

或 DNA 病毒（包括人類第1型愛滋病毒 [HIV-1]）則不具活性。目前尚未在臨床試驗中評估 telbivudine 缺乏抗 HIV 活性的影響。

交叉抗藥性

在細胞分析中，帶有 rtM204I 突變或 rL180M/rtM204V 雙重突變的 lamivudine 抗藥性 HBV 株對 telbivudine 的感受性降低 ≤ 1,000 倍。已顯示 telbivudine 可增加2倍對抗含有 rtN236T 突變之 HBV 的活性。B 型肝炎病毒帶有 rtA181T 突變（這是感染慢性 B 型肝炎 (CHB) 患者中最常見之 adefovir 抗藥性突變）在細胞培養中對 telbivudine 的感受性減少 3.5 倍。

藥物動力學

以健康受試者及慢性 B 型肝炎患者所做的單次或多次投予 telbivudine 的藥物動力學，顯示 Sebivo 於這兩個族群的藥物動力學均相似。

吸收及生體可用率

對健康受試者（n=12）每日一次口服投予 600 毫克 telbivudine，投藥後到達穩定狀態最高血漿濃度時間約在 1-4 小時間，（中間值為 2 小時），最高血漿濃度（Cmax）為 3.69 ± 1.25 微克 / 毫升（平均值 ± 標準差），血漿濃度-時間曲線下面積（AUC）為 26.1 ± 7.2 微克·小時 / 毫升（平均值 ± 標準差），而且最低血漿濃度（C _{trough}）約為 0.2-0.3 微克 / 毫升。在每天一次投與，約在 5-7 天後達到穩定狀態血中濃度，具 1.5 倍的蓄積作用，有效半衰期約 15 小時。

食物對口服吸收的影響

當單劑量 600 毫克合併食物投與時，Telbivudine 的吸收與暴露量並不受食物影響。

分佈

於體外試驗，telbivudine 和人類血漿蛋白結合率很低（3.3%）。口服給藥後，擬似分佈體積大於全身的水分容量，推測 telbivudine 會廣泛分佈於組織中。Telbivudine 平均地分佈於血漿及血球中。

代謝

於人體投予以 ¹⁴C 標示的 telbivudine，未檢出 telbivudine 的代謝物。Telbivudine 不是細胞色素 P450（CYP450）酵素系統的受質抑制劑或誘導劑（見“交互作用”）。

排除

到達最高濃度時，telbivudine 於血漿的排除以雙冪（bi-exponential）的方式減少，最終排除半衰期（t_{1/2}）為 40-49 小時。Telbivudine 主要以原藥的型態自尿中排出，腎清除率接近正常的腎絲球體過濾速率，顯示 telbivudine 的主要排除機轉為被動擴散。單劑口服投予 600 毫克的 telbivudine，7 天的尿液中含有藥量約為給予劑量的 42%。由於腎臟為主要的排除路徑，中度至重度腎功能不全及洗腎的患者須調整劑量（見“用法用量”）。

特殊族群

性別

Telbivudine 於不同性別的藥物動力學無明顯的差異。

種族

Telbivudine 於不同種族的藥物動力學無明顯的差異。

兒童與老人（65 歲以上）

尚無針對兒童與老人所執行的藥物動力學資料。

腎功能不全

於不同程度腎功能障礙（依肌酸酐清除率來評估）的患者（未患有慢性 B 型肝炎）投予單劑的 telbivudine，研究其藥物動力學，結果見表 7。肌酸酐清除率< 50 毫升 / 分鐘者，須調整 telbivudine 的劑量（見“用法用量”）。

表 7 不同程度腎功能的受試者之藥物動力學數據（平均值 ± 標準偏差）

	腎功能（肌酸酐清除率，毫升 / 分鐘）				
	正常 (>80) (n=8)	輕度 (50-80) (n=6)	中度 (30-49) (n=8)	重度 (<30) (n=6)	ESRD/ 洗腎 (n=6)
600 毫克	600 毫克	600 毫克	400 毫克	200 毫克	200 毫克
Cmax (微公克 / 毫升)	3.4±0.9	3.2±0.9	2.8±1.3	1.6±0.8	2.1±0.9
AUC _{0-∞} (微公克·小時 / 毫升)	28.5±9.6	32.5±10.1	36.0±13.2	32.5±13.2	67.4±36.9
CL _{RENAL} (公升 / 小時)	7.6±2.9	5.0±1.2	2.6±1.2	0.7±0.4	

腎功能不全的洗腎病人

洗腎達 4 小時，全身 telbivudine 的暴露量會降低約 23%，接下來的給藥應依肌酸酐清除率調整。在定期洗腎期間，無須追加劑量（見“用法用量”）。Telbivudine 應於洗腎後給藥。

肝功能不全

對不同程度肝功能不全患者（無慢性 B 型肝炎）投予 telbivudine 600 毫克，研究其藥物動力學。與肝功能未受損的受試者比較，肝功能不全受試者的 telbivudine 藥物動力學並未改變。依據試驗結果，肝功能不全患者無須調整劑量（見“用法用量”）。

臨床試驗

Telbivudine 的安全性及有效性已於納入 1,699 名慢性 B 型肝炎患者參與為期 104 週的兩個活性對照設計（active-controlled）臨床試驗（NV 02B 007 GLOBE 和 NV-02B-015）中評估。

007 GLOBE 試驗

007「GLOBE」試驗為一項隨機雙盲設計的跨國第三期臨床試驗，於 1,367 名未接受核苷類藥物治療 HBeAg 呈陽性及陰性、患有代償性肝臟疾病的慢性 B 型肝炎患者，比較每日服用 600 毫克 telbivudine 一次和每日服用 100 毫克 lamivudine 一次，治療最長 104 週的結果。

HBeAg 陽性病患：病患平均年齡為 32 歲，74% 為男性，82% 為亞洲人，12% 為西方人種（Caucasian），並有 6% 先前曾經接受過 α-interferon 治療。HBeAg 陰性病患：病患平均年齡為 43 歲，79% 為男性，65% 為亞洲人，23% 為西方人種（Caucasian），並有 11% 先前曾接受過 α-interferon 治療。

第 52 週時的臨床結果

分別評估 B 型肝炎 e 抗原呈陽性和陰性患者的臨床及病毒學療效指標。主要療效指標為綜合性的血清學終點必須達到 B 型肝炎病毒 DNA 降低至小於 5 log₁₀ copies/ 毫升，同時血清 B 型肝炎 e 抗原消失或 ALT 回復正常。次要療效指標包括組織學反應、ALT 回復正常及各種抗病毒效力的檢測。

儘管基期特徵不盡相同，大多數服用 Telbivudine 的患者表現出組織學、病毒學、生化學和血清學上的治療反應。在 HBeAg 陽性的患者中，基期 ALT 濃度 > 2 倍正常上限值 (ULN) 以及基期 HBV DNA < 9 log₁₀ copies/ml 與較高的 e 抗原 (eAg) 血清陰轉率具有相關性。

HBeAg 陽性患者的療效反應為 telbivudine 組優於 lamivudine 組 (75.3% vs 67.0%，p=0.0047)。在 HBeAg 陰性的患者，telbivudine 組不輸於 lamivudine 組 (75.2% vs 77.2%，p=0.6187)。

第 24 週時，203 位 HBeAg 陽性及 178 位 HBeAg 陰性的受試者 B 型肝炎病毒 DNA 濃度達到無法偵測。在這些 HBeAg 陽性受試者中，第 52 週時有 95%B 型肝炎病毒 DNA 達到無法偵測，39% 達到 HBeAg 血清陰轉，90% 達到 ALT 正常化，和在第 48 週時有 0.5% 出現抗藥性。同樣地，在 HBeAg 陰性受試者中，第 52 週時有 96%B 型肝炎病毒 DNA 達到無法偵測，79% 達到 ALT 正常化，且第 48 週時無人出現抗藥性。

於表 8 中列出選定之病毒學、生化學和血清學結果測量值，表 9 中列出組織學反應。

表 8 第 52 週和第 104 週時病毒學、生化學及血清學評估終點（007 GLOBE 試驗）

反應參數	HBeAg 陽性 (n = 921)				HBeAg 陰性 (n = 446)			
	Telbivudine 600 mg (n=458)	Lamivudine 100 mg (n=463)	Telbivudine 600 mg (n=222)	Lamivudine 100 mg (n=224)	Telbivudine 600 mg (n=222)	Lamivudine 100 mg (n=224)	Telbivudine 600 mg (n=222)	Lamivudine 100 mg (n=224)
	第 52 週	第 104 週						
從基期以來的 HBV DNA 降低平均值 (log ₁₀ copies/ml) ± SEM ¹	-6.45 (0.11)	-5.74 (0.15)	-5.54 (0.11)	-4.42 (0.15)	-5.23 (0.13)	-5.00 (0.15)	-4.40 (0.13)	-4.17 (0.16)
根據 PCR，HBV DNA 陰性之病患 %	60%	56%	40%	39%	88%	82%	71%	57%
ALT 正常化 ²	77%	70%	75%	62%	74%	78%	79%	70%
HBeAg 血清陰轉 ³	23%	30%	22%	25%	na	na	na	na
HBeAg 消失 ³	26%	35%	23%	29%	na	na	na	na

¹ Roche COBAS AmpliCor® 分析法 (LLOQ ≤ 300 copies/mL)。

² 僅針對基期時 ALT > ULN 的受試者進行 ALT 正常化評估。

³ 僅針對基期時可偵測到 HBeAg 的受試者進行 HBeAg 血清陰轉和消失的評估。

表 9 第 52 週組織學改善情況及 Ishak 纖維化分數（Ishak Fibrosis Score）變化（007 GLOBE 試驗）

	B 型肝炎 e 抗原陽性 (n=921)		B 型肝炎 e 抗原陰性 (n=446)	
	Telbivudine 600 毫克 (n=384) ¹	Lamivudine 100 毫克 (n=386) ¹	Telbivudine 600 毫克 (n=199) ¹	Lamivudine 100 毫克 (n=207) ¹
組織學反應²				
改善	71%	61%	71%	70%
未改善	17%	24%	21%	24%
Ishak 纖維化分數³				
改善	42%	47%	49%	45%
未改變	39%	32%	34%	43%
惡化	8%	7%	9%	5%
第 52 週未做組織切片	12%	15%	9%	7%
¹ 患者服用 ≥ 1 個劑量的試驗用藥，肝組織切片基礎值可評估，且基礎值 Knodell 組織學活性指數（Histological Activity Index；HAI）分數 >3。				
² 組織學反應定義為與基礎值比較，Knodell Necroinflammatory Score 減少 ≥ 2 分，且 Knodell Fibrosis Score 無惡化者。				
³ 於 Ishak 纖維化分數中，從基礎值至第 52 週，Ishak Fibrosis Score 降低 ≥ 1 分者，表示有改善。				
⁴ p = 0.0024				

第 104 週時的臨床結果

整體而言，接受 telbivudine 治療的患者第 104 週時的臨床結果與第 52 週時一致，證實患者在持續接受 telbivudine 治療下療效反應的持久性。

在 HBeAg 陽性患者中，治療反應 (63% vs 48%；p < 0.0001) 和重要次要指標 (HBV DNA 降低 log₁₀ 平均值：-5.74 vs -4.42；p < 0.0001，PCR 陰性：56% vs 39%；p < 0.0001 和 ALT 正常化為 70% vs 62%) 證實 在第 104 週時 telbivudine 組和 lamivudine 組有更大的差異。亦在 telbivudine 組中觀察到 HBeAg 消失 (35% vs 29%) 和血清陰轉 (30% vs 25%) 率有較高的趨勢。並且，在基期 ALT 濃度大於或等於 2 倍正常上限值 (320) 的患者次組 (subgroup) 中，第 104 週時 telbivudine 組患者相較於 lamivudine 組患者有顯著較高的比例達到 HBeAg 血清陰轉（分別為 36% vs 28%）。

在 HBeAg 陰性患者中，治療反應 (78% vs 66%) 和重要次要指標 (B 型肝炎病毒 HBV DNA 降低 log₁₀ 平均值：-5.00 vs -4.17；PCR 陰性：82% vs 57%；p < 0.0001) 的差異，到 104 週時都是 telbivudine 組較高。第 104 週時，ALT 正常化 (78% vs 70%) 亦持續較高。

第 24 週時的預測能力

第 24 週時，接受 telbivudine 治療的 203 位 HBeAg 陽性 (44%) 受試者和 177 位 HBeAg 陰性 (80%) 受試者達到無法偵測之 B 型肝炎病毒 DNA 濃度。

對於 HBeAg 陽性和陰性患者，第 24 週 B 型肝炎病毒 DNA 結果為長期良好結果之預測因子。在第 24 週時達到 PCR 陰性的 telbivudine 治療病患，在第 104 週時有最高的 PCR 陰性和 HBeAg 血清陰轉率（在 HBeAg 陽性患者中），以及最低的整體病毒突破率。根據第 24 週時的 B 型肝炎病毒 DNA 濃度，HBeAg 陽性或 HBeAg 陰性患者在第 104 週時的結果呈現於表 10。

表 10 依 telbivudine 病患在第 24 週時的血清 HBV DNA 濃度列出之第 104 週時的重要療效終點 (NV-02B-007 GLOBE)

第 24 週時的 HBV DNA	根據第 24 週結果，第 104 週時重要療效終點的結果				
	治療反應 n/N (%)	PCR 陰性 HBV DNA n/N (%)	HBeAg 血清陰轉 n/N (%)	ALT 正常化 n/N (%)	病毒突破* n/N (%)
HBeAg 陽性					
< 300 copies/ml	172/203 (85)	166/203 (82)	84/183 (46)	160/194 (82)	22/203 (11)
300 copies/ml 至 < 3 log ₁₀ copies/ml	36/57 (63)	35/57 (61)	21/54 (39)	40/54 (74)	18/57 (32)
≥ 3 log ₁₀ copies/ml	82/190 (43)	54/190 (28)	23/188 (12)	106/184 (58)	90/190 (47)
HBeAg 陰性					
< 300 copies/ml	146/177 (82)	156/177 (88)	N/A	131/159 (82)	11/177 (6)
300 copies/ml 至 < 3 log ₁₀ copies/ml	13/18 (72)	14/18 (78)	N/A	13/17 (76)	4/18 (22)
≥ 3 log ₁₀ copies/ml	13/26 (50)	12/26 (46)	N/A	14/26 (54)	12/26 (46)

N/A = 不適用

* 病毒突破：定義為「高於最低點」個對數值，於第 104 週時評估

試驗 NV-02B-015

NV-02B-015 為一項隨機雙盲設計的第三期臨床試驗，於 332 位未曾接受過核苷類藥物治療 HBeAg 陽性與陰性、患有代償性肝臟疾病的慢性 B 型肝炎華人患者，比較 telbivudine 600 毫克每日服用一次與 lamivudine 100 毫克每日服用一次，治療最長 104 週的結果。

第 104 週時，不論是在 HBeAg 陽性受試者的 PCR 陰性 (58% vs 34%；p < 0.0001)、ALT 正常化 (73% vs 59%)、HBeAg 消失 (40% vs 28%) 與 HBeAg 血清轉換 (29% vs 20%) 等方面，telbivudine 的結果均高於 lamivudine。

由於本試驗中的 HBeAg 陰性受試者人數較少 (n = 42)，無法確切評估此次族群的療效。

試驗 CLDT600A2303 — 截至第 208 週的臨床結果

試驗 CLDT600A2303 為開放性設計的 104 週延伸試驗，針對先前在試驗 007「GLOBE」與試驗 NV-02B-015 中接受治療的患者，繼續 telbivudine 治療達 208 週。該試驗對一個包含 502 位患者的次族群 (293 位 HBeAg 陽性患者及 209 位 HBeAg 陰性患者，不含加入試驗 CLDT600A2303 時發生病毒突破且證實為基因型抗藥性的患者）進行分析。第 156 週及第 208 週時，大多數患者均維持 HBV DNA 濃度無法測得 (< 300 copies/ 毫升) 以及 ALT 正常化。第 24 週時無法測得 HBV DNA 的患者在第 156 週及第 208 週時具有較佳的結果（表 11）。

表 11 截至第 208 週的病毒學、生化學及血清學試驗終點 (CLDT600A2303)

	第 52 週	第 104 週	第 156 週	第 208 週
<i>HBeAg 陽性患者 (N = 293*)</i>				
維持 HBV DNA 無法測得 (< 300 copies/ 毫升)	70.3%	77.3%	75.0%	76.2%
第 24 週時無法測得 HBV DNA (n = 162) 且維持 HBV DNA 無法測得 (< 300 copies/ 毫升)	99.4%	94.9%	86.7%	87.9%
累積 HBeAg 血清陰轉率	27.6%	41.6%	48.5%	53.2%
第 24 週時無法測得 HBV DNA (n = 162) 之患者中的累積 HBeAg 血清陰轉率	40.1%	52.5%	59.3%	65.4%
維持 ALT 正常化	81.4%	87.5%	82.9%	86.4%
<i>HBeAg 陰性患者 (N = 209*)</i>				
維持 HBV DNA 無法測得 (< 300 copies/ 毫升)	95.2%	96.5%	84.7%	86.0%
第 24 週時無法測得 HBV DNA (n = 179) 且維持 HBV DNA 無法測得 (< 300 copies/ 毫升)	97.8%	96.5%	86.7%	87.5%
維持 ALT 正常化	80.3%	89.0%	83.5%	89.6%

肝臟組織學反應－試驗 CLDT600ACN04E1

此試驗針對 57 位患有代償性肝臟疾病的慢性 B 型肝炎患者，並於基礎值 and telbivudine 治療 5 年後經肝臟組織切片配對的患者評估肝臟組織學。治療後，98.2% 的患者無肝臟壞死性炎症 (Knodell 壞死性炎症分數 =< 3 分)，84.2% 的患者無肝臟纖維化 (Ishak 纖維化分數 ≤ 1 分)。

停止治療後反應持續性－ CLDT600A2303

試驗 CLDT600A2303 針對來自試驗 007「GLOBE」及 NV-02B-015 的 59 位 HBeAg 陽性患者進行停止治療後追蹤。經過中位數 120 週之停止治療後追蹤期後，證實大多數患者持續出現 HBeAg 血清陰轉 (79.2%)。持續出現 HBeAg 血清陰轉的患者，其 HBV DNA 平均為 3.3 log₁₀ copies/ 毫升。

腎絲球體過濾速率 (GFR)－試驗 007「GLOBE」及 CLDT600A2303

腎絲球體過濾速率 (GFR) 分析顯示 telbivudine 治療無腎毒性。104 週的 telbivudine 治療期間，腎功能穩定改善。在整個族群中，GFR 基礎值介於 60 至 90 毫升 / 分鐘的患者，有 72.3% 改變至 > 90 毫升 / 分鐘 /1.73 m²。腎功能持續改善，相較於基礎值，第 208 週時平均值升幅為 14.9 毫升 / 分鐘 /1.73 m²。

第 24 週時監測 HBV DNA－試驗 CLDT600A2410

試驗 CLDT600A2410 針對 HBeAg 陽性且患有代償性肝臟疾病之慢性 B 型肝炎患者，評估在 telbivudine 每日 600 毫克外加入 tenofovir 每日 300 毫克的結果。第 24 週時，有 54% 的患者 (55/101) 無法測得 HBV DNA；這些患者繼續接受 telbivudine 單一治療。針對其餘的 46 位患者，則在第 24 週額外加入 tenofovir 治療。

第 52 週時，有 93% (94/101) 的患者達到 HBV DNA 無法測得，38% 達到 HBeAg 血清轉換，6% 達到 HBSAg 消失。繼續接受 telbivudine 單一治療的 55 位患者皆仍維持 HBV DNA 無法測得。在整個族群中 (n = 101)，52 週內無病毒突破 (較最低點高於 1 個 log 值) 或抗藥性的通報。

第 24 週時可測得 HBV DNA 的 46 位患者接受 telbivudine 與 tenofovir 合併治療，有 12/46 位患者的 HBV DNA 基礎值 < 9 log₁₀ copies/ 毫升。第 52 週時，這 12 位患者均達到 HBV DNA 無法測得。

臨床抗藥性

基因型抗藥性比例

007「GLOBE」的 1 年資料－治療組 (Intent to treat population)。在第 48 週時，從病毒學參數確認具有基因型抗藥性，HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性患者的抗藥性比例為 5% (23/458) 與 2% (5/222)。

007「GLOBE」的 1 年及 2 年資料－次族群，考量基礎值特性及第 24 週 HBV DNA，並排除第 2 年開始時可測得 HBV DNA 之患者。

針對來自試驗 007「GLOBE」(n = 680) 的患者，依基礎值因子 (HBeAg 陽性為 HBV DNA < 9 log₁₀ copies/ 毫升且 ALT ≥ 2 × ULN；HBeAg 陰性為 HBV DNA < 7 log₁₀ copies/ 毫升) 評估累積基因型抗藥性比例，這項評估僅納入第 24 週及第 2 年開始時無法測得 HBV DNA 的患者。第 52 週時，HBeAg 陽性及 HBeAg 陰性患者的抗藥性比例均為 0%；第 104 週時，HBeAg 陽性患者的抗藥性比例為 1.8%，HBeAg 陰性患者的抗藥性比例為 2.4%（表 12）。

表 12 第 52 週及第 102 週時依基礎值因子及第 24 週治療中反應分類的療效反應和抗藥性比例 (007「GLOBE」)

	HBeAg-positive		HBeAg-negative	
	基礎值 HBV DNA< 9 log ₁₀ 且 ALT ≥ 2 × ULN N=80	基礎值 HBV DNA< 9 log ₁₀ ALT ≥ 2 × ULN 且 24 週 HBV DNA 無法測得 ¹ N = 57	基礎值 HBV DNA< 7 log ₁₀ N=91	基礎值 HBV DNA< 7 log ₁₀ 且第 24 週時 HBV DNA 無法測得 ² N = 86
第 1 年 / 第 52 週				
血清中無法測得 HBV DNA		96.5%		97.7%
HBeAg 血清轉換		39.6%		-
基因型抗藥性	0%	0%	0%	0%
第 2 年 / 第 104 週³		n = 55		n = 84
血清中無法測得 HBV DNA		90.9%		92.9%
HBeAg 血清轉換		53.2%		-
累積基因型抗藥性	11.3%	1.8%	3.3%	2.4%

¹ HBV DNA 基礎值 < 9 log₁₀ copies/ 毫升、ALT 基礎值 ≥ 2 × ULN 且治療第 24 週達 HBV DNA 無法測得的 HBeAg 陽性患者。

² HBV DNA 基礎值 < 7 log₁₀ copies/ 毫升且治療第 24 週達 HBV DNA 無法測得的 HBeAg 陰性患者。