，應對停止抗 B 型肝炎治療（包括使用 Tenofovir 錠劑）的 B 型肝炎患者至少進行數月的肝功能嚴密監測，這包括臨床觀察及實驗室檢驗的密切追蹤。如果合適，可能須再度進行抗 B 型肝炎治療【參見「警告與注意事項」(5.1)】。

### 1. 適應症與用法 (依文獻記載)

#### 1.1 HIV-1 感染

Tenofovir 併用於與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用於成人 HIV-1 感染之治療。Tenofovir 適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用治療耐 NRTI 產生抗藥性，或因毒性反應無法使用第一線藥物治療之 HIV-1 感染的 12 歲（含）至 18 歲小兒患者。當開始使用 Tenofovir 治療 HIV-1 感染時，應考量下列因素：

- Tenofovir 不得與 TRIPLA®、BIKTRAVY®、COMPLERA®、DESCOVO®、GENVOYA®、ODEFSE®、STRIBILD®、TRUVADA® 或 VEMLIDY® 合併使用【參見「警告與注意事項」(5.4)】。

#### 1.2 慢性 B 型肝炎

Tenofovir 用於治療具有病毒複製及活動性肝臟發炎證據之慢性 B 型肝炎的成人與 12 歲及以上小兒患者。當開始使用 Tenofovir 治療慢性 B 型肝炎感染時，應考量下列因素：

- 該成人適應症主要基於未曾使用核苷類藥物治療的受試者以及至少數曾接受過治療且對 lamivudine 有抗藥性的受試者的治療資料得出。受試者為 HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性且為代償性慢性 B 型肝炎成人患者【參見「臨床研究」(13.2)】。
- Tenofovir 的功效在少數的慢性 B 型肝炎且為失代償性肝臟疾病患者中進行評估。【參見「不良反應」(6.1) 和「臨床研究」(13.2)】。
- 臨床試驗中，基於線上 eAdefovir 抗藥性相關實驗的受試者人數稀少，因此對此族群無法作出療效結論【參見「微生物學」(11.3) 和「臨床研究」(13.2)】。

### 2 用量與用法 (依文獻記載)

#### 2.1 成人和 12 歲（含 12 歲）以上小兒（35 kg 或以上）患者的建議服用劑量

對於治療 HIV-1 或慢性 B 型肝炎：Tenofovir 300 mg 藥錠，每天口服一次，毋須理會進食時間。對於慢性 B 型肝炎的治療，最佳治療期間尚未知。此藥對未滿 12 歲的小兒患者或體重低於 35 kg 的患者的安全性和有效性目前尚未確定。

#### 2.2 成人腎功能不全的劑量調整

對中度至重度腎功能不全受試者進行 Tenofovir 給藥治療時，出現較高的藥物暴露量【參見「臨床藥理學」(12.3)】。因此，對於基礎總肌酸酐清除率 < 50 mL/min 的患者，TENOFOVIR 給藥間隔時間應根據表 1 中的建議進行調整。這些給藥間隔時間建議基於對非 HIV 感染或非 HBV 感染的不不同程度腎功能不全（包括需要透析的末期腎疾病患者）受試者的單劑量藥物動力學模型確定。這些給藥間隔時間的調整建議的安全性與有效性暫未針對中度或重度腎功能不全患者進行臨床評估。因此，應嚴密監測這些患者的治療臨床反應和腎功能。【參見「警告」(5.3)】。對於輕度至中度腎功能不全患者（肌酸酐清除率 30-50 mL/min），不應進行劑量調整。應對輕度腎功能不全患者經常執行常規監測估計肌酸酐清除率和血清磷濃度、尿酸與尿蛋白【參見「警告」(5.3)】。

#### 表 1 隨肌酸酐清除率改變調整患者的劑量

300 mg 劑量建議給藥時間間隔	肌酸酐清除率 (mL/min)*			血液透析患者
	≥ 50	30 - 49	10 - 29	
每 24 小時	每 48 小時	每 72 至 96 小時	每 7 天一次，或進行透析的大約 12 小時後	

\* 按理想（瘦）體重計算。

\* 通常每週一次（假定一週進行三次血液透析並大約持續 4 小時），應在完成透析後服用 Tenofovir。

Tenofovir 的藥物動力學尚未在肌酸酐清除率低於 10 mL/min 的非血液透析患者中進行評估；因此，對於這些患者無劑量建議。

12 歲（含 12 歲）以上小兒腎功能不全患者無建議服用劑量資料。

### 3 劑型與劑量

Tenofovir 為白色片。每錠含有 300 mg tenofovir disoproxil fumarate 有效成份，相當於 245 mg tenofovir disoproxil。藥錠為亮黃色杏仁狀，外表為包衣薄膜，一側有凹進文字「Teno B」和「1307」，另一側為「300」。

### 4 禁忌症

無

### 5 警告 (依文獻記載)

#### 5.1 停止治療後肝炎惡化

停止抗 B 型肝炎治療（包括使用 Tenofovir）可能導致隨後的肝炎嚴重急性惡化。HBV 感染患者在停止 Tenofovir 用藥治療後的至少數月內，應進行密切肝功能監測，這包括臨床觀察及實驗室檢驗的嚴密追蹤。如果合適，可能須再度進行抗 B 型肝炎治療。

#### 5.2 新發生的腎功能不全或腎功能不全惡化

Tenofovir 主要透過腎排除。已有 Tenofovir 用藥的相關報告指出患者出現腎功能不全的情況，包括急性腎衰竭和范德比氏症候群（嚴重低磷血症併腎小管功能不全）【參見「不良反應」(6.2)】。在開始使用 Tenofovir 進行治療前及用藥治療期間，建議對所有患者執行腎功能嚴密監測。應對有腎功能不全風險的患者（包括之前接受 HEPSERA 用藥期間出現過腎不良事件的患者）經常執行常規肌酸酐清除率、血清磷濃度、尿酸與尿蛋白監測。對於肌酸酐清除率低於 50 mL/min 的所有患者，建議調整 Tenofovir 給藥的間隔時間並進行腎功能嚴密監測【參見「治療用法」(2.2)】。目前尚沒有腎功能不全患者採用這些劑量指示服用 Tenofovir 的安全性或療效性資料。因此應評估 Tenofovir 治療的潛在益處與潛在腎臟性風險相去較重進行評估。

Tenofovir 應避免與具有腎毒性的藥物（例如：高劑量或重度的非固態劑類抗發炎藥物 (NSAIDs)）同時併服或在相近時間內服用【參見「藥物交互作用」(7.4)】。曾有接受穩定劑量 tenofovir DF 的腎功能不全之 HIV 患者併用高劑量或多重非固態劑類抗發炎藥物 (NSAIDs) 後出現急性腎衰竭，有些患者需要住院或腎臟替代性治療 (renal replacement therapy)。當患者有腎功能不全的風險，需要使用非固態劑類抗發炎藥物 (NSAIDs) 時，則需考慮其他藥物。

若持續出現骨頭痛或疼痛增加、末端疼痛、骨折及/或肌肉疼痛或身體虛弱可能是鄰近腎小管病變的證據，則須快速的評估其風險的患者的腎功能。

#### 5.3 乳癌中/重/嚴重脂肪變性肝腫大

已有報告顯示，單獨使用核苷類藥物（包括 Tenofovir DF）或與其他抗反轉錄病毒藥物合併用藥會出現乳癌中毒和嚴重肝腫大伴脂肪變性（包括急性病例）。對於其臨床實驗室檢查結果可能有乳癌中毒或明顯肝毒性（可能包括肝腫大和脂肪變性，即使沒有明顯的轉氨酶升高）的任何患者，都應暫停 Tenofovir 的用藥。

#### 5.4 與其他產品合併用藥

Tenofovir 不應與其他含有 tenofovir DF 或 tenofovir alafenamide 成份的藥物合併服用，包括 ATRIPLA、BIKTRAVY、COMPLERA、DESCOVO、GENVOYA、ODEFSE、STRIBILD、TRUVADA 或 VEMLIDY 合併服用。

Tenofovir 也不應與 HEPSERA（含 adefovir dipivoxil）合併服用【參見「藥物交互作用」(7.4)】。

#### 5.5 HIV-1 和 HBV 混合感染的患者

因為存在形成 HIV-1 治療抗藥性的風險，因此應對混合感染 HIV-1 和 HBV 患者採取的抗反轉錄病毒藥物合併用藥方案中使用 Tenofovir。在開始使用 Tenofovir 治療前，應為所有 HBV 感染患者提供 HIV-1 抗體監測。在開始使用 Tenofovir 進行治療前，也建議對所有 HIV-1 患者進行慢性 B 型肝炎測定。

#### 5.6 骨密度影響

##### 骨質密度

在針對感染 HIV-1 之成人所進行的臨床試驗中，和對照組相比，Tenofovir 組中的骨質密度 (BMD) 降低幅度和骨代謝生化指標升高幅度略為較大，這表示骨轉換率有升高的現象。在接受 Tenofovir 治療的受試者中，血清前甲狀腺素濃度及 1,25 維生素 D 濃度也有較高的現象【參見「不良反應」(6.1)】。

針對兒童與青少年受試者進行評估 Tenofovir 的臨床試驗。在一般情況下，兒童病變的 BMD 會快速升高，而在 2 歲至 18 歲以下的感染 HIV-1 的受試者中，骨質影響和成人受試者中的觀察結果類似。這表示骨轉換率有升高的現象。另在感染 HIV-1 並使用 Tenofovir 治療的兒童受試者中，全身 BMD 的增加幅度要比對照組小，而在感染 HIV-1 青少年受試者中，12 歲至 18 歲以下的青少年受試者中也觀察到類似的趨勢。在所有的兒童試驗中，骨質生長 (身高) 似乎都未受到影響【參見「不良反應」(6.1)】。

目前並不清楚如何 Tenofovir 相關之 BMD 變化及生化指標變化對長期骨骼健康及未來骨折風險的影響。對具有病理性骨折病史或其他骨質疏鬆症或骨質流失之風險的成人和 12 歲（含 12 歲）以上小兒患者，應考慮進行 BMD 評估。雖然尚未對補充鈣和維他命 D 的影響進行研究，但是這些補充可能對所有患者都是有益的。如果懷疑有骨質異常，則應進行適當的評估。

**骨折發生率增加**：已有報告顯示 Tenofovir 用藥相關的軟骨病病例（與近端腎小管病變有關，其表現為骨節疼痛或四肢疼痛，並可能導致骨折）【參見「不良反應」(6.2)】。

在某些近端腎小管病變的報告中已出現關節疼痛及肌肉疼痛或身體虛弱。當接受 Tenofovir DF 的腎功能不全風險患者出現持續性或更劇烈的骨節或肌肉疼痛時，可能導致低磷血症及鄰近腎小管病變引起的軟骨病【參見「警告與注意事項」(5.3)】。

#### 5.7 免疫重建症候群

在接受抗反轉錄病毒藥物合併用藥治療（包括 Tenofovir）的 HIV 感染患者中，已報告有免疫重建症候群病例。在用抗反轉錄病毒藥物治療的初始階段，對於進展緩慢或殘留伺機性感染（例如鳥型結核桿菌 (*Mycobacterium avium*) 感染、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎 (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP) 或肺結核) 的免疫系統反應可能會發展成炎症，將有必要進一步進行評估和治療。

免疫重建症候群（如 Graves 病或 Graves' disease）、多肌炎和 Guillain-Barre 氏症候群）已報告出現於免疫重建藥劑中，但是發病時間更晚。並可能在開始治療數月後出現。

#### 5.8 早期病毒控制失敗

對 HIV 感染患者的臨床試驗已表明，某些僅用三種核苷類反轉錄酶抑制劑 (NRTI) 的合併給藥方案在功效上不及用兩種 NRTI 合併一種非核苷反轉錄酶抑制劑或一種 HIV-1 整合酶抑制劑的三藥合併用藥方案。特別是，前者擁有早期病毒控制失敗和較高比率的抗藥性發生率。因此應謹慎使用合併三種核苷反轉錄酶用藥方案。應對僅使用三種核苷反轉錄酶用藥方案的患者進行密切監測，並可考慮雙倍治療方案。

### 6 不良反應 (依文獻記載)

下列不良反應在其他相應標題下論述：

- 肝炎嚴重急性惡化【參見紅框警告、「警告與注意事項」(5.1)】。
- 新生骨功能不全或腎功能不全惡化【參見紅框警告「警告與注意事項」(5.2)】。
- 乳癌中/重/嚴重脂肪變性肝腫大【參見紅框警告「警告與注意事項」(5.3)】。
- 骨質影響【參見紅框警告「警告與注意事項」(5.6)】。
- 免疫重建症候群【參見紅框警告「警告與注意事項」(5.7)】。

#### 6.1 臨床試驗中出現的不良反應

因為臨床試驗是在多種不同條件下執行的，因此在某些藥物臨床試驗中觀察到的不良反應比率不能直接與另一藥物臨床試驗的比率相較，並且臨床試驗中的這些比率也與實際治療中的比率並不相同。

##### HIV-1 感染成人患者臨床試驗

在臨床試驗及後續評估項目中，對超過 12,000 位受試者單獨使用 Tenofovir 或合併使用其他抗反轉錄酶病毒藥品進行研究。研究期間從 28 天至 215 週不等。在臨床試驗中，共有 11,544 位受試者每天接受一次 Tenofovir 300 mg。在風險評估項目中，超過 11,000 位受試者服用 Tenofovir 在大型對照臨床試驗中發現的最常見不良反應（發生率大於或等於 10%，嚴重等級 2-4 級）包括：皮膚疹、頭痛、腹痛、便秘、虛弱和發燒。

##### 治療期間患者

903 號研究—臨床處置出現之不良反應：903 號研究（600 位初次治療患者合併使用 lamivudine、efavirenz 和 Tenofovir (N=299) 或 stavudine (N=301)，治療 144 週)。臨床處置出現之不良反應：在此雙盲、比較、對照試驗中最常見的不良反應為輕度至中度腸胃疾病和頭暈。

輕度不良反應 (1 級) 在兩組中具有類似發生率，並包括頭暈、腹瀉和噁心。表 2 概述了部份臨床處置出現之中度至嚴重不良反應 (5.3) 。

表 2 903 號試驗中任一治療組，臨床處置報告 ≥ 5% 的不良反應* (2 至 4 級) (0 至 144 週)	TENOFOVIR + 3TC + EFV N=299	d4T + 3TC + EFV N=301
全身性		
頭痛	14%	17%
疼痛	13%	12%
發燒	8%	7%
背痛	7%	12%
腹瀉	9%	8%
噁心	6%	7%
消化不良	11%	13%
嘔吐	4%	9%
代謝異常		
脂肪代謝失調	1%	8%
肌肉骨骼		
關節痛	5%	7%
肌痛	3%	5%
神經系統		
抑鬱症	11%	10%
失眠症	5%	8%
頭暈	3%	6%
週圍神經疾病	1%	5%
焦慮	6%	6%
呼吸系統		
肺炎	5%	5%
皮膚及附屬組織		
皮疹事件*	18%	12%

\* 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。

\* 脂肪代謝失調代表與患者描述的各種不良事件，而不是試驗計劃定義的症候群。

\* 週圍神經疾病包括週圍神經炎和神經病變。

\* 皮疹事件包括皮疹、瘙癢症、斑丘疹、蕁麻疹、水皰丘疹和膿皰疹。

##### 實驗室檢查異常

除空腹總膽固醇和空腹三酰甘油的升高在 Stavudine 組 (40% 和 9%) 比 Tenofovir 組 (19% 和 1%) 更常見外，此項研究中觀察到的實驗室檢查異常與 Tenofovir 組和 Stavudine 組治療中發生的頻率相似。表 3 概述了 3 級和 4 級實驗室檢查異常。

表 3 903 號試驗中服用 Tenofovir 治療的患者中，≥ 1% 人數報告的 3/4 級實驗室檢查異常 (0 至 144 週)	TENOFOVIR + 3TC + EFV N=299	d4T + 3TC + EFV N=301
任何 ≥ 3 級的實驗室檢查異常	36%	42%
空腹膽固醇 (>240 mg/dL)	19%	40%
肌酸酐清除率	12%	12%
(男性：>90 U/L) (女性：>84.5 U/L)		
血清膽粉酶素 (>175 U/L)	9%	8%
天門冬胺轉胺酶 (AST) (男性：>180 U/L) (女性：>170 U/L)	9%	8%
天門冬胺轉胺酶 (AST) (男性：>180 U/L) (女性：>170 U/L)	5%	7%
丙胺轉胺酶 (ALT) (男性：>215 U/L) (女性：>170 U/L)	4%	4%
血球 (>100 RBC/HPF) 障	7%	7%
中性白血球 (750 mg/dL)	1%	9%

934 號試驗—臨床處置出現之不良反應：在 934 號試驗中，511 位先前未進行過抗反轉錄酶病毒治療的受試者接受 Tenofovir + EMTRIVA 或 合併 efavirenz (N=257) 治療或 zidovudine/lamivudine 合併 efavirenz (N=254) 治療。此項研究中觀察到的不良反應與先前研究在有治療經驗受試者或初次治療受試者中觀察到的一致 (表 4)。

##### 骨質密度的變化：

針對感染 HIV-1 之兒童與青少年所進行的臨床試驗評估 BMD 方面的變化。在 321 號研究 (12 歲至 18 歲以下) 中，第 48 週時，Tenofovir 治療組的平均 BMD 增加幅度要比安慰劑治療組小，且有 6 位使用 Tenofovir 治療的受試者與 1 位使用安慰劑治療的受試者出現 BMD 明顯減少 (超過 4%) 的現象。在 28 位使用 Tenofovir 治療的受試者中，標準 BMD Z 分數和標準化 Z 分數的變化為 -0.341 和 -0.458。在 28 位使用 Tenofovir 治療的受試者中，骨質生長 (身高) 似乎並未受到影響【參見「警告與注意事項」(5.6)】。

表 4 934 號試驗中任一治療組，5% 受試者報告的臨床處置出現之不良反應 (2 至 4 級) (0 至 144 週)	TENOFOVIR + FTC + EFV N=257	AZT/3TC + EFV N=254
腸胃不適		
腹瀉	9%	7%
噁心	9%	5%
嘔吐	2%	5%
全身性病征及投藥部位反應		
發燒	9%	8%
感染		
鼻竇炎	8%	4%
上呼吸道感染	8%	5%
扁桃腺炎	5%	3%
神經系統疾病		
頭痛	6%	5%
頭暈	9%	7%
精神方面異常		
抑鬱症	8%	7%
失眠症	5%	7%
皮膚及皮下組織疾病		
皮疹事件*	7%	9%

\* 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。

\* 從試驗第 96 週到 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 而不是 Tenofovir + EMTRIVA 合併 efavirenz。

\* 皮疹事件包括皮疹、剝脫性皮疹、全身性皮疹、紅疹、斑丘疹、瘙癢疹和水泡疹。

實驗室檢查異常：此項研究中觀察到的生化檢查異常與先前研究中觀察到的一致 (表 5)。

表 5 934 號試驗中任一治療組，≥ 1% 受試者報告的明顯生化檢查異常 (0 至 144 週)	TENOFOVIR + FTC + EFV N=257	AZT/3TC + EFV N=254
任何 ≥ 3 級的生化檢查異常	30%	26%
空腹膽固醇 (>240 mg/dL)	22%	24%
肌酸酐清除率	9%	7%
(男性：>90 U/L) (女性：>84.5 U/L)		
血清膽粉酶素 (>175 U/L)	8%	4%
天門冬胺轉胺酶 (AST) (男性：>180 U/L) (女性：>170 U/L)	3%	3%
天門冬胺轉胺酶 (AST) (男性：>180 U/L) (女性：>170 U/L)	2%	3%
丙胺轉胺酶 (ALT) (男性：>215 U/L) (女性：>170 U/L)	2%	3%
血紅素 (< 8 mg/dL)	0%	4%
高血球 (>250 mg/dL)	3%	1%
血球 (>75 RBC/HPF)	2%	2%
尿酸 (> 3)	< 1%	< 1%

中性白血球 (750 mg/dL)	3%	5%
空腹三酸甘油脂 (> 75 mg/dL)	4%	2%

\* 從試驗第 96 週到 144 週，受試者接受 TRUVADA 合併 efavirenz 而不是 Tenofovir + EMTRIVA 合併 efavirenz。

#### 治療經驗患者

臨床處置出現之不良反應：通常，在有治療經驗受試者中觀察到的不良反應與初次治療受試者中觀察到的一致，包括輕度至中度腸胃腸道疾病，例如噁心、腹瀉、嘔吐和脹氣。少於 1% 的受試者在臨床研究中由於腸胃不良反應而退出 (907 號研究)。表 6 概述了 907 號試驗前 48 週內臨床處置出現之中度至嚴重不良反應。

表 6 907 號試驗中任一治療組，≥ 3% 受試者報告的臨床處置出現之不良反應\* (2 至 4 級) (0 至 48 週)

	TENOFOVIR (N=368) (0-24 週)	安慰劑 (N=182) (0-24 週)	TENOFOVIR (N=368) (0-48 週)	安慰劑與 Tenofovir 交叉服用 (N=170) (24-48 週)
全身性				
虛弱	7%	6%	11%	1%
疼痛	7%	7%	12%	4%
頭痛	5%	5%	8%	2%
肌痛	4%	3%	7%	6%
背痛	3%	3%	4%	2%
胸膈	3%	1%	3%	2%
發燒	2%	2%	4%	1%
消化系統				
腹瀉	11%	10%	16%	11%
噁心	8%	5%	11%	7%
嘔吐	4%	1%	7%	1%
消化不良	3%	2%	4%	5%
消化不良	3%	1%	4%	2%
腹脹	3%	2%	4%	1%
呼吸系統				
肺炎	2%	0%	3%	2%
神經系統				
抑鬱症	4%	3%	8%	4%
失眠症	3%	2%	4%	2%
週圍神經疾病*	1%	3%	3%	1%
頭痛	3%	3%	3%	1%
皮膚及附屬組織				
皮疹事件*	5%	4%	7%	1%
出汗	3%	2%	3%	1%
肌肉骨骼				
肌痛	3%	3%	4%	1%
新陳代謝				
體重減輕	2%	1%	4%	2%

\* 不良反應的發生率基於所有臨床處置出現之不良事件，而無論其與研究藥物有何關係。

\* 週圍神經疾病包括週圍神經炎和神經病變。

\* 皮疹事件包括皮疹、瘙癢症、斑丘疹、蕁麻疹、水皰丘疹和膿皰疹。

實驗室檢查異常：此項研究中觀察到的實驗室檢查異常與 Tenofovir 組和安慰劑組治療中發生的頻率相似。表 7 概述了 3 級和 4 級實驗室檢查異常。

表 7 907 號試驗中服用 Tenofovir 的治療組中，≥ 1% 受試者報告的 3/4 級實驗室檢查異常 (0 至 48 週)

	TENOFOVIR (N=368) (0-24 週)	安慰劑 (N=182) (0-24 週)	TENOFOVIR (N=368) (0-48 週)	安慰劑與 Tenofovir 交叉服用 (N=170) (24-48 週)
任何 ≥ 3 級的實驗室檢查異常	25%	38%	35%	34%
三酸甘油脂 (>750 mg/dL)	8%	13%	11%	9%
肌酸酐清除率	7%	14%	12%	12%
(男性：>90 U/L) (女性：>84.5 U/L)				
血清膽粉酶素 (>175 U/L)	6%	7%	7%	6%
尿酸 (>3)	3%	3%	3%	2%
天門冬胺轉胺酶 (AST) (男性：>180 U/L) (女性：>170 U/L)	3%	3%	4%	5%
丙胺轉胺酶 (ALT) (男性：>215 U/L) (女性：>170 U/L)	2%	2%	4%	5%
血糖 (>250 U/L)	2%	4%	3%	3%
中性白血球 (<750/mm3)	1%	1%	2%	1%

#### 成人受試者的臨床試驗

不良反應評估是依據 87 位接受 48 週 TENOFOVIR (N=45) 或安慰劑 (N=42) 併用抗逆轉錄酶藥物治療的 HIV-1 感染受試者 (12 至 18 歲) 的隨機試驗 (321 號研究)。

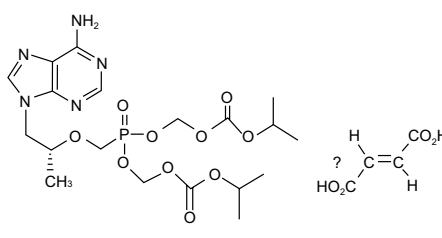
此項研究在接受 TENOFOVIR 治療的受試者中觀察到的不良反應與成人臨床試驗中觀察到的一致。

##### 骨質密度的變化：

針對感染 HIV-1 之兒童與青少年所進行的臨床試驗評估 BMD 方面的變化。在 321 號研究 (12 歲至 18 歲以下) 中，第 48 週時，TENOFOVIR 治療組的平均 BMD 增加幅度要比安慰劑治療組小，且有 6 位使用 TENOFOVIR 治療的受試者與 1 位使用安慰劑治療的受試者出現 BMD 明顯減少 (超過 4%) 的現象。在 28 位使用 TENOFOVIR 治療 96 週受試者中，標準 BMD Z 分數和標準化 Z 分數的變化為 -0.341 和 -0.458。在 28 位使用 TENOFOVIR 治療的受試者中，骨質生長 (身高) 似乎並未受到影響【參見「警告與注意事項」(5.6)】。

##### 慢性 B 型肝炎且為代償性肝臟疾病的成人患者臨床試驗





Tenofovir disoproxil fumarate 為白色至乳白色晶狀粉末，25℃下在蒸餾水中的溶解度為 13.4 mg/mL。在 25℃下，它的辛醇/磷酸鹽緩衝液 (pH 6.5) 之分配係數 (log P) 為 1.25。

TENOFOVIR 錠劑用於口服。每錠含有 300 mg 天諾福韋 disoproxil fumarate 有效成份（相當於 245 mg tenofovir disoproxil），並含有以下非有效成份：croscarmellose sodium、lactose monohydrate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose 和 pregelatinized starch。錠劑包衣使用 Opadry II Y30-10671-A，含 FD&C 藍 #2 aluminum lake、hydroxypropyl methylcellulose 2910、lactose monohydrate、titanium dioxide 和 triacetin。除非另有註明，本說明中的所有劑量都以 tenofovir disoproxil fumarate 表示。

## 11 臨床藥理學 (依文獻記載)

### 11.1 作用機轉

Tenofovir disoproxil fumarate 是一種抗病毒藥。[參見「臨床藥理學」(12.4)]。

### 11.2 藥物動力學

Tenofovir disoproxil fumarate 的藥物動力學已在健康受試者和 HIV-1 感染者中進行了評估。Tenofovir 的藥物動力學在這些族群是類似的。

#### 吸收

TENOFOVIR 是有效成份的可供於水的一類前藥。TENOFOVIR 的 tenofovir 對於健康患者的口服生物體可用率約為 25%。HIV-1 感染受試者在空腹狀態下口服 Tenofovir 300 mg 後，在 1.0 ± 0.4 小時內達到血清最高濃度 (C<sub>max</sub>) 和 AUC 值分別為 0.30 ± 0.09 μg/mL 和 2.29 ± 0.69 μg·hr/mL。

Tenofovir 的藥物動力學在 75 至 600 mg 的 tenofovir 劑量範圍內與劑量成比例，並且不受重複給藥影響。

在 tenofovir 濃度介於 0.01 至 25 μg/mL 範圍內時，體外結合到人體或血清蛋白的 tenofovir 分別低於 0.7 和 7.2%。靜態注射 tenofovir 1.0 mg/kg 和 3.0 mg/kg 後，其在穩定狀態下的分布量分別為 1.3 ± 0.6 L/kg 和 1.2 ± 0.4 L/kg。

#### 代謝排除

體外研究顯示：tenofovir disoproxil 和 tenofovir 都不是 CYP 酶的受質。

口服注射 tenofovir 後，約有 70% 至 80% 的劑量在給藥 72 小時內以未改變的 tenofovir 形式經由尿液排出。單次口服注射 tenofovir 後，tenofovir 的最終排除半衰期約為 17 小時。每日多次口服 tenofovir（單次劑量 300 mg）（在已進食狀態下），將有 32 ± 10% 的服用劑量在 24 小時內藉由尿液排出。

Tenofovir 經由小腸過濾及主動腎小管分泌聯合排除。因此，它與其他也透過腎排除的化合物之間可能存在競爭，食物對口服吸收的影響。

高脂肪進食（約 700 至 1000 kcal，含 40 至 50% 脂肪）後服用 tenofovir，將提高口服生物體可用率（Tenofovir 之 AUC<sub>0-24</sub> 大約升高 40%、C<sub>max</sub> 大約升高 14%）。但是，與空腹服用劑量相比較，TENOFOVIR 與輕食併服不會對 tenofovir 的藥物動力學產生明顯影響。進食會將 tenofovir 達到 C<sub>max</sub> 的時間向後延遲約 1 小時。在不控制進食食物時，每天在進食狀態下多次服用 tenofovir（單次劑量 300 mg）後，tenofovir 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 分別為 0.33 ± 0.12 μg/mL 和 3.32 ± 1.37 μg·hr/mL。

#### 特殊族群

種族：除白種人外，暫時還沒有充足的其他種族和族群人數來充分確定給藥後在這些族群之間的藥物動力學差異。性別：Tenofovir 的藥物動力學在男性與女性受試者中類似。

12 歲（含 12 歲）以下小兒患者：Tenofovir 的藥物動力學在 8 位感染 HIV-1 的小兒受試者（12-18 歲）中評估。C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-24</sub> 的平均值 (±SD) 分別為 0.38 ± 0.13 μg/mL 和 3.19 ± 2.22 μg·hr/mL。在這些接受口服 Tenofovir 300 mg 每日兩次的小兒受試者中的 Tenofovir 暴露量與接受每日一次 Tenofovir 300 mg 的成人受試者的 Tenofovir 暴露量相似。Tenofovir 300 mg 錠劑的藥物動力學試驗尚未在 12 歲以下小兒中執行。在 52 位感染 HIV 並接受每日一次口服 Tenofovir 300 mg 錠劑的小兒受試者（12 歲至 18 歲以下）中，tenofovir 的暴露量和藥效 HIV-1 載量受每日一次 300 mg 劑量治療之成人與青少年所達到的暴露量相當。

老年患者：藥物動力學試驗尚未在老年（超過 65 歲）患者中執行。

腎功能不全患者：在腎功能不全受試者中，tenofovir 的藥物動力學有所不同 [參見「警告與注意事項」(5.3)]。在肌酐清除率小於 50 mL/min 或需要透膜的終末期腎病 (ESRD) 患者中，tenofovir 的 C<sub>max</sub> 和 AUC<sub>0-24</sub> 會有所升高 (參見表 10)。因此，對於估計肌酐清除率小於 50 mL/min 的患者或需要透膜的 ESRD 患者，建議調整 Tenofovir 的給藥間隔時間 [參見「用藥與用法」(2.2)]。

表 10 Tenofovir 在具有不同程度腎功能服用受試者中的藥物動力學參數 (平均值 ± 標準差) \*

基礎肌酐清除率 (mL/min)	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-29 (N=11)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.34 ± 0.03	0.33 ± 0.06	0.37 ± 0.16	0.60 ± 0.19
AUC <sub>0-24</sub> (μg·hr/mL)	2.18 ± 0.26	3.06 ± 0.93	6.01 ± 2.50	15.98 ± 7.22
CL/F (mL/min)	1043.7 ± 115.4	807.7 ± 279.2	444.4 ± 209.8	177.0 ± 97.1
CLrenal (mL/min)	243.5 ± 33.3	168.6 ± 27.5	100.6 ± 27.5	43.0 ± 31.2

\* 300 mg，TENOFOVIR 單次劑量

Tenofovir 可經由口服吸收大約為 54% 的血流速度有效地排除。在 tenofovir 單次 300 mg 口服給藥後，持續 4 小時的血流速率則將排除約已服 tenofovir 劑量的 10%。

肝臟損傷患者：已在非 HIV 感染的中度至嚴重肝臟損傷受試者中，進行了單次 300 mg 劑量 tenofovir 給藥後 Tenofovir 的藥物動力學研究。與肝臟健康受試者比較，肝臟損傷受試者的 tenofovir 藥物動力學無實質改變。患有肝臟障礙的患者所需的 tenofovir 劑量不變。

#### 藥物交互作用評估

在適度遠高於活體內觀察到的濃度 (約 300 倍) 時，tenofovir 不會抑制下列任何人類 CYP 同功酶素作為媒介的體外藥物代謝。CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9 或 CYP2E1。然而，觀察到 CYP1A2 受質的代謝會作為媒介 (6%)。這在統計學上視為有意義的下降。根據體外試驗的結果及已知 tenofovir 的排除路徑，CYP1 引起 Tenofovir 與其他藥物之交互作用的可能性較低。

Tenofovir 與其他抗反轉錄病毒藥物和併服藥物合併使用的效果已在健康的自願者中評估。表 11 和表 12 概述了併服藥物對 Tenofovir 的藥物動力學影響，及 Tenofovir 對併服藥物藥物動力學影響。

TDF 是 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及 P-糖蛋白抑制劑 (breast cancer resistance protein, BCRP) 運輸蛋白的受質，當 TDF 與這些運輸蛋白的抑制劑併用時，可能會受到吸收增加。

尚未在臨床試驗上觀察到 Tenofovir 與 efavirenz、methadone、nefinavir、口服避孕藥、ribavirin/sofosbuvir 之間重要的藥物交互作用。

表 11 藥物交互作用：合併用藥時 Tenofovir 的藥物動力學參數變化\*

併用藥物	併用藥物之劑量(mg)	N	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Abacavir	300 / 次	8	↔	↔	NA
Atazanavir <sup>b</sup>	400，每天 1 次 × 14 天	33	↑ 14 (↑ 8 至 ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 至 ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 至 ↑ 30)
Didanosin (口服)	400 / 次	25	↔	↔	↔
Didanosin (散錠)	250 或 400，每天 1 次 × 7 天	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600，每天 1 次 × 14 天	29	↔	↔	↔
Emtricitabine	200，每天 1 次 × 7 天	17	↔	↔	↔
Entecavir	1 mg，每天 1 次 × 10 天	28	↔	↔	↔
Indinavir	800，每天 3 次 × 7 天	13	↑ 14 (↓ 3 至 ↑ 33)	↔	↔
Lamivudine	150，每天 2 次 × 7 天	15	↔	↔	↔
Lopinavir/ Ritonavir	400/100，每天 2 次 × 14 天	24	↔	↑ 32 (↑ 25 至 ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 至 ↑ 66)
Nefinavir	1250，每天 2 次 × 14 天	29	↔	↔	↔
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100，每天 2 次 × 14 天	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 至 ↑ 30)
Tacrolimus	0.05 mg/kg，每天 2 次 × 7 天	21	↑ 13 (↑ 1 至 ↑ 27)	↔	↔
Tipranavir/ Ritonavir <sup>b</sup>	500/100，每天 2 次	22	↓ 23 (↓ 32 至 ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 至 ↓ 5)	↓ 7 (↓ 2 至 ↓ 17)
	750/200，每天 2 次 (23 劑)	20	↓ 38 (↓ 46 至 ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 至 ↑ 20)	↓ 14 (↑ 1 至 ↑ 27)

\* 受試者每天服用 TENOFOVIR 300 mg 1 次。

<sup>b</sup> 升高 = ↑；降低 = ↓；無影響 = ↔

<sup>c</sup> Reyataz 處方資訊

<sup>d</sup> Prezista 處方資訊

<sup>e</sup> 與 HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir) 同時治療所獲得的資料。錯開治療 (間隔 12 小時) 的結果大致相同。

<sup>f</sup> 以授予 atazanavir/ritonavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。

<sup>g</sup> 以授予 darunavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。

<sup>h</sup> 將 ATRIPLA (efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF) 與 HARVONI 合併投予所進行的研究；TDF 以 COMPLERA 或 TRUVADA+dolutegravir 的形式與 HARVONI 併用時，也會造成 tenofovir 暴露量相當程度的升高。

<sup>i</sup> 將 ATRIPLA 與 SOVALDI™ (sofosbuvir) 合併投予所進行的研究。

<sup>j</sup> 將 COMPLERA 與 EPLUSA 合併投予所進行的研究；TDF 以 ATRIPLA、STRIBILV、TRUVADA+ atazanavir/ritonavir 或 TRUVADA+darunavir/ritonavir 的形式與 EPLUSA 併用時，也會造成 tenofovir 暴露量相當程度的升高。

<sup>k</sup> 以授予 darunavir+emtricitabine/tenofovir DF 時的暴露量為基礎所進行的比較。

<sup>l</sup> 以授予 voxilaprevir 100 毫克使 voxilaprevir 暴露量達 HIV 感染病人預期量所進行的研究。

<sup>m</sup> Aptivus 處方資訊

Tenofovir 對下列併用藥物的藥物動力學參數並無任何影響：abacavir、didanosine (buffered tablets)、emtricitabine、entecavir 和 lamivudine。

表 12 藥物交互作用：與 Tenofovir 合併用藥時併用藥物的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物之劑量(mg)	N	併用藥物的藥物動力學參數變化 (%) (90% CI)
Abacavir	300 / 次	8	↑ 12 (↓ 1 至 ↑ 26)
Atazanavir <sup>b</sup>	400，每天 1 次 × 14 天	34	↓ 21 (↓ 27 至 ↓ 14)
Atazanavir <sup>b</sup>	Atazanavir/ Ritonavir 300/100，每天 1 次 × 42 天	10	↓ 28 (↓ 50 至 ↑ 5)
Efavirenz	600，每天 1 次 × 14 天	30	↔
Emtricitabine	200，每天 1 次 × 7 天	17	↔
Entecavir	1 mg，每天 1 次 × 10 天	28	↔
Indinavir	800，每天 3 次 × 7 天	12	↑ 11 (↓ 30 至 ↑ 12)
Lamivudine	150，每天 2 次 × 7 天	15	↓ 24 (↓ 34 至 ↓ 12)
Lopinavir/ Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100，每天 2 次 × 14 天	24	↔
Methadone <sup>d</sup>	40-110，每天 1 次 × 14 天	13	↔
Nefinavir	1250，每天 2 次 × 14 天	29	↔
M8 metabolite	Ethinyl Estradiol/ Norgestimate (Ortho-Tricyclen™) 每天 1 次 × 7 天	20	↔
口服避孕藥 <sup>e</sup>	600 / 次	22	↔
Ribavirin	Saquinavir/Ritonavir 1000/100，每天 2 次 × 14 天	32	↑ 22 (↑ 6 至 ↑ 41)
Saquinavir/ Ritonavir	1000/100，每天 2 次 × 14 天	32	↑ 29g (↑ 12 至 ↑ 48)
Tacrolimus	0.05 mg/kg，每天 2 次 × 7 天	21	↔
Tipranavir/ Ritonavir <sup>b</sup>	500/100，每天 2 次	22	↓ 17 (↓ 26 至 ↓ 6)
	750/200，每天 2 次 (23 劑)	20	↓ 11 (↓ 16 至 ↓ 4)

\* 升高 = ↑；降低 = ↓；無影響 = ↔；不適用 = NA

<sup>c</sup> Reyataz 處方資訊

<sup>d</sup> 在感染 HIV 的受試者中，與單劑量 atazanavir 400 mg 劑量比較，在 atazanavir 300 mg 中加入 tenofovir DF+ritonavir 100 mg 時分別使其 AUC 和 C<sub>min</sub> 值升高 2 倍和 4 倍。

<sup>e</sup> Prezista 處方資訊

<sup>f</sup> Videx EC 處方資訊。受試者接受 Didanosine 口服膠囊。

<sup>g</sup> 373 kcal, 8.2 g fat

<sup>h</sup> 與在空腹狀態下單劑服用 Didanosine (腸衣) 400 mg 相比。

<sup>i</sup> AUC 和 C<sub>min</sub> 的升高不期望與臨床相關；因此在同時服用 tenofovir DF 和 ritonavir-boosted saquinavir 時，不需要進行劑量調整。

<sup>j</sup> Aptivus 處方資訊

將 Tenofovir 與 didanosine 併用應謹慎 [參見「藥物交互作用」(7.1)]。當多次服用定劑量的 TENOFOVIR 時，400 mg didanosine 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 值均會顯著升高。該交互作用的機轉目前尚未知。當 didanosine 250 mg 腸衣膠囊與 TENOFOVIR 合併用藥時，didanosine 的全身暴露量與 400 mg 腸衣膠囊空腹狀態下單劑服用觀察到的暴露量相近。

## 11.3 微生物學

### 作用機轉

Tenofovir DF 是腺苷單磷酸鹽的無環核苷酸類似物。Tenofovir disoproxil fumarate 需要初始二磷酸水解，使其轉化為 tenofovir，然後藉由細胞解毒磷酸化形成 tenofovir diphosphate。這是一種專性終止子。Tenofovir diphosphate 藉由與天然底質脫氧腺苷三磷酸競爭結合到 DNA 中，然後藉由 DNA 鏈終止作用來抑制 HIV-1 反轉錄酶和 HIV 反轉錄酶的活性。Tenofovir diphosphate 是哺乳動物 DNA 多聚酶 α、β 和 γ 的競爭性底物。

### 抗 HIV 活性

#### 抗病毒活性

Tenofovir 對 HIV-1 實驗室及臨床分離株的抗病毒活性，已在巴拿馬巨噬細胞株、原代單核細胞及巨噬細胞和外週血淋巴細胞中進行了評估。Tenofovir 的 EC<sub>50</sub> (50% effective concentration) 值介於 0.04 μM 至 8.5 μM 之間。在合併用藥的研究中，tenofovir 對核苷反轉錄酶抑制劑 (abacavir、didanosine、lamivudine、stavudine、zalcitabine、zidovudine)、非核苷反轉錄酶抑制劑 (delamanid、efavirenz、nevirapine) 和蛋白酶抑制劑 (amprenavir、indinavir、nefinavir、ritonavir、saquinavir) 並不會產生拮抗作用。Tenofovir 在細胞培養中顯示有對 HIV-1 亞型 A、B、C、D、E、F、G、H10 的抗病毒活性 (EC<sub>50</sub> 值介於 0.5 μM 至 2.2 μM 之間)，並且具有對 HIV-2 的病毒株特異性 (EC<sub>50</sub> 值介於 1.6 μM 至 5.5 μM 之間)。

#### 抗 HIV 活性

已在細胞培養中選擇對 Tenofovir 敏感性下降的 HIV-1 病毒分離株。這些病毒在反轉錄酶素中具有 K65R 置換，並且顯示對 tenofovir 敏感性下降至 4 倍。此外，也曾利用 tenofovir 在 HIV-1 反轉錄酶中篩選出一種 K70E 置換，此置換會使病毒對 tenofovir 的敏感性低下。

在對治療期間受試者的 903 號研究 (TENOFOVIR+lamivudine+efavirenz 組與 stavudine+lamivudine+efavirenz 組) 中 [參見「臨床研究」(13.1)]，對經過 144 週的治療仍病毒控制失敗受試者的病毒分離株的基因型分析顯示，efavirenz 和 lamivudine 相關的抗藥性的置換僅在兩個治療組中出現，但都很頻繁，並且沒有 49 例。在 TENOFOVIR 研究組的 47 例中的患者病毒分離株中出現 8 例 (17%) K65R 置換，在 Stavudine 研究組的 45 例中的患者病毒分離株中出現 2 例。在 TENOFOVIR 研究組中發現有 858 例 8 位受試者中，7 例出現非治療期間的 48 週內，1 例出現在第 96 週。TENOFOVIR 組有 1 位受試者的病毒出現 K70E 置換。在該試驗中尚未確認出其他引起對 Tenofovir 抗藥性的置換。

在對治療期間受試者的 934 號研究 (TENOFOVIR+EMTRIVA+efavirenz 組與 lamivudine (AZT) /lamivudine (3TC) +efavirenz 組) 中 [參見「臨床研究」(13.1)]，對來自第 144 週 HIV-1 RNA 病毒載量大於 400 copies/mL 或確定病毒控制失敗的所有受試者的 HIV-1 病毒分離株的基因型分析顯示，efavirenz 相關之抗藥性的置換僅在兩個治療組中出現，但都很頻繁，並且類似。分別在 TENOFOVIR+EMTRIVA 研究組和 zidovudine/lamivudine 研究組中的 21 例 HIV-102/93 的已分析受試者病毒分離株中觀察到與 EMTRIVA/lamivudine 相關之抗藥性的 M184V 置換。經過 144 週的 934 號研究，透過標準基因型分析，尚未發現有受試者在其 HIV-1 中形成可測到的 K65R 置換。

#### 交叉抗藥性

已確定了特定的核苷反轉錄酶抑制劑 (NRTI) 間存在交叉抗藥性。由 tenofovir 引起的 K65R 置換與 K70E 置換也發生在具有 abacavir/didanosine 治療之 HIV-1 感染受試者中。具有該置換的 HIV-1 病毒分離株也顯示對 emtricitabine 和 lamivudine 的敏感性降低。因此，在病毒具有 K65R 或 K70E 置換的患者中，就有可能出現這些藥物間的交叉抗藥性。來自自其 HIV-1 的受試者 (N=20) 的 HIV-1 病毒分離株顯示，Tenofovir 的 EC<sub>50</sub> 值分別為 0.31 倍。

在對治療期間受試者的 903 號研究 (TENOFOVIR+標準病毒治療 (SBT) 與安慰劑+ SBT 的比較) 中 [參見「臨床研究」(13.1)]，於 96 週期間使用 TENOFOVIR 對病毒控制失敗的受試者為 14/304 (5%)。其顯示對 tenofovir 的敏感性下降 (超過 1.4 倍 (中位數 2.2) 倍)。基礎及治療失敗的病毒分離株的基因型分析顯示，HIV-1 反轉錄酶素基因中存在 K65R 置換。

在對治療期間受試者的 902 號和 907 號研究 (參見「臨床研究」) 中，根據受試者病毒基因型 (N=222) 對 TENOFOVIR 治療的病毒控制失敗進行了評估。在這些臨床試驗中，94% 的受試者受試者的基礎 HIV-1 病毒分離株表現出至少一個 NRTI 突變。基因型分析中，受試者的病毒控制失敗類似於臨床試驗結果。

進行了幾項試驗性分析，以評估藥物突變和實驗室型病毒控制結果的影響。由於潛在的比較複雜，因此未進行正式試驗。研究中發現了 TENOFOVIR 對預先存在的 zidovudine 相關抗藥性置換 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 或 K219Q/E/N) 的交叉抗藥性的不同程度。並且這些抗藥性置換可能反映於特定置換的型式和數量。

用 TENOFOVIR 進行治療並且其 HIV-1 顯示較多與 zidovudine 相關置換 (包括 M41L 或 L210W 反轉錄酶素置換) 的受試者，顯示對 TENOFOVIR 治療的反應下降；但是，與安慰劑相比，這些反應仍明顯有所改善。D67N、K70R、L210W 及 K219Q/E/N 相關置換的存在可能不會影響 TENOFOVIR 治療的病毒控制反應。其基因分析顯示含有 L74V 置換但不含 D67N 或 K219Q/E/N 相關置換的受試者 (N=8) 對 TENOFOVIR 治療的病毒控制反應下降。關於其基因分析顯示含有 Y115F 置換 (N=3)、Q151M 置換 (N=2) 或 T69 插入 (N=4) 的受試者，其資料非常有限，所有這些受試者的病毒控制反應均有下降。

依據試驗計劃分析，在具有包含 abacavir/emtricitabine 之 M184V 置換的 HIV-1 感染受試者中，其對 TENOFOVIR 的病毒控制反應沒有下降。這些受試者之間的 HIV-1 RNA 反應持續了整個 48 週。

#### 902 號研究表型分析

這些有治療經驗受試者的基礎 HIV-1 (N=100) 的表型分析顯示，對 TENOFOVIR 的基礎線性與對 TENOFOVIR 治療的反應之間存在著相關性。表 13 概述了根據 TENOFOVIR 基礎線性產生的 HIV-1 RNA 反應。

表 13 第 24 週根據 TENOFOVIR 基礎線性產生的 HIV-1 RNA 反應 (意向治療, ITT) \*

基礎 TENOFOVIR 敏感性 <sup>a</sup>	HIV-1 RNA 的變化 (N)
< 1	-0.74 (35)
> 1 且 ≤ 3	-0.56 (49)
> 3 且 ≤ 4	-0.3 (7)
> 4	-0.12(9)

<sup>a</sup> Tenofovir 敏感性根據重組表型 Antivirogram 實驗 (Virco) 來決定。

<sup>b</sup> 線性反應的變化數來自於野生型。

<sup>c</sup> 24 週內 (DAVG<sub>24</sub>) HIV-1 RNA 病毒載量平均值偏離基礎的變化 log<sub>10</sub> copies/mL。

### 抗 HIV 活性

#### 抗 HIV 活性

Tenofovir 對 HIV 的抗病毒活性在 HepG2 2.2.15 細胞株中進行了評估。Tenofovir 的 EC<sub>50</sub> 值介於 0.14 至 1.5 μM 之間，與基礎值 C<sub>50</sub> (50% cytotoxic concentration) 值 >100 μM。在細胞培養中使用 HIV 核衣殼反轉錄酶素抑制劑 entecavir、lamivudine 和 riltebivudine 及 HIV 核衣殼反轉錄酶素抑制劑 emtricitabine 對 Tenofovir 的組合抗病毒活性進行了試驗，未觀察到拮抗作用。

#### 試驗性

透過一項實際治療分析，在長達 384 週的 0102、0103、0106、0108 及 0121 號研究中，每年對接受 24 週以上的 Tenofovir 單次治療，且在研究年年底 (或在中止 TENOFOVIR 治療) 時其 HIV DNA 仍 ≥ 400 copies/mL (69 IU/mL) 的病毒血症受試者的治療與口服替換的成對 HIV 反轉錄酶素基礎序列平行執行了 TENOFOVIR 治療的交叉抗藥性分析。0102 和 0103 號研究中没有核衣殼反轉錄酶素受試者。在 TENOFOVIR 單一治療期的最後時間點的基礎病毒載量高於 HBeAg 受試者，且繼續有病毒血症的受試者比率也明顯較高 (分別

為 15% 比 5%)。從這些病毒血症的受試者分離出來的 HBV 病毒的分離株出現置換 (