

NRT-001

衛部製藥字第060219號

惠必識

膜衣錠 300毫克

Viproof

Film Coated Tablets 300mg

警告：使用此藥可能出現治療後肝炎惡化。

已有報告顯示，停止抗B型肝炎治療（包括使用Tenofovir Disoproxil Fumarate）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 Disoproxil Fumarate）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，可須再度進行抗B型肝炎治療（參見「警告與注意事項」 停止治療後肝炎惡化）。

【成分】 每錠中含：

Tenofovir Disoproxil Fumarate.....300 mg (eq. to Tenofovir Disoproxil.....245 mg)

【賦形劑】

Pregelatinized starch、Lactose、Avicel 102、Croscarmellose sodium、Magnesium Stearate、Opadry II Blue 85F99131(Polyvinyl Alcohol、Titanium Dioxide、Polyethylene Glycol、Talc、FD&C Blue No.2 Aluminum Lake)。

【適應症】

HIV-1感染

本品適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。本品適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，治療對NRTI產生抗藥性，或因病毒性反應無法使用之第一線藥物治療之HIV-1感染的12歲（含）至18歲小兒患者。當開始使用Tenofovir Disoproxil Fumarate治療HIV-1感染時，應考量下列因素：Tenofovir Disoproxil Fumarate不得與ATRIPLA®、COMPLERA®、DESCOYVY®、GENVOYA®、STRIBILD®、TRUVADA®或VEMLIDY®合併使用（參見「警告與注意事項」與其他產品合併用藥）。

慢性B型肝炎表

本品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 Disoproxil Fumarate治療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藥物治療的受試者以及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陰性且為代償性肝臟疾病的慢性B型肝炎成人患者（參見「臨床研究」慢性B型肝炎成人患者的臨床功效）。
- Tenofovir Disoproxil Fumarate的功效於少數的慢性B型肝炎及為失代償性肝臟疾病患者中進行評估。（參見「不良反應」臨床試驗中出現的不良反應和「臨床研究」慢性B型肝炎成人患者的臨床功效）。

臨床試驗中，基線上存在adefovir 抗藥性相關置換的受試者人數極少，因此對此族群無法作出試驗結論。參見「藥物物學」和「臨床研究」慢性B型肝炎成人患者的臨床功效）。

【用法用量】

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感染之B型肝炎：Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg藥錠，每天口服一次，必須長期遵守進食時間。

對於慢性B型肝炎之治療，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的患者安全性和有效性目前尚未確定。

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 Disoproxil Fumarate給藥治療時，出現較高的藥物暴露量（參見「臨床藥理學」藥物動力學）。因此，對於基礎肌酸酐清除率≤50 mL/min的患者，Tenofovir Disoproxil Fumarate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感染的不同程度肝臟功能不全（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有效性暫時未針對中度或重度腎功能不全患者進行臨床評估；因此應緊密監測這些患者的治療臨床反應和腎功能。（參見「警告與注意事項」**乳酸中毒／嚴重脂肪叢生性肝腫大**）。輕微腎功能不全患者不需調整Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg的劑量（肌酸酐清除率50-80 mL/min）。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、血清磷濃度、尿糖與尿蛋白。（參見「警告與注意事項」**乳酸中毒／嚴重脂肪叢生性肝腫大**）。表1 隨肌酸酐清除率改變調整患者的劑量

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

a. 按理想（瘦）體重計算。
b. 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 Disoproxil Fumarate。

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調整。

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。
本藥項目前尚無地方使用。

【禁忌 症】 依文獻記載

無

【警告與注意事項】 依文獻記載

停止治療後肝炎惡化

停止抗B型肝炎治療（包括使用Tenofovir Disoproxil Fumarate）可能導致隨後的肝炎嚴重急性惡化。HBV感染患者在停止Tenofovir Disoproxil Fumarate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。

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 Disoproxil Fumarate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康尼氏症候群（嚴重低磷血症併腎小管功能不全）（參見「不良反應」上市後情況）。

在開始使用Tenofovir Disoproxil Fumarate進行治療前及用藥治療期間，建議對所有患者執行肌酸酐清除率監測。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、尿糖與尿蛋白監測。對於肌酸酐清除率低於60 mL/min的所有患者，建議調整Tenofovir Disoproxil Fumarate給藥的間隔時間並進行腎功能嚴密監測（參見「用法用量」成人腎功能不全的劑量調整）。目前尚沒有腎功能不全患者採用這些劑量指示服用Tenofovir Disoproxil Fumarate的安全性或療效性資料，因此應將Tenofovir Disoproxil Fumarate治療的潛在益處與潛在腎臟毒性風險相比較進行評估。

Tenofovir Disoproxil Fumarate應避與具有腎毒性之藥物（例如，高劑量或多重的非類固醇類抗發炎藥物(NSAIDs)）同時併服或在相近時間內服用和（參見「藥物交互作用」影響腎功能的藥物）。曾有接受過劑量Tenofovir DF的患者出現急性腎衰竭或因腎臟毒性或多重的非固醇類抗發炎藥物(NSAIDs)後出現急性腎衰竭，有些患者需要住院或因腎臟替代性治療(renal replacement therapy)。當患者有腎功能不全的風險，需要使用非固醇類抗發炎藥物(NSAIDs)時，則需考慮其替代藥物。

若持續出現骨頭疼痛或疼痛增加、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，須快速進行評估與風險的患者的腎功能。

乳酸中毒／嚴重脂肪叢生性肝腫大

已有報告顯示，單獨使用核苷類似物（包括Tenofovir DF）或與其他抗反轉錄病毒藥物合併用藥會出現乳酸中毒和嚴重脂肪叢生性有脂肪酶的病例（包括致命病例）。對於其臨床或實驗室檢查結果可能有乳酸中毒或明顯肝腫大（可能包括肝腫大和脂肪變性，即使沒有明顯的

轉氨酵素升高）的任何患者，都應暫停Tenofovir Disoproxil Fumarate的用藥。

與其他產品合併用藥

Tenofovir Disoproxil Fumarate不應與其他含有Tenofovir DF或Tenofovir alafenamide成分的藥物合併用藥，包括ATRIPLA、COMPLERA、DESCOYVY、GENVOYA、ODEFSEY、STRIBILD、TRUVADA或VEMLIDY合併使用。

Tenofovir Disoproxil Fumarate也不應與HEPSERA（含adefovir dipivoxil）合併使用（參見「藥物交互作用」影響腎功能的藥物）。

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，因此應僅對混合感染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 Disoproxil Fumarate。

在開始使用Tenofovir Disoproxil Fumarate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 Disoproxil Fumarate進行治療前，也建議對所有有HIV-1患者進行慢性B型肝炎測定。

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 Disoproxil Fumarate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風險。在接受Tenofovir Disoproxil Fumarate治療的受試者中，血清前中狀腺素濃度及1,25維生素D濃度也有提高的現象（參見「不良反應」臨床試驗中出現的不良反應）。

針對兒童與青少年受試者進行評估Tenofovir Disoproxil Fumarate的臨床試驗。在一般情況下，兒童受試者的BMD會快速升高，而在2歲至18歲以下的受試者中，骨質密度和成人患者中的觀察結果類似，這表示骨轉換率有升高的現象。另有感染HIV-1並使用Tenofovir Disoproxil Fumarate治療的兒童受試者中，全身BMD的增加幅度要低於對照組小，而在感染慢性B型肝炎的12歲至18歲以下的青少年受試者中也觀察到類似的趨勢。

在所有已進行的臨床試驗中，骨齡生長（身高）似乎都未受到影響（參見「不良反應」臨床試驗中出現的不良反應）。

目前並不清楚與Tenofovir Disoproxil Fumarate相關的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有其他骨質疏鬆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，則應進行適當的會診。

礦化作用不足：

已有報告出現與Tenofovir Disoproxil Fumarate用藥相關的軟骨病病例（與近端腎小管病變有關，其表現為骨痛癱瘓或四肢疼痛，並可能導致骨折）（參見「不良反應」上市後情況）。

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的腎功能不全患者出現持續性或更劇烈的骨痛或肌肉疼痛時，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」**乳酸中毒／嚴重脂肪叢生性肝腫大**）。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 Disoproxil Fumarate）的HIV感染患者中，已報告有免疫重建症候群病例。在併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病機性感染（例如無型結核桿菌(*Mycobacterium avium*)感染、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎(*Pneumocystis jirovecii* pneumonia, PCP或肺結核)，患者的免疫系統反應可能會發展成炎症反應，將有必要進一步進行評估和治療。

自體免疫疾病（如瀉瀉夫茲症(Graves' disease)、多肌炎及Guillain-Barre氏症候群）報告已出現在免疫重建環境中，但是發病時間更多變，並可能在開始治療數月後出現。早期醫療控制失敗

對HIV感染患者的臨床試驗已表明，某些使用三種核苷反轉錄酵素抑制劑(NRTI)的合併給藥方案在功效上不及採用三種核苷反轉錄酵素抑制劑或一種HIV-1蛋白酵素抑制劑之三藥合併用藥方案。特別是，前者報告有早期醫療控制失敗和較高比率的抗藥性藥物發生。因此應謹慎使用合併三種核苷反轉錄酵素用藥方案。應對僅使用三種核苷反轉錄酵素用藥方案的患者進行密切監測，並可考慮變換治療方案。

【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（參見警告、「警告與注意事項」停止治療後肝炎惡化）。
- 新生腎功能不全或腎功能不全惡化（參見「警告與注意事項」新發生的腎功能不全或腎功能不全惡化）。
- 乳酸中毒／嚴重脂肪叢生性肝腫大（參見警告、「警告與注意事項」**乳酸中毒／嚴重脂肪叢生性肝腫大**）。
- 骨質影響（參見「警告與注意事項」骨質影響）。
- 免疫重建症候群（參見「警告與注意事項」免疫重建症候群）。

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治療的比率相較，並且臨床試驗中的這些比率也許與實際治療中的比率並不相符。

HIV-1感染成人患者臨床試驗：

在臨床試驗及擴展評估項目中，對超過12,000位受試者單獨使用Tenofovir Disoproxil Fumarate或合併使用其他抗反轉錄酵素藥毒藥品進行研究，研究期間從28天至215週不等。在臨床試驗中，共有1,544位受試者每天接受一次Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg；在擴展評估項目中，超過11,000位受試者服用Tenofovir Disoproxil Fumarate。在3項大規模對照臨床試驗中最常見的常見不良反應（發生率大於或等於10%，嚴重等級2-4級）包括：皮膚、腹瀉、頭痛、疼痛、鼻鬱症、虛弱和噁心。

治療期患者

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 Disoproxil Fumarate（N=299）或stavudine（N=301），治療144週）－臨床處置出現之不良反應：在此變異、比較、對照試驗中最常見的不良反應為輕度至中度腎臟疾病和頭痛。

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。

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 Disoproxil Fumarate+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV		
N=299	N=301		
全身性			
頭痛	14%	17%	
疼痛	13%	12%	
發燒	8%	7%	
腹瀉	7%	12%	
背痛	9%	8%	
虛弱	6%	7%	
消化系統			
腹瀉	11%	13%	
噁心	8%	9%	
消化不良	4%	5%	
嘔吐	5%	9%	
代謝異常			
脂肪代謝失調*	1%	8%	
肌肉骨骼系統			
關節痛	5%	7%	
肌痛	5%	3%	
神經系統			
抑鬱症	11%	10%	
失眠症	3%	3%	
頭暈	5%	6%	
週圍神經疾病	1%	6%	
焦慮	6%	6%	
呼吸系統			
肺炎	5%	5%	
皮膚及附屬組織			
皮膚事件*	18%	12%	

a. 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。
b. 脂肪代謝失調代表研究人員描述的多種不良事件，而不是試驗計劃定義的症候群。
c. 週圍神經疾病包括週圍神經炎和神經痛。
d. 皮膚事件包括皮膚炎、癢癢症、斑丘疹、毒蕈疹、水皰丘疹和膿皰疹。

實驗室檢查異常：除空膽膽固醇和空腹三酸甘油脂的升高在Stavudine組（40%和9%）比Tenofovir Disoproxil Fumarate組（19%和1%）更常見外，此項試驗中觀察到的實驗室檢查異常在Tenofovir Disoproxil Fumarate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 Disoproxil Fumarate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 Disoproxil Fumarate+3TC+EFV	d4T+3TC+EFV		
N=299	N=301		
任何≥3級的實驗室檢查異常	36%	42%	
空膽膽固醇(>240 mg/dL)	19%	40%	
肌酸激酶素（男性：>990 U/L；女性：>845 U/L）	12%	12%	
血清澱粉酵素(>175 U/L)	9%	8%	
天門冬胺酸轉胺酵素(AST)（男性：>180 U/L；女性：>170 U/L）	5%	7%	
丙胺酸轉胺酵素(ALT)（男性：>215 U/L；女性：>170 U/L）	4%	5%	
尿酸(>100 RBC/HPF)	3%	7%	
膽中性白血球(<750/mm ³)	7%	1%	
空腹三酸甘油脂(>750 mg/dL)	1%	9%	

934號研究－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酵素病毒治療的受試者接受Tenofovir Disoproxil Fumarate+EMTRIVA®合併efavirenz（N=257）治療或zidovudine/lamivudine合併efavirenz（N=254）治療。此項試驗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

在903號試驗組中的感染HIV-1的成人受試者，經過144週的治療之後，接受Tenofovir Disoproxil Fumarate+lamivudine+efavirenz治療之受試者的腰椎BMD較基礎值降低的平均比例（-2.2%±3.9）明顯高於接受stavudine+lamivudine+efavirenz治療的受試者（-1.0%±4.6）。在這兩個治療組之間，隨骨質BMD的變化大致相當（Tenofovir Disoproxil Fumarate組為-2.8%±3.5，stavudine組為-2.4%±4.5）。在這兩個治療組中，大部份的BMD降低現象都是發生於最初24-48週試驗期間，且此降低現象會一直持續到第144週，有28%使用Tenofovir Disoproxil Fumarate治療的受試者與21%使用stavudine治療的受試者出現骨性BMD流失至少5%或隨骨BMD流失至少7%的現象。有4位Tenofovir Disoproxil Fumarate組受試者與6位stavudine組受試者通報發生臨床相關骨折（不含有指與腳趾骨折）。

此外，与stavudine組相比較，Tenofovir Disoproxil Fumarate組的骨代謝生化指標（血清前中狀腺素濃度及1,25維生素D濃度也較高；不過，除了骨質特性鹼性磷酸酶之外，這些變化的數值仍在正常範圍之內（參見「警告與注意事項」骨質影響）。

表4 934號研究中任一治療組，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 Disoproxil Fumarate+FTC+EFV	AZT/3TC+EFV		
N=257	N=254		
腸胃不適			
腹瀉	9%	5%	
噁心	9%	7%	
嘔吐	2%	5%	
全身性的障礙和投藥部位狀況			
疲倦	9%	8%	
感染			
鼻翼炎	8%	4%	
上呼吸道感染	8%	5%	
鼻咽炎	5%	3%	
神經系統異常			
頭痛	6%	5%	
頭暈	8%	7%	
精神方面異常			
抑鬱症	9%	7%	
失眠症	5%	7%	
皮膚及皮下組織異常	7%	9%	
皮膚事件*	7%	9%	

a. 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。
b. 從試驗第96週到144週，受試者接受TRUVADA合併efavirenz而不是Tenofovir Disoproxil Fumarate+EMTRIVA合併efavirenz。
c. 皮膚事件包括皮膚炎、剝脫性皮疹、全身性皮疹、紅斑疹、斑狀丘、癢癢症和水泡疹。

實驗室檢查異常：此項試驗中觀察到的實驗室檢查異常與先前試驗中觀察到的一致（表5）。表5 934號研究中之任一治療組，≥1%受試者報告的明顯實驗室檢查異常（0至144週）

Tenofovir Disoproxil Fumarate+FTC+EFV	AZT/3TC+EFV		
N=257	N=254		
任何≥3級的實驗室檢查異常	30%	26%	
空膽膽固醇(>240 mg/dL)	22%	24%	
肌酸激酶素（男性：>990 U/L；女性：>845 U/L）	9%	7%	
血清澱粉酵素(>175 U/L)	8%	4%	
鹼性磷酸酵素(>550 U/L)	1%	0%	
天門冬胺酸轉胺酵素(AST)（男性：>180 U/L；女性：>170 U/L）	3%	3%	
丙胺酸轉胺酵素(ALT)（男性：>215 U/L；女性：>170 U/L）	2%	3%	
血紅素(<8.0 mg/dL)	0%	4%	
高血糖(>250 mg/dL)	2%	1%	
尿酸(>75 RBC/HPF)	3%	2%	
尿酸(≥3+)	<1%	1%	
膽中性白血球(<750/mm ³)	3%	5%	
空腹三酸甘油脂(>750 mg/dL)	4%	2%	

a. 從試驗第96週到144週，受試者接受TRUVADA合併efavirenz而不是Tenofovir Disoproxil Fumarate+EMTRIVA合併efavirenz。

有治療經驗患者

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，包括輕度至中度腎臟道疾病，例如噁心、腹瀉、嘔吐和脹氣。少於1%的受試者在臨床試驗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 Disoproxil Fumarate (N=368) (0-24週)	安慰劑 (N=182) (0-24週)	Tenofovir Disoproxil Fumarate (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%
腰痛	4%	3%	7%	6%
背痛	3%	3%	4%	2%
胸痛	3%	1%	3%	2%
發燒	2%	2%	4%	2%
消化系統				
腹瀉	11%	10%	16%	11%
噁心	8%	5%	11%	7%
嘔吐	4%	1%	7%	5%
厭食	3%	2%	4%	1%
消化不良	3%	2%	4%	2%
脹氣	3%	1%	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%	4%
週圍神經疾病 ^a	3%	3%	5%	2%
頭暈	1%	3%	3%	1%
皮膚及附屬組織				
皮膚事件 ^a	5%	4%	7%	1%
出汗	3%	2%	3%	1%
肌肉骨骼系統				
肌痛	3%	3%	4%	1%
新陳代謝				
體重減輕	2%	1%	4%	2%

a. 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。
b. 週圍神經疾病包括週圍神經炎和神經痛。
c. 皮膚事件包括皮膚炎、癢癢症、斑丘疹、毒蕈疹、水皰丘疹和膿皰疹。

實驗室檢查異常：此項試驗中觀察到的實驗室檢查異常與Tenofovir Disoproxil Fumarate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 Disoproxil Fumarate治療的患者中，≥1%人數報告的3-4級實驗室檢查異常（0至48週）

	Tenofovir Disoproxil Fumarate (N=368) (0-24週)	安慰劑 (N=182) (0-24週)	Tenofovir Disoproxil Fumarate (N=368) (0-48週)	安慰劑與 Tenofovir Disoproxil Fumarate 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%
肌酸激酶素 (男性：>990 U/L；女性：>845 U/L)	7%	14%	12%	12%
血清澱粉酶素(>175 U/L)	6%	7%	7%	6%
尿酸(≥3+)	3%	3%	3%	2%
天門冬胺酸轉胺酶素(AST) (男性：>180 U/L；女性：>170 U/L)	3%	3%	4%	5%
丙胺酸轉胺酶素(ALT) (男性：>215 U/L；女性：>170 U/L)	2%	2%	4%	5%
血糖(>250 U/L)	2%	4%	3%	3%
膽中性白血球(<750/mm³)	1%	1%	2%	1%

感染HIV-1的12歲（含12歲）以上小兒受試者的臨床試驗：

不良反應評估是依據87位接受48週以Tenofovir Disoproxil Fumarate（N=45）或安慰劑（N=42）併用抗反轉錄藥物治療的HIV-1感染受試者（12到18歲）的隨機試驗（321號研究）。

此項研究在接受Tenofovir Disoproxil Fumarate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 Disoproxil Fumarate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 Disoproxil Fumarate治療的受試者與14位使用安慰劑治療的受試者出現腰椎BMD明顯流失（超過4%）的現象。在28位使用Tenofovir Disoproxil Fumarate治療96週的受試者中，腰椎BMD Z分

【臨床藥理學】依文獻記載

作用機轉

Tenofovir DF是一種抗病毒藥（參見「**臨床藥理學**」**微生物學**）。

藥物動力學

Tenofovir DF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中是類似的。

吸收：

Tenofovir Disoproxil Fumarate是有效成分Tenofovir的可溶於水的二酯前藥。Tenofovir Disoproxil Fumarate的Tenofovir於空腹患者的口服生物利用率約為25%。HIV-1感染受試者在空腹狀態單次口服Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg後，在1.0±0.4小時內達到血清最高濃度（C_{max}）。C_{max}和AUC值分別為30.0±0.09 μg/mL和12.9±0.69 μg · hr/mL。

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

分布：

在Tenofovir濃度介於0.01至25 μg/mL範圍內時，體外結合到人體血清蛋白的Tenofovir分別低於0.7和17.2%。靜脈注射Tenofovir 1.0 mg/kg和3.0 mg/kg後，其在穩定狀態下的分佈量分別為1.3±0.6 L/kg和1.1±0.4 L/kg。

代謝與排除：

體外研究顯示，Tenofovir Disoproxil和Tenofovir都不是CYP酵素的受質。靜脈注射Tenofovir後，約有70%至80%的藥量在給藥72小時內以未改變的Tenofovir形式經由尿液排出。單次口服Tenofovir Disoproxil Fumarate後，Tenofovir的最終排除半衰期約為17小時。每日多次口服Tenofovir Disoproxil Fumarate（單次劑量300 mg）（在已進食狀態下），將有32±10%的服用藥量在24小時內藉由尿液排出。

Tenofovir經由腎小球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 Disoproxil Fumarate 300 mg錠劑，將提高口服生物利用度（Tenofovir之AUC_{0-∞}大約升高40%，C_{max}大約升高14%）。

但是，與空腹服用藥物相比較，Tenofovir Disoproxil Fumarate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_{max}的時間向後延遲約1小時。在不控制進餐食物時，每天在進食狀態下多次服用Tenofovir Disoproxil Fumarate（單次劑量300 mg）後Tenofovir的C_{max}和AUC分別為0.33±0.12 μg/mL和13.32±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）以上小兒患者：Tenofovir的穩定藥物動力學在8位感染HIV-1的小兒受試者（12-18歲）中評估。C_{max}和AUC_{0-∞}的平均值(±SD)分別為30.8±13 μg/mL和13.9±12.2 μg · hr/mL。

在這些接受口服Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg日常劑量的小兒受試中的Tenofovir暴露量與接受每日一次Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg的成人受試者的Tenofovir暴露量相似。

在52位感染HBV並接受每日一次口服Tenofovir Disoproxil Fumarate 300毫克錠劑治療的小兒受試者（12歲至18歲以下）中，Tenofovir的暴露量和感染HIV-1並接受每日一次300毫克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**」**乳酸性酸中毒/嚴重脂肪肝急性肝炎**）。在肌酐清除率小於50 mL/min或需要透析的終末期腎病(ESRD)患者中，Tenofovir的C_{max}和AUC_{0-∞}會有所升高（參見表9）。因此，對於估計肌酐清除率小於50 mL/min的患者或需要透析的ESRD患者，建議調整Tenofovir Disoproxil Fumarate的給藥間隔時間（參見「**用法用量**」**成人腎功能不全的劑量調整**）。表9 **Tenofovir**[®]在具有不同程度腎功能不全受試者體內的藥物動力學參數（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 _{max} (μg/mL)	0.34±0.03	0.33±0.06	0.37±0.16	0.60±0.19
AUC _{0-∞} (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±72.9	444.4±209.8	177.0±97.1
CL _{creatinine} (mL/min)	243.5±33.3	168.6±27.5	100.6±27.5	43.0±31.2

a. 300 mg，Tenofovir Disoproxil Fumarate單次劑量

Tenofovir可經由提取係數大約為54%的血液透析有效地排除。在Tenofovir Disoproxil Fumarate單次300 mg口服給藥後，持續4小時的血液透析期間將排除約已服Tenofovir劑量的10%。

肝功能不全患者—已在非HIV感染的中度至嚴重肝功能不全受試者中，進行了300 mg劑量Tenofovir Disoproxil Fumarate治療後Tenofovir的藥物動力學研究。與無肝功能不全受試者比較，肝功能不全受試者的Tenofovir藥物動力學無實質改變。患有肝功能不全的患者所需的Tenofovir Disoproxil Fumarate劑量不變。

藥物交互作用評估：

在濃度遠高於活體內觀察到的濃度（約300倍）時，Tenofovir不會抑制由下列任何人類CYP同功酵素作為媒介的體外藥物代謝：CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9或CYP2E1。然而，觀察到CYP1A受質的代謝會有較小下降(6%)，這從統計學上看似為明顯下降。根據體外試驗的結果及已知Tenofovir的排除路徑，CYP引起Tenofovir與其他藥物之間交互作用的的可能性較低。Tenofovir Disoproxil Fumarate與其他抗反轉錄病毒藥物和伴隨藥物合併使用的效果已在健康的自願者中評估。表10和表11概述了併服藥物對Tenofovir的藥物動力學影響，及Tenofovir Disoproxil Fumarate對併服藥物的藥物動力學影響。將Tenofovir Disoproxil Fumarate與didanosine合併授予會使didanosine可能發生具臨床意義的藥物動力學改變。將Tenofovir Disoproxil Fumarate與didanosine合併給藥會使didanosine的C_{max}和AUC明顯升高。將didanosine 250毫克腸胃膠囊與Tenofovir Disoproxil Fumarate合併授予時，didanosine的全身暴露量與空腹狀態下單獨授予400毫克腸胃膠囊時所見的暴露量大致相當（表11）。目前並不確知此交互作用的發生機轉。向來在臨床上觀察到Tenofovir Disoproxil Fumarate與efavirenz、methadone、nelfinavir、oral contraceptives、nibavirin或sofosbuvir之間重要的藥物交互作用。

表10 藥物交互作用：合併服用時**Tenofovir**[®]的藥物動力學參數變化

併用藥物	併用藥物之劑量 (mg)	N	Tenofovir的藥物動力學參數變化* (90% CI)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Atazanavir ^a	400，每天1次×14天	33	¹¹⁴ (18±14)	¹²⁴ (121±128)	¹²² (115±130)
Atazanavir/Ritonavir ^a	300/100，每天1次	12	¹³⁴ (120±151)	¹³⁷ (130±145)	¹²⁹ (121±136)
Darunavir/Ritonavir ^a	300/100，每天2次	12	¹²⁴ (18±142)	¹²² (110±135)	¹³⁷ (119±157)
Indinavir	800，每天3次×7天	13	¹¹⁴ (13±133)	↔	↔
Ledipasvir/Sofosbuvir ^a	90/400，每天1次×10天	24	¹⁴⁷ (137±158)	¹³⁵ (129±142)	¹⁴⁷ (138±157)
Ledipasvir/Sofosbuvir ^a	90/400，每天1次×10天	23	¹⁶⁴ (154±174)	¹⁵⁰ (142±159)	¹⁵⁹ (149±170)
Ledipasvir/Sofosbuvir ^b	90/400，每天1次×14天	15	¹⁷⁹ (156±164)	¹⁹⁸ (177±1123)	¹¹⁶³ (1132±1197)
Ledipasvir/Sofosbuvir ^c	90/400，每天1次×10天	14	¹³² (125±139)	¹⁴⁰ (131±150)	¹⁹¹ (174±1110)

Ledipasvir/Sofosbuvir ^a	90/400，每天1次×10天	29	¹⁶¹ (151±172)	¹⁶⁵ (159±171)	¹¹¹⁵ (1105±1126)
Lopinavir/Ritonavir ^a	400/100，每天2次×14天	24	↔	¹³² (125±138)	¹⁵¹ (137±166)
Saquinavir/Ritonavir ^a	1000/100，每天2次×14天	35	↔	↔	¹²³ (116±130)
Sofosbuvir ^a	400，單劑	16	¹²⁵ (18±145)	↔	↔
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100，每天1次	24	¹⁵⁵ (143±168)	¹³⁰ (124±136)	¹³⁹ (131±148)
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100，每天1次	29	¹⁵⁵ (145±166)	¹³⁹ (133±145)	¹⁵² (145±159)
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100，每天1次	15	¹⁷⁷ (153±1104)	¹⁸¹ (168±194)	¹¹²¹ (1100±1143)
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100，每天1次	24	¹³⁶ (125±147)	¹³⁵ (129±142)	¹⁴⁵ (139±151)
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100，每天1次	24	¹⁴⁴ (133±155)	¹⁴⁰ (134±146)	¹⁸⁴ (176±192)
Sofosbuvir/Velpatasvir ^a	400/100，每天1次	30	¹⁴⁶ (139±154)	¹⁴⁰ (134±145)	¹⁷⁰ (161±179)
Tacrolimus	0.05 mg/kg，每天2次×7天	21	¹³ (11±127)	↔	↔
Tipranavir/Ritonavir ^a	500/100，每天2次	22	¹²³ (132±113)	¹² (19±15)	¹⁷ (12±117)
	750/200，每天2次（23劑）	20	¹³⁸ (146±129)	¹² (16±10)	¹¹⁴ (11±127)

- 受試者每天服用Tenofovir Disoproxil Fumarate 300 mg 1次。
- 升高↑；降低↓；無影響↔。
- Reyataz處方資訊
- Prezista處方資訊
- 與HARVONI (ledipasvir/sofosbuvir)同時投藥所獲得的資料。錯開投藥（間隔12小時）的結果大致相同。
- 以授予atazanavir/ritonavir+emtricitabine/Tenofovir DF時的暴露量為基礎所進行的比較。
- 以授予darunavir/ritonavir+emtricitabine/Tenofovir DF時的暴露量為基礎所進行的比較。
- 將ATRILPA (efavirenz/emtricitabine/Tenofovir DF)與HARVONI合併授予所進行的研究。
- 將COMPLERA (emtricitabine/rilpivirine/Tenofovir DF)與HARVONI合併授予所進行的研究。
- 將TRUVADA (emtricitabine/Tenofovir DF)+dolutegravir與HARVONI合併授予所進行的研究。
- 將ATRILPA與SOVALDI™ (sofosbuvir)合併授予所進行的研究。
- 以授予atazanavir/ritonavir+emtricitabine/Tenofovir DF時的暴露量為基礎所進行的比較。
- 以授予darunavir/ritonavir+emtricitabine/Tenofovir DF時的暴露量為基礎所進行的比較。
- 將ATRILPA與EPLCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)合併授予所進行的研究。
- 將STRIBILD (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/Tenofovir DF)與EPLCLUSA合併授予所進行的研究。
- 將COMPLERA與EPLCLUSA合併授予所進行的研究。
- 授予raltegravir+emtricitabine/Tenofovir DF。
- Aptivus處方資訊

Tenofovir Disoproxil Fumarate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11 藥物交互作用：合併服用時**Tenofovir Disoproxil Fumarate**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)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Abacavir	300 / 次	8	¹¹² (11±126)	↔	NA
Atazanavir ^a	400，每天1次×14天	34	¹²¹ (127±114)	¹²⁵ (130±119)	¹⁴⁰ (148±132)
Atazanavir ^a	Atazanavir/Ritonavir 300/100，每天1次×42天	10	¹²⁸ (150±15)	¹²⁵ (142±13)	¹²³ (146±110)
Darunavir ^a	Darunavir/Ritonavir 300/100，每天1次	12	¹¹⁶ (16±142)	¹²¹ (15±154)	¹²⁴ (110±169)
Didanosine ^a	250，1次，與Tenofovir Disoproxil Fumarate 及輕食併服	33	^{120^a} (132±17)	↔ ^a	NA
Didanosine ^a	250 / 次，Tenofovir Disoproxil Fumarate與便餐同時服用。	33	^{120^a} (132±17)	↔ ^a	NA
Emtricitabine	200，每天1次×7天	17	↔	↔	¹²⁰ (112±129)
Entecavir	1，每天1次×10天	28	↔	¹¹³ (111±115)	↔
Indinavir	800，每天3次×7天	12	¹¹¹ (130±112)	↔	↔
Lamivudine	150，每天2次×7天	15	¹²² (134±112)	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100，每天2次×14天	24	↔	↔	↔
Saquinavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100，每天2次×14天	32	¹²² (16±141)	^{129^b} (112±148)	^{147^c} (123±176)
Ritonavir	500/100，每天2次×14天	20	↔	¹²³ (13±146)	↔
Tacrolimus	0.05 mg/kg，每天2次×7天	21	↔	↔	↔
Tipranavir ^a	Tipranavir/Ritonavir 500/100，每天2次	22	¹¹⁷ (126±16)	¹¹⁸ (125±19)	¹²¹ (130±110)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200，每天2次（23劑）	20	¹¹¹ (116±14)	¹⁹ (115±13)	¹¹² (122±10)

- 升高↑；降低↓；無影響↔；* 不適用 = NA
- Reyataz[®]處方資訊
- 在感染HIV的受試者中，與單獨atazanavir 400 mg用藥相比較，在atazanavir 300 mg中加入Tenofovir DF+Ritonavir 100 mg時分別使其AUC值和C_{min}值升高2.3倍和4倍。
- Prezista處方資訊
- Videx EC處方資訊。受試者接受Didanosine腸胃膠囊。
- f. 373 kcal, 8.2 g fat
- g. 與在空腹狀態下單獨服用Didanosine（腸胃）400 mg相比。
- AUC和C_{min}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。
- Aptivus處方資訊

當多次服用定劑量的Tenofovir Disoproxil Fumarate時，400 mg didanosine的C_{max}和AUC值會顯著升高。該交互作用的機轉目前尚未知。當didanosine 250 mg腸胃膠囊與Tenofovir Disoproxil Fumarate合併用藥時，didanosine的全身暴露量與400 mg腸胃膠囊空腹狀況單獨用藥時觀察到的暴露量相近。

微生物學

作用機轉：

Tenofovir DF是腺苷單磷酸鹽的無環核苷酸鹽—類類似物。Tenofovir Disoproxil Fumarate需要初始二酯水解，使其轉化為Tenofovir，然後藉由細胞酵素磷酸化形成Tenofovir diphosphate，這是一種毒性鏈終止子。Tenofovir diphosphate藉由與天然基質腺腺核苷—三磷酸鹽競爭結合到DNA中，然後藉由DNA鏈終止作用來抑制HIV-1反轉錄酵素和HIV反轉錄酵素的活性。Tenofovir diphosphate是哺乳動物DNA多聚酵素α、β和粒腺體DNA多聚酵素的弱抑制劑。

抗HBV活性：

抗病毒活性：

Tenofovir對HIV-1實驗室及臨床分離菌株的抗病毒活性，已在淋巴胚母細胞株、原始單核細胞 / 巨噬細胞和外週血淋巴細胞中進行了評估。Tenofovir的EC₅₀ (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(delavirdine、efavirenz、nevirapine)和蛋白酶抑制劑(amprenavir、indinavir、nelfinavir、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和H的抗病毒活性（EC₅₀值介於0.5 μM至2.2 μM之間），並且具有對HIV-2的毒株特異性；其EC₅₀值介於1.6 μM至5.5 μM之間。

已在細胞培養中選擇到Tenofovir敏感性下降的HIV-1病毒分離群。這些病毒在反轉錄酵素中具有K65R置換，並且顯示對Tenofovir敏感性下降了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的敏感性低下下降。在對治療難期受試者的903號研究（Tenofovir Disoproxil Fumarate+lamivudine+efavirenz組與stavudine+lamivudine+efavirenz組）中（參見「**臨床研究**」**HIV-1感染成人患者的臨床功效**），對經過144週的治療仍病毒控制失敗受試者的病毒分離群的基因型分析顯示，efavirenz和lamivudine的抗藥性的置換發展在兩個治療分組中出現都很頻繁，並且沒有差異。

在Tenofovir Disoproxil Fumarate研究組的47例分析的患者病毒分離群中出現1例(7%) K65R置換，在Stavudine研究組的49例分析的患者病毒分離群中出現2例(4%)。在144週期間Tenofovir Disoproxil Fumarate研究組中發展有K65R的8位受試者中，7例出現在治療開始的48週內，1例出現在第96週。

Tenofovir Disoproxil Fumarate組中1位受試者的病毒出現K70E置換。在該試驗中尚未確定出其他引起對Tenofovir Disoproxil Fumarate抗藥性的置換。

在對治療難期受試者的934號研究（Tenofovir Disoproxil Fumarate+EMTRIVA+efavirenz組與zidovudine (AZT)/lamivudine (3TC)+efavirenz組）中。（參見「**臨床研究**」**HIV-1感染成人患者的臨床功效**），對來自在第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病毒分離群執行的基因型分析顯示，efavirenz相關之抗藥性的置換發展在兩個治療分組中出現都很頻繁，並且類似。分別在Tenofovir Disoproxil Fumarate+EMTRIVA研究組和zidovudine/lamivudine研究組中的2/19和10/29的已分析受試者病毒分離群中觀察到與EMTRIVA和lamivudine相關之抗藥性的M184Y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：

已確認，HBV核苷 / 核苷酸類似物反轉錄酵素抑制劑之間存在交叉抗藥性。根據細胞分析試驗，表選lamivudine和telbivudine抗藥性相關-zrV173L、rtL180M和rtM204I/V置換的HBV病毒顯示出，對Tenofovir的敏感性變化倍數是野生型病毒的0.7至3.4倍。rtL180M和rtM204I/V雙重置換導致對Tenofovir的敏感性下降3.4倍。

表選entecavir抗藥性相關-rtL180M、rtT184G、rtS202G/V、rtM204V和rtM250V置換的HBV病毒顯示出，對Tenofovir的敏感性變化倍數是野生型病毒的6至6.9倍。

表選didanosine抗藥性相關-rtA181V和 / 或rtN236T置換的HBV病毒顯示，對Tenofovir的敏感性下降倍數是野生型病毒的2.9至10倍。包含rtA181T置換的病毒顯示，對Tenofovir的敏感性變化倍數是野生型病毒的9.至1.5倍。

在0102、0103、0106、0108和0121號研究中，152位受試者在開始接受Tenofovir Disoproxil Fumarate治療時即在已知會對HBV核苷 / 核苷酸類似物反轉錄酵素抑制劑產生抗藥性之置換：14位對adefovir抗藥性相關之置換（rtA181S/T/V 和 / 或rtN236T），135位與lamivudine抗藥性相關之置換（rtM204I/V），以及3位同時對adefovir和lamivudine產生抗藥性相關之置換。使用Tenofovir Disoproxil Fumarate治療384週後，14例攜帶有adefovir抗藥性HBV中的10例、135例帶有lamivudine抗藥性HBV中的124例和3例同時帶有adefovir和lamivudine抗藥性HBV中的2例達到維持病毒抑制(HBV DNA<400 copies/mL [69 IU/mL])。5位中的3位病毒存在於rtA181T/V和rtN236T置換的受試者仍有病毒血症維持。

【**非臨床毒學**】依文獻記載

致癌、突變及生育能力損傷

致癌作用：

Tenofovir DF在小鼠和大鼠中的長期口服致癌性研究，進行到相當於約16倍（小鼠）和5倍（大鼠）於HIV-1感染給藥劑量之大鼠體內觀察到的暴露量下進行。服用高劑量的雌性小鼠在16倍於人體暴露量時，肝臟腺瘤增多。大鼠在不超過相當於5倍人體治療劑量觀察到的暴露量時，致癌性研究結果為陰性。

誘變：

Tenofovir DF在活體外小鼠淋巴瘤變態化中為誘發突變陽性；在活體外細菌突變性試驗（Ames試驗）中為陰性。在活體小鼠微核分析中，給與雄性小鼠Tenofovir DF為陰性反應。

生育能力損傷：

在雌性大鼠交配前28天及雌性大鼠前15天到受孕第7天，Tenofovir DF給藥劑量按照身體表面積相對照於成人人體劑量的10倍時，對其生育能力、交配能力或早期胚胎發育無影響。但雌性大鼠之動情週期有變化。

動物毒理學和/或藥理學

在對鼠、猴和猴子毒理學研究中，使用大於或等於6倍人體內觀察到的Tenofovir和Tenofovir DF暴露量（根據AUC），發現藥物會引起骨質毒性。猴子中的骨酪毒性診斷為軟骨病。猴子中觀察到的軟骨病在減少Tenofovir劑量或停用時是可逆的。鼠和狗中的骨酪毒性表現為骨酪礦物質密度減少，引起骨酪毒性的機轉目前尚未知。在這些動物可觀察到不同程度的血清肌酸酐、血中尿素氮(BUN)、糖尿、蛋白尿、磷酸鹽酸和/或 鈉尿升高，以及血清磷酸鹽下降。在暴露量（基於AUC值）高於人體內觀察到的2-20倍時，這些毒性比較明顯。腎臟異常（特別是磷酸鹽酸尿）與骨酪毒性之間的關係目前尚未知。

【**臨床研究**】依文獻記載

HIV-1感染成人患者的臨床功效

治療難期成人患者：

903號研究為一項第三期、隨機、雙盲、活性成分對照試驗，在375例HBeAg陰性的受試者中，分別在第24週和第48週HIV-1 RNA小於400 copies/mL，並且之前未中斷使用研究藥物的受試者。

b. 分別在第24週和第48週HIV-1 RNA大於或等於400 copies/mL控制失敗或缺少HIV-1 RNA資料的受試者。

c. 包括失追蹤、受試者退出試驗、不遵醫囑、違反試驗計劃和其他原因。經過24週的治療，Tenofovir Disoproxil Fumarate組達到HIV-1 RNA小於50 copies/mL的受試者比例高於安慰劑組（分別為19%和1%）。到第24週，Tenofovir Disoproxil Fumarate組的CD4數平均值變化為+11 cells/mm³，安慰劑組的平均值變化為-5 cells/mm³。到第48週，Tenofovir Disoproxil Fumarate組的絕對CD4數平均值變化+4 cells/mm³。

表14為第48週及第144週的治療結果。

表14 **第48週及第144週之隨機治療結果（903號研究）**