韋立得 膜衣錠
VEMLIDY®（tenofovir alafenamide）

衛部藥輸字第027086號
本藥須由醫師處方使用

警語：停止治療後B型肝炎嚴重急性惡化
停用抗B型肝炎藥物（包括VEMLIDY）可能會導致B型肝炎嚴重急性惡化。對停用抗B型肝炎藥物（包括VEMLIDY）的病人，應嚴密監測肝功能，並進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適合的情況下，可能須重新開始使用抗B型肝炎藥物【*參見警語及注意事項（5.1）*】。

1 適應症與用途
適用於治療成人慢性B型肝炎【*參見臨床研究（13）*】。

2 劑量與用法

2.1 開始使用VEMLIDY前應先進行的檢驗
在開始使用VEMLIDY之前，應檢測病人是否患有HIV-1感染症。不可單獨使用VEMLIDY治療HIV-1感染症病人【*參見警語及注意事項（5.2）*】。
在開始使用VEMLIDY之前與治療期間，於臨床上適合的時程中，所有病人都應評估其血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白；有慢性腎臟疾病的病人，血磷也要加以評估【*參見警語及注意事項（5.3）*】。

2.2 成人建議劑量
VEMLIDY的建議劑量為每日一次口服25毫克（一錠）【*參見臨床藥理學（11.3）*】。

2.3 腎功能不全病人的劑量
對於估計肌酸酐廓清率高於或等於15毫升/分鐘的病人，或末期腎病（ESRD, 估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘）但接受長期血液透析的病人，並不須調整VEMLIDY的劑量。血液透析當日，待血液透析治療完成後再投與VEMLIDY。
VEMLIDY不建議用於末期腎病且未接受長期血液透析的病人【*參見特殊族群之使用（8.5）與臨床藥理學（11.3）*】。

2.4 肝功能不全病人的劑量
對肝功能不全的病人，並不須調整VEMLIDY的劑量。

3 劑型與含量規格
錠劑：25毫克tenofovir alafenamide（相當於28毫克tenofovir alafenamide fumarate）—黃色的圓形膜衣錠，錠劑的一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「25」字樣。

4 禁忌
無。

5 警語及注意事項

5.1 停止治療後B型肝炎嚴重急性惡化
停用抗B型肝炎藥物（包括VEMLIDY）可能會導致B型肝炎嚴重急性惡化。對停用VEMLIDY的病人，應予以嚴密監視，停止治療後並應進行臨床與實驗室追蹤至少數個月。在適合的情況下，可能須重新開始使用抗B型肝炎藥物。

5.2 合併感染HBV與HIV-1之病人發生HIV-1抗藥性的風險
由於會有發生HIV-1抗藥性的風險，因此不建議單獨使用VEMLIDY治療HIV-1感染症。VEMLIDY用於合併感染HBV與HIV-1之病人的安全性與療效尚未確立。對所有感染HBV的病人，開始使用治療VEMLIDY前都應先進行HIV抗體檢測，若結果為陽性，則應採用建議用於合併感染HIV-1之病人的適當抗反轉錄病毒藥物合併療法。

5.3 新發生的腎功能受損或腎功能受損惡化
在動物毒理學研究與人體試驗中都曾有在使用tenofovir前驅藥時發生腎功能受損的報告，包括發生急性腎衰竭與Fanconi氏症候群（腎小管受損合併重度低磷酸鹽血症）的病例。在VEMLIDY的臨床試驗中，並無任何發生Fanconi氏症候群或近端腎小管病變（PRT）的病例。
使用tenofovir前驅藥治療且腎功能受損的病人，以及使用腎毒性藥物（包括非類固醇抗發炎藥）治療的病人，發生腎臟相關不良反應的風險都會升高【*參見藥物交互作用（7.2）*】。
在開始使用VEMLIDY之前與治療期間，在臨床狀況適合的時程中，所有病人都應評估其血清肌酸酐、估計肌酸酐廓清率、尿糖及尿蛋白。如果病人出現具臨床意義的腎功能降低現象或有發生Fanconi氏症候群的跡象，應停用VEMLIDY。

5.4 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝
核苷類似物（包括tenofovir disoproxil fumarate（TDF），另一個tenofovir的前驅藥）單獨使用或與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝（包括死亡病例）的報告。任何病人只要臨床或實驗室檢驗結果顯示發生乳酸中毒或明顯的肝毒性（可能包括肝臟腫大及脂肪肝，即使沒有明顯的轉胺酶升高現象），都應暫停使用VEMLIDY治療。

6 不良反應
下列不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：
- B型肝炎嚴重急性惡化【參見警語及注意事項（5.1）】。
- 新發生的腎功能受損或腎功能受損惡化【參見警語及注意事項（5.3）】。
- 乳酸中毒/嚴重肝臟腫大合併脂肪肝【參見警語及注意事項（5.4）】。

6.1 臨床試驗的經驗
由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

患有慢性B型肝炎與代償性肝病之成人受試者中的不良反應
VEMLIDY之安全性評估的依據為2項針對患有慢性B型肝炎合併代償性肝病之成人受試者所進行之隨機、雙盲、活性藥物對照試驗（試驗108與試驗110）中之1298位受試者的96週資料分析的整合資料。共有866位受試者接受每日一次VEMLIDY 25毫克的治療【*參見臨床研究（13.2）*】。更多的安全性評估資料來自於試驗108與110中持續接受原雙盲藥品至120週的受試者，以及於96至120週開放性試驗階段接受VEMLIDY治療的受試者（原本就接受VEMLIDY治療的受試者有361位，在96週時由TDF轉為VEMLIDY治療的受試者有180位）。
依據96週的分析結果，接受VEMLIDY治療的受試者中，最常見且發生率高於10%的不良反應（所有等級）是頭痛。因發生任何嚴重程度之不良反應而停止使用VEMLIDY或TDF治療的受試者比例分別為1.5%與0.9%。表1列出了在VEMLIDY組中之發生頻率高於或等於5%之不良反應（所有等級）的發生頻率。

表1 在試驗108與110中，有≥5%患有慢性HBV感染症與代償性肝病之受試者通報的不良反應[a]（所有等級）（96週分析[b]）

	VEMLIDY（N=866）	TDF（N=432）
頭痛	12%	10%
腹痛[c]	9%	6%
咳嗽	8%	8%
背痛	6%	6%
疲倦	6%	5%
噁心	6%	6%
關節痛	5%	6%
腹瀉	5%	5%
消化不良	5%	5%

a. 不良反應的發生頻率係以所有於治療期間出現的不良事件為基礎，不論其與研究藥物間的關聯性為何。
b. 雙盲試驗階段
c. 包括腹痛、上腹痛、下腹痛及腹觸痛

在試驗108和110中，低於5%的受試者曾發生的其它不良反應包括嘔吐、皮疹和腸胃脹氣。
受試者持續接受VEMLIDY雙盲治療至120週所表現的安全性與第96週時相似。受試者於開放性試驗階段繼續接受VEMLIDY治療至120週所表現的安全性與第96週時由TDF轉為VEMLIDY治療的受試者相似。

腎臟實驗室檢驗
在一項針對試驗108與110中患有慢性B型肝炎且基礎估計肌酸酐廓清率中位數為106與105毫升/分鐘（分別為VEMLIDY組與TDF組）之成人受試者所進行的整合分析中，在96週時，兩個治療組的平均血清肌酸酐都升高了不到0.1 mg/dL，血磷中位數則都降低了0.1 mg/dL。在VEMLIDY組中，96週時的估計肌酸酐廓清率相較於基礎值之變化的中位數為-1.2毫升/分鐘，在接受TDF治療的受試者中則為-4.8毫升/分鐘。
試驗108與110中，於96週後仍持續進行雙盲試驗的受試者，不論是試驗組或對照組，在120週時的腎臟實驗室檢驗數值皆與96週時相近。進入開放性試驗階段的病人，第96週至120週的估計肌酸酐廓清率（Cockcroft-Gault法）變化的中位數：繼續使用VEMLIDY組為 -0.6 毫升/分鐘、於96週時由TDF改為VEMLIDY組為 1.8毫升/分鐘。於96週後繼續使用VEMLIDY或由TDF改為VEMLIDY，兩組受試者在120週時的血中肌酸酐平均值及血磷中位數與96週時相似。
目前並不確知VEMLIDY與TDF之間的這些腎臟實驗室檢驗變化對不良反應發生頻率的長期臨床意義。

骨質密度影響
在一項針對試驗108與110所進行的整合分析中，利用雙能量X光吸收儀（DXA）進行評估的結果顯示，在VEMLIDY組中，第96週的腰椎骨質密度（BMD）相較於基礎值的平均百分比變化為-0.7%，TDF組則為-2.6%，就全體骨而言則分別為-0.3%與-2.5%。在第96週時，有11%的VEMLIDY組受試者及25%的TDF組受試者出現腰椎BMD降低5%（含）以上的現象。在第96週時，有5%的VEMLIDY組受試者及13%的TDF組受試者出現股骨頸BMD降低7%（含）以上的現象。
在試驗108及110中，於96週之後仍持續進行雙盲試驗的受試者，不論是試驗組或對照組，在120週時BMD變化百分比的平均值與96週時相當。兩個研究中，進入開放性試驗階段的受試者，120週與96週比較，繼續使用VEMLIDY組的腰椎與全體骨BMD變化百分比的平均值分別為 0.6%及0%，於96週時由TDF改為VEMLIDY組的腰椎與全體骨BMD變化百分比的平均值則分別為 1.7%及 0.6%。
目前並不確知這些BMD變化的長期臨床意義。

實驗室檢驗異常
在試驗108與110中，有至少2%接受VEMLIDY治療之受試者發生的實驗室檢驗異常（第3-4級）的發生頻率如表2所示。

表2 在試驗108與110中，有≥2%患有慢性HBV感染症與代償性肝病之受試者通報的實驗室檢驗異常（第3-4級）（96週分析[a]）

實驗室參數異常[b]	VEMLIDY（N=866）	TDF（N=432）
ALT（>5 x ULN）	8%	10%
LDL膽固醇（空腹）（>190 mg/dL）	6%	1%
糖尿（>3+）	5%	2%
AS T（>5 x ULN）	3%	5%
肌酸激酶（≥10.0 x ULN）	3%	3%
血清澱粉酶（>2.0 x ULN）	3%	3%

ULN：正常值的上限
a. 雙盲試驗階段
b. 發生頻率係以於治療期間出現的實驗室檢驗異常為基礎。

在雙盲試驗96週期間，VEMLIDY組的ALT濃度驟升（定義：不論是否有相關症狀，連續兩次回診檢測的ALT血中濃度經確認高於2倍基礎值且高於10倍正常值上限）整體發生率為0.6%，與TDF組（0.9%）相當。ALT濃度驟升通常與同時發生的膽紅素升高無關，膽紅素升高發生於開始治療後的12週內，且解決後不會再發生。
根據120週的分析，在開放性試驗階段繼續接受VEMLIDY治療的受試者，其實驗室檢驗異常的發生率與在第96週從TDF改為VEMLIDY的受試者相似。

澱粉酶與脂肪酶升高及胰臟炎
在試驗108與110中，於第96週時，有8位使用VEMLIDY治療且有澱粉酶濃度升高現象的受試者出現相關的症狀，如噁心、下背痛、腹部觸痛疼痛脹氣、膽源性胰臟炎及胰臟炎。在這8位受試者中，有2位因澱粉酶及/或脂肪酶升高而停用VEMLIDY；其中1位受試者在重新開始使用VEMLIDY之後再度發生不良事件。並無任何使用TDF治療的受試者出現相關的症狀或停止治療。
從96週至120週期間，在開放性試驗階段繼續接受VEMLIDY治療的受試者中，新增1位受試者發生澱粉酶濃度升高並出現相關症狀；從TDF改為VEMLIDY的受試者中，則無新增澱粉酶濃度升高病例。

血脂
在試驗108與110中，使用VEMLIDY與使用TDF治療之受試者中的總膽固醇、HDL膽固醇、LDL膽固醇、三酸甘油脂及總膽固醇-HDL比值相較於基礎值的變化如表3所示。

表3 血脂異常：在研究108與110中，患有慢性HBV感染症與代償性肝病之受試者中的血脂參數相較於基礎值的平均變化（96週分析）

	VEMLIDY（N=866）		Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=432）	
	基礎值	第96週	基礎值	第96週
	mg/dL	變化[a]	mg/dL	變化[a]
總膽固醇（空腹）	188 [n=835]	-1 [n=742]	193 [n=423]	-25 [n=368]
HDL-膽固醇（空腹）	60 [n=835]	-5 [n=740]	61 [n=423]	-12 [n=368]
LDL-膽固醇（空腹）	116 [n=835]	+7 [n=741]	120 [n=423]	-10 [n=368]
三酸甘油脂（空腹）	102 [n=836]	+13 [n=743]	102 [n=423]	-7 [n=368]
總膽固醇-HDL比值	3 [n=835]	0 [n=740]	3 [n=423]	0 [n=368]

a. 相較於基礎值的變化乃是有基礎值及第96週檢測值之受試者本身的相較於基礎值之變化的平均值。

在開放性試驗階段，繼續接受VEMLIDY治療的受試者，第120週的血脂參數與第96週時相似。從TDF改為VEMLIDY的受試者，第96週至第120週各血脂參數平均值的變化則分別為：總膽固醇23mg/dL、HDL-膽固醇5mg/dL、LDL-膽固醇16mg/dL、三酸甘油脂30mg/dL、總膽固醇-HDL比值0mg/dL。

患有慢性B型肝炎且病毒已受抑制之成人受試者中的不良反應
VEMLIDY用於病毒已受抑制之成人的安全性係以一項隨機、雙盲、活性藥物對照試驗（試驗4018）的第48週資料為依據，在這項試驗中，基礎期使用TDF治療的受試者於隨機分組後改為VEMLIDY（N=243）或繼續使用TDF治療（N=245）。在試驗4018中所觀察到的VEMLIDY相關不良反應和試驗108與110中的觀察結果大致相同【*參見臨床研究（13.3）*】。

腎臟實驗室檢驗、骨質密度影響及血脂
在試驗4018中病毒已受抑制的成人，VEMLIDY組與TDF組的第48週腎功能、BMD及血脂參數相較於基礎值的變化都和試驗108與110中的第96週觀察結果大致相當。

患有慢性B型肝炎與腎功能不全及/或失代償性肝病之成人受試者中的不良反應
在一項正在進行中的針對患有慢性B型肝炎且病毒已受抑制之成人受試者改用VEMLIDY 25毫克治療的開放性試驗（試驗4035）中，共針對78位中至重度腎功能不全（估計肌酸酐廓清率介於15與59毫升/分鐘之間（Cockcroft-Gault法）：A部份，cohort 1）的受試者、15位患有ESRD（估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘）並長期接受血液透析的受試者（A部份，cohort 2）、以及31位失代償性肝功能不全的受試者（篩檢時為Child-Pugh B或C級或有其病史：B部份）評估VEMLIDY的安全性。在24週期間都未發現任何額外的VEMLIDY相關不良反應，VEMLIDY的安全性和在針對患有代償性肝病之受試者所進行之VEMLIDY臨床研究中的觀察結果大致相當【*參見臨床研究（13.4與13.5）*】。

6.2上市後使用經驗
VEMLIDY核准上市後，曾有下列不良反應報告。由於這些自發性報告來源為未經確認病人數的族群，因此不太可能估計其發生率或建立其與使用藥品的因果關係。

皮膚及皮下組織異常
血管性水腫、蕁麻疹

7 藥物交互作用

7.1 其他藥物對VEMLIDY造成影響的可能性
VEMLIDY乃是P醣蛋白（P-gp）與BCRP的作用受質。會強效影響P-gp與BCRP之活性的藥物可能會導致tenofovir alafenamide的吸收發生變化（參見表4）。會誘導P-gp之活性的藥物預期會降低tenofovir alafenamide的吸收，從而導致tenofovir alafenamide的血中濃度下降，這可能會導致VEMLIDY的療效喪失。將VEMLIDY和其他會抑制P-gp與BCRP的藥物合併投予可能會提高tenofovir alafenamide的吸收及血中濃度。

7.2 會影響腎功能的藥物
由於tenofovir主要都是經由腎臟的腎絲球體過濾作用與腎小管主動分泌作用排出體外，因此，將VEMLIDY和會降低腎功能或競爭腎小管主動分泌作用的藥物併用可能會升高tenofovir及其他經由腎臟排除之藥物的濃度，這可能會升高發生不良反應的風險。透過腎小管主動分泌作用排出體外的藥物包括但不限於acyclovir、cidofovir、ganciclovir、valacyclovir、valganciclovir、aminoglycosides（如gentamicin）、以及高劑量或多種NSAIDs【*參見警語及注意事項（5.3）*】。

7.3 已確立及其他可能值得注意的交互作用
已確立或可能具臨床意義的藥物交互作用如表4所列。在此論及的藥物交互作用乃是以針對tenofovir alafenamide所進行的研究為基礎，或是預期使用VEMLIDY時可能會發生的藥物交互作用[關於交互作用的程度，請參見臨床藥理學（11.3）]。在此並未提供與HIV抗反轉錄病毒藥物間之可能藥物-藥物交互作用方面的資訊（參見emtricitabine/tenofovir alafenamide之仿單中關於與HIV抗反轉錄病毒藥物間之交互作用的說明）。此表係列出可能值得注意的交互作用，但並未完全列出。

表4 已確立及其他可能值得注意的藥物交互作用[a]

併用藥物類別：藥物名稱	對濃度的影響[b]	臨床意見
抗癲癇藥物： Carbamazepine[c*] Oxcarbazepine* Phenobarbital* Phenytoin*	↓ tenofovir alafenamide	與carbamazepine併用時，應將tenofovir alafenamide的劑量提高至2錠每日一次。不建議將VEMLIDY與oxcarbazepine、phenobarbital或phenytoin併用。
抗分支桿菌藥物： Rifabutin* Rifampin* Rifapentine*	↓ tenofovir alafenamide	不建議將VEMLIDY與rifabutin、rifampin或rifapentine併用。
草藥製劑： 聖約翰草*（貫葉連翹）	↓ tenofovir alafenamide	不建議將VEMLIDY與聖約翰草併用。

a. 此表並未完全列出所有的資料。
b. ↓=降低。
c. 表示已進行過藥物交互作用研究。
* P-gp誘導劑

7.4 與VEMLIDY不會發生具臨床意義之交互作用的藥物
根據以VEMLIDY所進行的藥物交互作用研究，與下列藥物併用時，並未發現任何具臨床意義的藥物交互作用：ethinyl estradiol、ledipasvir/sofosbuvir、midazolam、norgestimate、sertraline、sofosbuvir、sofobuvir/velpatasvir以及sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕
風險摘要
現有的APR資料顯示，tenofovir alafenamide（TAF）的整體出生缺陷風險和亞特蘭大大都會先天缺陷計劃（MACDP）中美國參考族群的重大出生缺陷背景發生率（2.7%）並無明顯差異【*參見試驗資料*】。在APR中並無流產發生率的報告。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，流產的估計背景發生率為15%至20%。
在動物試驗中，於器官發生期間投予tenofovir alafenamide時，在與VEMLIDY每日建議劑量所達到之tenofovir alafenamide暴露量相等或相當於其51倍的暴露量下（分別為大鼠與兔子），並未發現任何不良發育影響【*參見試驗資料*】。持續投予TDF至哺乳期時，在約相當於VEMLIDY每日建議劑量所達到之暴露量的12倍的tenofovir暴露量下，在子代中並未發現任何不良影響。

試驗資料
人類試驗資料
根據於懷孕期間暴露於含TAF療法並產下活產兒的APR前瞻性報告（其中有超過200例是在第一孕期暴露，並有超過80例是在第二/三孕期暴露），於第二/三孕期暴露於含TAF療法後之活產兒中的出生缺陷盛行率分別為5.2%（95% CI：2.7%至8.8%）與1.2%（95% CI：0%至6.5%）。APR的方法學限制包括採用MACDP做為外部比較組。MACDP族群並不具疾病特異性，係針對有限地理區域的孕婦與嬰兒進行評估，並且未納入懷孕<20週的出生結果。

動物試驗資料
在以大鼠和兔子所進行的胚胎胎兒發育研究中，並未發現任何生育力受損或胎兒受到危害的證據。大鼠和兔子的胚胎胎兒NOAEL劑量（無明顯不良反應劑量）所達到的tenofovir alafenamide暴露量分別與人類在每日建議劑量下所達到的暴露量相當及高出51倍。Tenofovir alafenamide會快速轉化成tenofovir；在大鼠和兔子中所觀察到的tenofovir暴露量要比人類在每日建議劑量下所達到的暴露量高出54倍（大鼠）與85倍（兔子）。
曾對懷孕的大鼠（25、100或250毫克/公斤/日）和兔子（10、30或100毫克/公斤/日）在器官發生期間（分別為懷孕第6至17天，以及第7至20天）以口服投予tenofovir alafenamide。在大鼠和兔子的試驗中，在約與人類於VEMLIDY之每日建議劑量下所達到之暴露量相當（大鼠）及高出51倍（兔子）的tenofovir alafenamide暴露量下，並未發現任何胚胎胎兒不良影響。Tenofovir alafenamide會快速轉化成tenofovir；在大鼠和兔子中所觀察到的tenofovir暴露量分別要比人類在每日建議劑量下所達到的tenofovir暴露量高出54倍（大鼠）與85倍（兔子）。由於tenofovir alafenamide會快速轉化成tenofovir，且對大鼠和鼷鼠投予tenofovir alafenamide後所達到的tenofovir暴露量較投予TDF（另一種tenofovir前驅藥）時低，因此僅曾以TDF進行過一項大鼠出生前/後發育研究。持續投予最高達600毫克/公斤/日的劑量至哺乳期；在懷孕第7天【及哺乳第20天】時，在較人類於VEMLIDY之每日建議劑量下所達到之暴露量高出約12 [18]倍的tenofovir暴露量下，在子代中並未發現任何不良影響。

8.2 授乳
風險摘要
目前並不確知VEMLIDY及其代謝物是否會出現於人類的乳汁中、影響乳汁生成作用或對餵哺母乳的嬰兒造成影響。投予TDF之後，tenofovir已證實會出現於哺乳之大鼠及恒河猴的乳汁中【*參見試驗資料*】。目前並不確知tenofovir alafenamide是否會出現於動物的乳汁中。應一併考慮餵哺母乳對於發育與健康之效益、母親對VEMLIDY的臨床需求，以及VEMLIDY或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的任何可能不良影響。

試驗資料
動物試驗資料
大鼠與猴子的研究顯示，tenofovir會分泌進入乳汁。口服投予TDF（最高達600毫克/公斤/日）之後，tenofovir會分泌進入哺乳大鼠的乳汁中，在哺乳第11天時，投予最高劑量之動物乳汁濃度最高約為血漿濃度中位數的24%【*參見試驗資料（8.1）*】。皮下注射單劑（30毫克/公斤）tenofovir之後，tenofovir會分泌進入哺乳猴子的乳汁中，濃度最高約為血漿濃度的4%，所達到的暴露量（AUC）約為血漿暴露量的20%。

8.3 兒童之使用
VEMLIDY用於18歲以下之兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

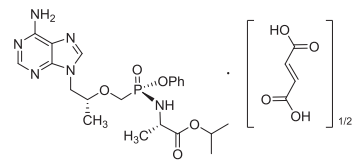
8.4 老年人之使用
在臨床試驗中曾針對89位65歲（含）以上的受試者投予VEMLIDY。在老年受試者與18至小於65歲的受試者之間，並未發現任何安全性或療效方面的差異。

8.5 腎功能不全
對輕度、中度或重度腎功能不全的病人，或長期血液透析的末期腎病（估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘）病人，並不須調整VEMLIDY的劑量。血液透析治療當日，待血液透析治療完成後再投與VEMLIDY【*參見用法用量（2.3）*】。
一項開放性試驗（試驗4035，A部份）曾分別針對78位與15位受試者評估VEMLIDY用於中至重度腎功能不全（估計肌酸酐廓清率介於15與59毫升/分鐘之間（Cockcroft-Gault法））與患有ESRD（估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘（Cockcroft-Gault法））並長期接受血液透析之HBV感染成人受試者的安全性與療效【*參見不良反應（6.1）與臨床研究（13.4）*】。
在一個開放性的臨床試驗中，55位感染HIV-1且長期接受血液透析治療的末期腎病（以Cockcroft-Gault法估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘）成年受試者接受elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg的治療，以研究tenofovir alafenamide的藥動學特性及安全性。此複方中10 mg tenofovir alafenamide的暴露量相當於tenofovir alafenamide 25 mg單方【*參見臨床藥理學（11.3）*】。試驗中，受試者的安全性表現與預期的一致。
VEMLIDY不建議使用於未接受長期血液透析的末期腎病（以Cockcroft-Gault法估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘）病人，因為VEMLIDY對此族群病人的安全性尚未建立【*參見用法用量（2.3）、臨床藥理學（11.3）*】。

8.6 肝功能不全
對輕度、中度或重度肝功能不全（Child-Pugh A、B或C級）的病人，並不須調整VEMLIDY的劑量【*參見不良反應（6.1）、臨床藥理學（11.3）與臨床研究（13.5）*】。

9 過量
如果用藥過量，應監視病人是否出現毒性反應的跡象。VEMLIDY使用過量時的處置方式為一般的支持性措施，包括監測生命徵象與觀察病人的臨床狀態。血液透析可有效移除tenofovir，萃取係數約為54%。

10 性狀說明
VEMLIDY為含有tenofovir alafenamide成分的口服錠劑。Tenofovir alafenamide是一種B型肝炎病毒（HBV）核苷類似物反轉錄酶抑制劑，在體內會轉化成tenofovir，這是一種5'-單磷酸腺苷的開環磷酸核苷（核苷酸）類似物。
每顆錠劑含有25毫克tenofovir alafenamide（相當於28毫克tenofovir alafenamide fumarate）。本錠劑含有下列非活性成分：交聯羧甲基纖維素鈉、單水乳糖、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素。本錠劑覆有膜衣，膜衣中含有下列成分：黃色氧化鐵、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉、以及二氧化鈦。
Tenofovir alafenamide fumarate藥物成分的化學名為L-alanine, *N*-[（*S*）-[[（1*R*）-2-（6-amino-9*H*-purin-9-yl）-1-methylethoxy]methyl]phenoxyphosphinyl]-, 1-methylethyl ester,（2*E*）-2-butenedioate（2:1）。
其實驗式為$C_{21}H_{29}O_5N_6P$• ½（$C_4H_4O_4$），分子量為534.50。其結構式如下：



Tenofovir alafenamide fumarate為白色至灰白色或黃褐色的粉末，在20℃之下的水中溶解度為4.7毫克/毫升。

11 臨床藥理學

11.1 作用機制
Tenofovir alafenamide是一種可對抗B型肝炎病毒的抗病毒藥物【*參見微生物學（11.4）*】。

11.2 藥效學
心臟電氣生理學
在一項針對48位健康受試者所進行的完整QT/QTc研究中，tenofovir alafenamide在建議劑量下或在相當於建議劑量之5倍都不會影響QT/QTc節段，也不會延長PR節段。

11.3 藥物動力學
VEMLIDY的藥物動力學特性如表5所示。經多重劑量給藥後，Tenofovir alafenamide及其代謝物tenofovir的PK參數如表6所示。

表5 VEMLIDY的藥物動力學特性

	Tenofovir Alafenamide
吸收	
T_{max}（h）	0.48
高脂食物的影響（相對於空腹）：AUC_{last}比值[a]	1.65（1.51, 1.81）
分佈	
人類血漿蛋白結合率（%）	80%
蛋白質結合率數據來源	體外試驗
血液–血漿比值	1.0
代謝	
代謝[b]	CES1（肝細胞） 組織蛋白酶A（PBMCs） CYP3A（極少）
排除	
主要排除途徑	代謝（>80%口服劑量）
$t_{1/2}$（h）[c]	0.51
排入尿液的劑量比例（%）[d]	<1
排入糞便的劑量比例（%）[d]	31.7

CES1=羧酸酯酶1；PBMCs = 周邊血液單核細胞。
a. 此數值系表示AUC_{last}【進食/空腹】的幾何平均比率與（90%信賴區間）。高脂食物 = ~800大卡，50%脂肪。
b. 體內研究顯示，TAF會在細胞內水解成tenofovir（主要代謝物），然後經磷酸化作用形成活性代謝物tenofovir diphosphate。體外研究顯示，TAF會被肝細胞中的CES1及PBMCs與巨噬細胞中的組織蛋白酶A代謝成tenofovir。
c. $t_{1/2}$值係表示終端血漿半衰期中位數。
d. 質量平衡研究所採用的劑量：TAF 25毫克（投予單劑[^{14}C] TAF）。

表6 慢性B型肝炎成人病人口服多重劑量後，Tenofovir Alafenamide及其代謝物Tenofovir的PK參數

參數平均值（CV%）	Tenofovir Alafenamide[a]	Tenofovir[a]
C_{max}（微克/毫升）	0.27（63.3）	0.03（24.6）
AUC_{tau}（微克•小時/毫升）	0.27（47.8）	0.40（35.2）
C_{trough}（微克/毫升）	NA	0.01（39.6）

CV=變異係數；NA=不適用
a. 源自試驗108與試驗110的密集PK分析；N=8。

特殊族群
老年病人、種族及性別
在65歲（含）以上之受試者中所獲得的有限資料顯示，tenofovir alafenamide或tenofovir的藥物動力學並無任何具臨床關聯性的差異。Tenofovir alafenamide或tenofovir的藥物動力學皆未因種族或性別而出現任何具臨床關聯性的差異【*參見特殊族群之使用（8.4）*】。

腎功能不全的病人
在一個第一階段開放性臨床試驗中，評估tenofovir alafenamide與tenofovir在重度腎功能不全及腎功能正常之受試者中的全身暴露量（AUC_{inf}）（參見表7）。在一開放性試驗中，對HIV-1病毒已受抑制且長期接受血液透析治療的末期腎病受試者投與elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 150/150/200/10 mg，評估tenofovir alafenamide及tenofovir的AUC（參見表7）。在一項第2期開放性試驗中，曾針對感染HBV、患有ESRD並長期接受血液透析、且病毒已受抑制的子群受試者評估tenofovir alafenamide與tenofovir的AUC（表7）【*參見特殊族群之使用（8.5）*】。

表7　Tenofovir Alafenamide及其代謝物Tenofovir對腎功能不全及腎功能正常受試者的藥動學比較

估計肌酸酐廓清率[a] 平均（CV%）	≥90 毫升/分鐘 25 毫克 TAF（N=13）[b]	15–29 毫升/分鐘 25 毫克 TAF（N=14）[b]	<15 毫升/分鐘 25 毫克 TAF[c]（N=5）	<15 毫升/分鐘 10 毫克 TAF[d]（N=12）
Tenofovir alafenamide				
AUC（微克・小時/毫升）	0.27（49.2）[e]	0.51（47.3）[e]	0.30（26.7）[f]	0.23（53.2）[f]
C_{max}（微克/毫升）	0.20（62.1）	0.36（65.7）	0.23（48.4）	0.25（75.4）
Tenofovir				
AUC（微克・小時/毫升）	0.34（27.2）[e]	2.07（47.1）[e]	18.8（30.4）[g]	8.72（39.4）[g,h]
C_{max}（微克/毫升）	0.01（36.5）	0.03（32.4）	0.89（26.4）	0.44（40.9）
C_{24h}（微克/毫升）	0.004（25.6）	0.02（41.9）	0.89（26.4）	0.26（73.2）[h]

CV = 變異係數
[a] 以 Cockcroft-Gault 方法估計。
[b] 對腎功能正常的受試者與重度腎功能不全的受試者投予單劑TAF 25毫克後的藥動學評估。
[c] 於TAF 25毫克血液透析前一日的藥動學評估。這些來自試驗4035的受試者以Cockcroft-Gault 方法估計eGFR基礎值之中位數為7.2毫升/分鐘（範圍由4.8 至12.0）。
[d] TAF 25毫克的暴露量 = elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide中TAF 10毫克的暴露量。連續3日投與elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide 後，於血液透析前一日的藥動學評估。這些來自試驗1825的受試者以 Cockcroft-Gault 方法估計eGFR基礎值之中位數為10.2毫升/分鐘（範圍由6.8 至 19.2）。
[e] AUC_{inf}。
[f] AUC_{last}。
[g] AUC_{tau}。
[h] N=10。

肝功能不全的病人
在輕度或中度肝功能不全（Child-Pugh A和B級）的受試者中，tenofovir alafenamide與tenofovir的藥物動力學和肝功能正常的受試者大致相當。
在重度肝功能不全（Child-Pugh C級）的病人中，tenofovir alafenamide與tenofovir的總血漿濃度要比肝功能正常的受試者低。依血漿蛋白結合狀態修正之後，重度肝功能不全與肝功能正常之受試者中的未結合（游離）tenofovir alafenamide濃度大致相當***【參見特殊族群之使用（8.6）】***。

合併感染HIV及/或C型肝炎病毒
目前尚未充分評估過tenofovir alafenamide在合併感染HIV及/或C型肝炎病毒之病人中的藥物動力學表現。

藥物交互作用研究

【參見藥物交互作用（7）】
併用藥物對tenofovir alafenamide之暴露量的影響如表8所示。Tenofovir alafenamide對併用藥物之暴露量的影響如表9所示***【關於臨床建議方面的資訊，請參見藥物交互作用（7）】***。在此並未提供與HIV抗反轉錄病毒藥物間之可能藥物-藥物交互作用方面的資訊（參見emtricitabine/tenofovir alafenamide之仿單中關於與HIV抗反轉錄病毒藥物間之交互作用的說明）。

表8　藥物交互作用：在使用併用藥物的情況下，Tenofovir Alafenamide之藥物動力學參數的變化[a]

併用藥物	併用藥物的劑量（毫克）	Tenofovir Alafenamide（毫克）	N	TAF之藥物動力學參數的幾何平均比率（90% CI）[b]：無任何影響=1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Carbamazepine	300 每日兩次	25 每日一次[c]	26	0.43（0.36, 0.51）	0.45（0.40, 0.51）	NC
Cobicistat[d]	150 每日一次	8 每日一次	12	2.83（2.20, 3.65）	2.65（2.29, 3.07）	NC
Ledipasvir/Sofosbuvir	90/400 每日一次	25 每日一次[e]	42	1.03（0.94, 1.14）	1.32（1.25, 1.40）	NC
Sertraline	50單劑	10 每日一次[f]	19	1.00（0.86, 1.16）	0.96（0.89, 1.03）	NC
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	400/100/100+100 voxilaprevir[d] 每日一次	25 每日一次[e]	30	1.32（1.17, 1.48）	1.52（1.43, 1.61）	NC

NC=未計算
[a] 所有交互作用研究的進行對象皆為健康受試者。
[b] 所有的無影響範圍皆為70%-143%。
[c] 研究所使用的藥物為emtricitabine/tenofovir alafenamide。
[d] 一種具代表性的P醣蛋白抑制劑。
[e] 研究所使用的藥物為emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide。
[f] 研究所使用的藥物為elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide。
[g] 研究所使用的藥物再增加voxilaprevir 100毫克，使voxilaprevir暴露量達HCV感染病人的預期量。

表9　藥物交互作用：使用Tenofovir Alafenamide時，併用藥物之藥物動力學參數的變化[a]

併用藥物	併用藥物的劑量（毫克）	Tenofovir Alafenamide（毫克）	N	併用藥物之藥物動力學參數的幾何平均比率（90% CI）[b]：無任何影響=1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Ledipasvir	90 ledipasvir/400 sofosbuvir 每日一次	25 每日一次[d]	41	1.01（0.97, 1.05）	1.02（0.97, 1.06）	1.02（0.98, 1.07）
Sofosbuvir				0.96（0.89, 1.04）	1.05（1.01, 1.09）	NC
GS-331007[c]				1.08（1.05, 1.11）	1.08（1.06, 1.10）	1.10（1.07, 1.12）
Midazolam[e]	2.5 單劑，口服	25 每日一次	18	1.02（0.92, 1.13）	1.13（1.04, 1.23）	NC
	1 單劑，IV			0.99（0.89, 1.11）	1.08（1.04, 1.14）	NC
Norelgestromin	Norgestimate 0.180/0.215/0.250 每日一次/ethinyl estradiol 0.025 每日一次	25 每日一次[f]	29	1.17（1.07, 1.26）	1.12（1.07, 1.17）	1.16（1.08, 1.24）
Norgestrel				1.10（1.02, 1.18）	1.09（1.01, 1.18）	1.11（1.03, 1.20）
Ethinyl estradiol				1.22（1.15, 1.29）	1.11（1.07, 1.16）	1.02（0.93, 1.12）
Sertraline	50 單劑	10 每日一次[g]	19	1.14（0.94, 1.38）	0.93（0.77, 1.13）	NC
Sofosbuvir	400 每日一次	25 每日一次[h]	30	0.95（0.86, 1.05）	1.01（0.97, 1.06）	NC
GS-331007[c]				1.02（0.98, 1.06）	1.04（1.01, 1.06）	NC
Velpatasvir	100 每日一次			1.05（0.96, 1.16）	1.01（0.94, 1.07）	1.01（0.95, 1.09）
Voxilaprevir	100+100[i] 每日一次			0.96（0.84, 1.11）	0.94（0.84, 1.05）	1.02（0.92, 1.12）

NC=未計算
[a] 所有交互作用研究的進行對象皆為健康受試者。
[b] 所有的無影響範圍皆為70%-143%。
[c] Sofosbuvir的主要循環核苷代謝物。
[d] 研究所使用的藥物為emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide。
[e] 一種敏感的CYP3A4受質。
[f] 研究所使用的藥物為emtricitabine/tenofovir alafenamide。
[g] 研究所使用的藥物為elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide。
[h] 研究所使用的藥物為emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide。
[i] 研究所使用的藥物再增加voxilaprevir 100毫克，使voxilaprevir暴露量達HCV感染病人的預期量。

11.4 微生物學

作用機制
Tenofovir alafenamide為tenofovir的氨基磷酸酯前驅藥（2'-去氧腺苷單磷酸類似物）。Tenofovir alafenamide是一種親脂且可滲透細胞之化合物，會透過被動擴散作用及肝臟吸收運輸蛋白OATP1B1與OATP1B3的作用進入初級肝細胞。然後tenofovir alafenamide會被轉化成tenofovir，主要是透過初級肝細胞中之羧酸酯酶1（CES1）的水解作用。細胞內的tenofovir隨後會再經細胞激酶的磷酸化作用形成具藥理活性的代謝物tenofovir diphosphate。Tenofovir diphosphate會透過HBV反轉錄酶的作用嵌入病毒DNA，導致DNA鏈終止，從而抑制HBV的複製作用。
Tenofovir diphosphate是一種弱效的哺乳動物DNA聚合酶（包括粒線體DNA聚合酶γ）抑制劑，且在細胞培養試驗中並無任何證據顯示其具有粒線體毒性。

細胞培養試驗中的抗病毒活性
曾在使用HepG2細胞的暫時性轉染分析（transient transfection assay）中評估tenofovir alafenamide對由臨床分離且基因型A-H之HBV病毒株的抗病毒活性。Tenofovir alafenamide的EC_{50}（50%有效濃度）值為34.7至134.4 nM，整體平均EC_{50}值為86.6 nM。在HepG2細胞中的CC_{50}（50%細胞毒性濃度）值超過44,400 nM。在以tenofovir與HBV核苷反轉錄酶抑制劑entecavir、lamivudine及telbivudine所進行的細胞培養合併抗病毒活性研究中，並未發現任何拮抗作用。

臨床試驗中的抗藥性
曾針對下述情況的受試者進行治療前與治療中的HBV分離病毒株的成對基因型抗藥性分析：受試者在48週期間曾經歷病毒量突破（在達到HBV DNA低於69 IU/mL的效果之後，連續2次回診的HBV DNA檢測值高於或等於69 IU/mL [400 copies/mL]，或HBV DNA較最低點升高的幅度達1.0-log_{10}（含）以上），或受試者在第24週或之後提前終止治療時，HBV DNA檢測值高於或等於69 IU/mL。
在針對先前未曾接受治療與曾經接受治療並於試驗108與110中接受VEMLIDY治療之受試者所進行的整合分析中***【參見臨床研究（13.2）】***，曾在部份HBV分離病毒株中（5/20）觀察到於治療期間出現的HBV反轉錄酶功能區胺基酸取代反應，且都是發生於多形性位置；不過，並無任何特定取代反應的發生頻率足以顯示其與VEMLIDY抗藥性有關。
在試驗4018***【參見臨床研究（13.3）】***中接受VEMLIDY治療的病毒已受抑制的受試者中，在使用VEMLIDY治療的48週期間，並無任何受試者符合進行抗藥性分析的條件。
在腎功能不全（試驗4035，A部份，cohort 1和2）及/或患有失代償性肝硬化（試驗4035，B部份）並接受VEMLIDY治療的病毒已受抑制的受試者中***【參見臨床研究（13.4與13.5）】***，在使用VEMLIDY治療的24週期間，並無任何受試者符合進行抗藥性分析的條件。

交叉抗藥性
曾在使用HepG2細胞的暫時性轉染分析中評估tenofovir alafenamide對一系列帶有HBV核苷反轉錄酶抑制劑抗藥性相關取代反應之分離病毒株的抗病毒活性。在帶有與lamivudine抗藥性相關之rtM204V/I（±rtL180M±rtV173L）取代反應，以及帶有與entecavir抗藥性相關之rtL180M與rtM204V取代反應之外還帶有rtT184G、rtS202G或rtM250V取代反應的HBV分離病毒株中，對tenofovir alafenamide的敏感性會呈現小於2倍的降低現象（在分析內變異範圍之內）。在帶有與adefovir抗藥性相關之rtA181T、rtA181V或rtN236T單一取代反應的HBV分離病毒株中，EC_{50}值的變化也小於2倍；不過，在帶有rtA181V加rtN236T雙重取代反應的HBV分離病毒株中，對tenofovir alafenamide的敏感性則有降低的現象（3.7倍）。目前並不確知這些取代反應的臨床相關性。

12　非臨床毒理學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害
由於tenofovir alafenamide會快速轉化成tenofovir，且和投予TDF相比較，對大鼠和鼷鼠投予tenofovir alafenamide後所達到的tenofovir暴露量較低，因此僅曾針對TDF進行致癌性研究。曾以鼷鼠和大鼠進行TDF的長期口服致癌性研究，研究劑量所達到的暴露量約相當於人類在TDF之慢性B型肝炎治療劑量（300毫克）下所達到之暴露量的10倍（鼷鼠）和4倍（大鼠）。這些研究中的tenofovir暴露量約為人類在投予VEMLIDY治療後所達到之tenofovir暴露量的151倍（鼷鼠）和50倍（大鼠）。在母鼷鼠中，在tenofovir暴露量約為對人類投予VEMLIDY後所觀察到之暴露量的151倍的高劑量下，肝臟腺瘤有增加的現象。就大鼠而言，這項研究的致癌性相關結果為陰性。
在細菌回復突變試驗（Ames試驗）、鼷鼠淋巴瘤分析或大鼠微核分析中，tenofovir alafenamide皆未顯現基因毒性。
對公大鼠在交配前28天期間投予劑量相當於人類劑量之155倍（以體表面積為比較基礎）的tenofovir alafenamide，並對母大鼠於交配前14天至懷孕第7天期間投予tenofovir alafenamide之後發現，對生育力、交配能力或早期胚胎發育皆無任何影響。

12.2 動物毒理學及/或藥理學
對狗投予tenofovir alafenamide之後，曾觀察到後葡萄膜有細微至輕度的單核球浸潤現象，且投藥3個月及9個月後的嚴重程度大致相當；經過3個月的恢復期之後有復原的跡象。就眼睛毒性而言，NOAEL（無明顯不良反應劑量）在狗體內所達到的全身暴露量為人類在VEMLIDY之每日建議劑量下所達到之暴露量的5倍（tenofovir alafenamide）及14倍（tenofovir）。

13　臨床研究

13.1 臨床試驗說明
表10中所列的試驗曾針對VEMLIDY的療效與安全性進行評估。

表10 使用VEMLIDY治療患有慢性HBV感染症之成人的試驗

試驗	對象	試驗分組（N）	主要終點指標（週）
試驗108[a]	患有代償性肝病、HBeAg陰性的TN與TE成人	VEMLIDY（285） TDF（140）	48
試驗110[a]	患有代償性肝病、HBeAg陽性的TN與TE成人	VEMLIDY（581） TDF（292）	48
試驗4018[a]	患有代償性肝病、HBeAg陰性與HBeAg陽性、且病毒已受抑制[b]的成人	VEMLIDY（243） TDF（245）	48
試驗4035（A部份，cohort 1）[c]	中至重度腎功能不全[d]且病毒已受抑制[b]的成人	VEMLIDY（78）	24
試驗4035（A部份，cohort 2）[c]	患有ESRD[e]並長期接受血液透析且病毒已受抑制[b]的成人	VEMLIDY（15）	24
試驗4035（B部份）[c]	失代償性肝功能不全[f]且病毒已受抑制[b]的成人	VEMLIDY（31）	24

TE=曾經接受治療，TN=未曾接受治療
[a] 隨機、雙盲、活性藥物對照試驗。
[b] 篩檢時的HBV DNA <20 IU/mL。
[c] 開放性試驗。
[d] 估計肌酸酐廓清率介於15與59毫升/分鐘之間（Cockcroft-Gault法）。
[e] 末期腎病（估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘（Cockcroft-Gault法））。
[f] Child-Pugh B或C級。

13.2 針對患有慢性B型肝炎病毒感染症與代償性肝病之成人病人所進行的臨床試驗
VEMLIDY用於治療患有慢性B型肝炎病毒感染症合併代償性肝病之成人病人的療效與安全性乃是以2項隨機、雙盲、活性藥物對照試驗（試驗108 [N=425]與試驗110 [N=873]）的48週資料為依據。在這兩項試驗中，除了試驗藥物之外，受試者都不允許接受其他核苷類藥物、核苷酸類藥物或干擾素的治療。
Vemlidy的安全性資料也來自於研究108及研究110於96-120週持續雙盲試驗的病人，部分資料則來自於研究108及研究110於96-120週進入開放性試驗階段的病人（361人繼續使用Vemlidy：180人在96週時從TDF改為Vemlidy）。
在試驗108中，HBeAg陰性、患有代償性肝病（無任何發生腹水、肝性腦病變、靜脈曲張出血的跡象，INR< 1.5x ULN，總膽紅素<2.5x ULN，且白蛋白>3.0 mg/dL）、且未曾接受治療與曾經接受治療的受試者依2:1的比例隨機分組之後，分別使用VEMLIDY 25毫克（N=285）每日一次或TDF 300毫克（N=140）每日一次治療48週。平均年齡為46歲，有61%為男性，72%為亞洲人，25%為白人、2%為黑人、並有1%為其他種族。分別有24%、38%及31%的受試者帶有HBV基因型B、C和D。有21%曾經接受治療[先前曾使用口服抗病毒藥物治療，包括entecavir（N=41）、lamivudine（N=42）、TDF（N=21）或其他（N=18）]。治療前的平均血漿HBV DNA為5.8 log_{10} IU/mL，平均血清ALT為94 U/L，並有9%的受試者有肝硬化病史。
在試驗110中，HBeAg陽性、患有代償性肝病、且未曾接受治療與曾經接受治療的受試者依2:1的比例隨機分組之後，分別使用VEMLIDY 25毫克（N=581）每日一次或TDF 300毫克（N=292）每日一次治療48週。平均年齡為38歲，有64%為男性，82%為亞洲人，17%為白人，並有1%為黑人或其他種族。分別有17%、52%及23%的受試者帶有HBV基因型B、C和D。有26%曾經接受治療【先前曾使用口服抗病毒藥物治療，包括adefovir（N=42）、entecavir（N=117）、lamivudine（N=84）、telbivudine（N=25）、TDF（N=70）或其他（N=17）】。治療前的平均血漿HBV DNA為7.6 log_{10} IU/mL，平均血清ALT為120 U/L，並有7%的受試者有肝硬化病史。
在這兩項試驗中，隨機分組時皆依據先前的治療史（未曾使用或曾經使用核苷類藥物）及基礎期HBV DNA（在試驗108中為<7、≥7至<8、及≥8 log_{10} IU/mL；在試驗110中為<8及≥8 log_{10} IU/mL）進行分層。這兩項試驗的療效終點指標皆為第48週時之血漿HBV DNA含量低於29 IU/mL的受試者比例。其他的療效終點指標包括達到ALT正常化、HBsAg消失與血清轉化、以及HBeAg消失與血清轉化（試驗110）之效果的受試者比例。
試驗108與110的48週治療結果如表11和表12所示。

表11 試驗108及110：慢性HBV感染併代償性肝病受試者之第48週的HBV DNA療效參數[a]

	試驗108（HBeAg陰性）		試驗110（HBeAg陽性）	
	VEMLIDY（N=285）	TDF（N=140）	VEMLIDY（N=581）	TDF（N=292）
HBV DNA <29 IU/mL	94%	93%	64%	67%
治療差異[b]	1.8%（95% CI = -3.6%至7.2%）		-3.6%（95% CI = -9.8%至2.6%）	
HBV DNA ≥ 29 IU/mL	2%	3%	31%	30%
基礎期HBV DNA				
<7 log_{10} IU/mL	96%（221/230）	92%（107/116）	N/A	N/A
≥7 log_{10} IU/mL	85%（47/55）	96%（23/24）		
基礎期HBV DNA				
<8 log_{10} IU/mL	N/A	N/A	82%（254/309）	82%（123/150）
≥8 log_{10} IU/mL			43%（117/272）	51%（72/142）
未曾使用核苷類藥物[c]	94%（212/225）	93%（102/110）	68%（302/444）	70%（156/223）
曾經使用核苷類藥物	93%（56/60）	93%（28/30）	50%（69/137）	57%（39/69）
無第48週的病毒學資料[d]	4%	4%	5%	3%

[a] 無資料（=治療失敗）分析
[b] 依治療前的血漿HBV DNA等級及口服抗病毒藥物治療狀態的分層進行調整。
[c] 未曾接受治療的受試者係使用任何核苷或核苷酸類似物（包括TDF或VEMLIDY）進行<12週的口服抗病毒藥物治療。
[d] 包括因缺乏療效、發生不良事件或死亡而停藥，因發生AE、死亡或缺乏或喪失療效以外之原因（如取消同意、無法追蹤等）而停藥，或無第48週期間之資料但仍繼續使用研究藥物的受試者。

在試驗108中，第48週時，VEMLIDY組中的肝硬化受試者達到HBV DNA<29 IU/mL之效果的比例為92%（22/24），TDF組則為93%（13/14）。在試驗110中，VEMLIDY組與TDF組的對應受試者比例分別為63%（26/41）與67%（16/24）。

表12 第48週的其他療效參數[a]

	試驗108（HbeAg陰性）		試驗110（HBeAg陽性）	
	VEMLIDY（N=285）	TDF（N=140）	VEMLIDY（N=581）	TDF（N=292）
ALT				
ALT正常化（中央實驗室）[b]	83%	75%	72%	67%
ALT正常化（AASLD）[c]	50%	32%	45%	36%
血清學				
HBeAg消失/血清轉化[d]	N/A	N/A	14%/10%	12%/8%
HBsAg消失/血清轉化	0/0	0/0	1%/1%	<1%/0

N/A=不適用
[a] 無資料（=治療失敗）分析
[b] ALT正常化分析的對象僅包括治療前的ALT高於中央實驗室範圍之正常值上限（ULN）（18至<69歲男性>43 U/L，≥69歲男性>35 U/L；18至<69歲女性>34 U/L，≥69歲女性>32 U/L）的受試者。
[c] ALT正常化分析的對象僅包括治療前的ALT高於2016美國肝病研究協會（AASLD）標準之ULN（男性>30 U/L，女性>19 U/L）的受試者。
[d] 血清學分析的對象僅包括治療前呈抗原（HBeAg）陽性及抗體（HBeAb）陰性或無資料的受試者。

研究108及研究110於48週後的試驗資料
持續接受tenofovir alafenamide治療的病人，在96週時，病毒抑制及生化、血清學反應等治療效果仍繼續維持（見表13）。

表13 第96週的HBV DNA及其他療效參數[a]

	研究108（HBeAg陰性）		研究110（HBeAg陽性）	
	VEMLIDY（N=285）	TDF（N=140）	VEMLIDY（N=581）	TDF（N=292）
HBV DNA < 29 IU/mL	90%	91%	73%	75%
基礎期HBV DNA				
<7 log_{10} IU/mL	90%（207/230）	91%（105/116）	N/A	N/A
≥7 log_{10} IU/mL	91%（50/55）	92%（22/24）		
基礎期HBV DNA				
< 8 log_{10} IU/mL	N/A	N/A	84%（260/309）	81%（121/150）
≥ 8 log_{10} IU/mL			60%（163/272）	68%（97/142）
未曾使用核苷類藥物[b]	90%（203/225）	92%（101/110）	75%（331/444）	75%（168/223）
曾經使用核苷類藥物	90%（54/60）	87%（26/30）	67%（92/137）	72%（50/69）
ALT				
ALT正常化(中央實驗室)[c]	81%	71%	75%	68%
ALT正常化(AASLD)[d]	50%	40%	52%	42%
血清學				
HBeAg消失/血清轉化[d]	N/A	N/A	22%/18%	18%/12%
HBsAg消失/血清轉化	<1%/<1%	0/0	1%/1%	1%/0

N/A=不適用
TDF = tenofovir disoproxil fumarate
[a] 無資料（=治療失敗）分析
[b] 未曾接受治療的受試者係使用任何核苷或核苷酸類似物（包括tenofovir disoproxil fumarate或tenofovir alafenamide）進行<12週的口服抗病毒藥物治療。
[c] ALT正常化分析的對象僅包括治療前的ALT高於中央實驗室範圍之正常值上限（ULN）的受試者。ALT中央實驗室ULN 為：18至<69歲男性≤43 U/L，≥69歲男性≤35 U/L；18至<69歲女性≤34 U/L，≥69歲女性≤32 U/L）。
[d] ALT正常化分析的對象僅包括治療前的ALT高於美國肝病研究協會（AASLD）標準之ULN（男性>30 U/L，女性>19 U/L）的受試者。
[e] 血清學分析的對象僅包括治療前呈抗原（HBeAg）陽性及抗體（HBeAb）陰性或無資料的受試者。

13.3 針對患有慢性B型肝炎病毒感染症且病毒已受抑制之成人病人改用VEMLIDY治療的臨床試驗
對患有慢性B型肝炎病毒感染症且病毒已受抑制之成人從TDF改為VEMLIDY的療效與安全性乃是以一項隨機、雙盲、活性藥物對照試驗（試驗4018 [N=488]）的48週資料為依據。受試者必須已使用TDF 300毫克每日一次治療至少12個月，篩檢前至少12週期間的HBV DNA低於當地實驗室評估的定量下限，且篩檢時的HBV DNA <20 IU/mL。受試者依HbeAg狀態（HBeAg陽性或HBeAg陰性）與年齡（≥50或<50歲）進行分層，並依1:1的比例隨機分組之後，一組改用VEMLIDY 25毫克每日一次治療（N=243），另一組繼續使用TDF 300毫克每日一次治療（N=245）。平均年齡為51歲（有22% ≥60歲），有71%為男性，82%為亞洲人，14%為白人，並有68%為HBeAg陰性。在基礎期時，VEMLIDY組與TDF組先前使用TDF治療的中位時間分別為220週與224週。基礎期的平均血清ALT為27 U/L，並有16%的病人有肝硬化病史。
主要的療效終點指標為第48週時之血漿HBV DNA含量≥20 IU/mL的受試者比例。試驗4018的其他療效終點指標包括達到HBV DNA< 20 IU/mL、ALT正常與正常化、HBsAg消失與血清轉化、以及HBeAg消失與血清轉化之效果的受試者比例。
試驗4018的48週治療結果如表14和表15所示。

表14 試驗4018：患有慢性HBV感染症且病毒已受抑制之受試者的第48週[a] HBV DNA病毒學結果

	VEMLIDY（N=243）	TDF（N=245）
HBV DNA ≥20 IU/mL[b]	<1%	<1%
治療差異[c]	0.0%（95% CI = -1.9%至2.0%）	
HBV DNA < 20 IU/mL	96%	96%
治療差異[c]	0.0%（95% CI = -3.7%至3.7%）	
無第48週的病毒學資料	3%	3%
因發生AE或死亡而停用研究藥物，且最後測得的HBV DNA <20 IU/mL	1%	0
因其他原因[d]而停用研究藥物，且最後測得的HBV DNA <20 IU/mL	2%	3%

[a] 第48週時間範圍係指第295天與第378天（含）之間。
[b] 並無任何受試者因缺乏療效而停止治療。
[c] 依治療前的年齡分組（<50，≥50歲）與治療前的HBeAg狀態分層進行調整。
[d] 包括因發生AE、死亡或缺乏療效以外之原因（如取消同意、無法追蹤等）而停藥的受試者。

表15 第48週的其他療效參數[a]（試驗4018）

	VEMLIDY（N=243）	TDF（N=245）
ALT		
ALT正常（中央實驗室）	89%	85%
ALT正常（AASLD）	79%	75%
ALT正常化（中央實驗室）[b,c]	50%	37%
ALT正常化（AASLD）[d,e]	50%	26%
血清學		
HBeAg消失/血清轉化[f]	8%/3%	6%/0
HBsAg消失/血清轉化	0/0	2%/0

[a] 無資料（=治療失敗）分析
[b] ALT正常化分析的對象僅包括治療前的ALT高於中央實驗室範圍之正常值上限（ULN）（18至<69歲男性>43 U/L，≥69歲男性>35 U/L；18至<69歲女性>34 U/L，≥69歲女性>32 U/L）的受試者。
[c] 第48週的受試者比例：VEMLIDY，16/32；TDF，7/19.
[d] ALT正常化分析的對象僅包括治療前的ALT高於2018美國肝病研究學會（AASLD）標準（男性35 U/L，女性25 U/L）之ULN的受試者。
[e] 第48週的受試者比例：VEMLIDY，26/52；TDF，14/53。
[f] 血清學分析的對象僅包括治療前呈抗原（HBeAg）陽性及抗體（HBeAb）陰性或無資料的受試者。

13.4 針對患有慢性B型肝炎病毒感染症與腎功能不全之成人病人所進行的臨床試驗
一項針對感染慢性B型肝炎、中至重度腎功能不全（估計肌酸酐廓清率介於15與59毫升/分鐘之間（Cockcroft-Gault法））（A部分 cohort 1，N=78）或患有ESRD（估計肌酸酐廓清率低於15毫升/分鐘（Cockcroft-Gault法））並接受血液透析（A部分cohort 2，N=15）、且病毒已受抑制之成人所進行的開放性臨床試驗（試驗4035，A部份）曾評估依TDF及/或其他抗病毒藥物改為VEMLIDY的安全性與療效。在基礎期時，有98%之A部份受試者的基礎期HBV DNA <20 IU/mL。中位年齡為65歲，有74%為男性，77%為亞洲人，16%為白人，並有83%為HBeAg陰性。先前之治療所使用的口服抗病毒藥物包括TDF（cohort 1，N=57；cohort 2，N=1）、lamivudine（N=46）、adefovir dipivoxil（N=46）及entecavir（N=43）。在基礎期時，依據中央實驗室標準與2018 AASLD標準，分別有97%和95%之受試者的ALT ≤ ULN；估計肌酸酐廓清率（Cockcroft-Gault法）的中位數為43毫升/分鐘（cohort 1，45毫升/分鐘；cohort 2，7毫升/分鐘）；並有34%的受試者有肝硬化病史。
整體而言，第24週時有98%的受試者達到HBV DNA <20 IU/mL的效果（cohort 1，97%；cohort 2，100%）。有2位cohort 1的受試者提早停止治療（因受試者的決定）；這些受試者最後測得的HBV DNA皆為<20 IU/mL。第24週的ALT值相較於基礎值的整體平均變化（SD）為+1（11.3）U/L（cohort 1，+1 [11.9] U/L；cohort 2，+3 [7.9] U/L）。在第24週時，並無任何病人達到HBeAg或HBsAg消失的效果。第24週的HBsAg含量相較於基礎值的平均變化（SD）為-0.05（0.122）log_{10} IU/mL（cohort 1，-0.05 [0.124] log_{10} IU/mL；cohort 2，-0.07 [0.115] log_{10} IU/mL）。

13.5 針對患有慢性B型肝炎病毒感染症與失代償性肝功能不全之成人病人所進行的臨床試驗
一項針對31位感染慢性B型肝炎、中至重度肝功能不全（篩檢時為Child-Pugh B或C級，或曾有Child Pugh Turcotte（CPT）評分≥7之紀錄且篩檢時的CPT評分≤12）、且病毒已受抑制之成人所進行的開放性臨床試驗（試驗4035，B部份）曾評估從TDF及/或其他抗病毒藥物改為VEMLIDY的安全性與療效。在基礎期時，有100%之受試者的基礎期HBV DNA <20 IU/mL。中位年齡為57歲（有19% ≥65歲），有68%為男性，81%為亞洲人，13%為白人，並有90%為HBeAg陰性。先前之治療所使用的口服抗病毒藥物包括TDF（N=21）、lamivudine（N=14）、entecavir（N=14）及adefovir dipivoxil（N=10）。在基礎期時，依據中央實驗室標準與2018 AASLD標準，分別有87%和68%之受試者的ALT ≤ ULN；估計肌酸酐廓清率（Cockcroft-Gault法）的中位數為98毫升/分鐘；有97%的受試者有肝硬化病史，CPT評分的中位數（範圍）為6（5–10），末期肝病模型（MELD）評分的中位數（範圍）為10（6–17）。
在第24週時，全部31位受試者都達到HBV DNA <20 IU/mL的效果。第24週的ALT值相較於基礎值的整體平均變化（SD）為-1（15.9）U/L。第24週的CPT評分與MELD評分相較於基礎值之變化的中位數分別為0與-0.7。
在第24週時，並無任何受試者達到HBeAg或HBsAg消失的效果。第24週的HBsAg含量相較於基礎值的平均變化（SD）為-0.05（0.134）log_{10} IU/mL。

14　包裝規格/貯存與操作
含有25毫克tenofovir alafenamide的VEMLIDY錠劑為黃色的圓形膜衣錠，一面刻有「GSI」字樣，另一面刻有「25」字樣。每瓶裝有30顆錠劑（NDC 61958-2301-1）、1包矽膠乾燥劑、聚酯棉團，並以可防兒童開啓的瓶蓋密封。
請存放於30℃（86℉）以下的環境。
・請保持容器密封。
・僅可使用原裝容器進行調劑。

藥　商：香港商吉立亞醫藥有限公司台灣分公司
地　址：台北市信義區松仁路32號10樓之1、36號10樓之1
製造廠：Patheon Inc.
廠　址：2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario L5N 7K9, Canada
包裝廠：Gilead Science Ireland UC
廠　址：IDA Business and Technology Park, Carrigtohill, Co. Cork, Ireland

TWN-NOV20-US-FEB20-（EU-NOV17）

GILEAD