

阿兹夫定片
(CXHS2000016-17)
申请上市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2022年6月

目录

一、基本信息.....	4
(一) 申请人信息.....	4
(二) 药品的信息.....	4
(三) 审评经过.....	7
(四) 其他.....	7
二、核查检验及合规评价情况.....	8
(一) 研制和生产现场检查情况.....	8
(二) 样品检验情况.....	8
(三) 药物临床试验数据核查.....	8
三、综合审评意见.....	8
(一) 适应症/功能主治.....	8
(二) 药学评价.....	10
(三) 药理毒理评价.....	10
(四) 临床药理学评价.....	13
(五) 有效性评价.....	18
(六) 安全性评价.....	27
(七) 附条件上市申请评价.....	33
(八) 风险分析与控制.....	37
(九) 获益与风险评估.....	38
(十) 说明书审核.....	39
四、处理意见.....	39

(一) 技术结论	39
(二) 上市后要求	40
(三) 上市后风险控制	41

批准日期： 2021 年 7 月 20 日

批准文号：国药准字 H20210035

国药准字 H20210036

阿兹夫定片（CXHS2000016-17）申请上市 技术审评报告

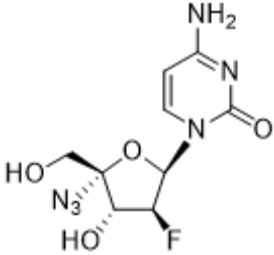
一、基本信息

（一）申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	河南真实生物科技 有限公司	平顶山市新城区复兴路中段 10 号院内 1 号楼
生产企业	北京协和药厂	北京市大兴区中关村科技园 区大兴生物医药产业基地永 旺路 37 号

（二）药品的信息

通用名	阿兹夫定片
英文名	Azvudine Tablets
化学名	1-(4-叠氮-2-脱氧-2-氟-β-D-呋喃核糖基)胞 嘧啶

化学结构	
分子式/分子量	C ₉ H ₁₁ FN ₆ O ₄ /286.22
结构特征	<p><input checked="" type="checkbox"/> 新化学实体</p> <p><input type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等</p> <p><input type="checkbox"/> 不适用</p> <p><input type="checkbox"/> 其他:</p>
剂型及规格	片剂。规格: (1) 1mg (2) 3mg
适应症等	<p><input checked="" type="checkbox"/> 适应症 <input type="checkbox"/> 功能主治 <input type="checkbox"/> 接种人群</p> <p>与核苷逆转录酶抑制剂及非核苷逆转录酶抑制剂联用, 用于治疗高病毒载量 (HIV-1 RNA ≥ 100000 copies/ml) 的成年 HIV-1 感染患者。</p>
用法用量	<p>HIV-1 感染患者的初始治疗应由有治疗 HIV 感染经验的医师进行。</p> <p>为确保给药剂量, 片剂应整片吞服, 不可碾碎。本品推荐剂量为成年患者每次 3mg, 每日 1 次, 于睡前空腹口服。</p>
受理的注册分类	化药注册分类 1 类
完成的临床试验内容	<p>境内 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input checked="" type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期</p> <p>境外 <input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期</p>

	其他：
临床试验的合规性	<p>临床试验批件号： 2013L00942 (1mg), 2013L00943 (3mg), 2015L05101 (补充申请)。</p> <p>临床试验通知书编号、伦理审查批件：<input checked="" type="checkbox"/>有<input type="checkbox"/>无</p> <p>知情同意书：<input checked="" type="checkbox"/>有<input type="checkbox"/>无</p>
附条件批准	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否，附加申请特殊审批程序。
优先审评审批	<p><input checked="" type="checkbox"/>是 <input type="checkbox"/>否</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> (一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药；</p> <p><input type="checkbox"/> (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格；</p> <p><input type="checkbox"/> (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗；</p> <p><input type="checkbox"/> (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品；</p> <p><input type="checkbox"/> (五) 符合附条件批准的药品；</p> <p><input type="checkbox"/> (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。</p>
申报情况	<input checked="" type="checkbox"/> 首次申请上市 <input type="checkbox"/> 增加新适应症

(三) 审评经过

受理日期：2020-06-28

召开会议情况：

序号	会议名称	会议时间
1	临床专业审评会	2020年11月19日
2	临床部门技术委员会	2020年11月26日
3	第一次合审会	2021年1月13日
4	统计专业审评会	2021年5月26日
5	第二次合审会	2021年6月3日
6	专家咨询会	2021年06月28日
7	第三次合审会	2021年7月8日

2021-01-26，首轮审评结束，结论为书面发补，涉及专业：临床、统计与临床药理、药学。2021-01-29 寄发企业。2021-03-08 企业回复书面发补资料。

(四) 其他

国家药典委员会核定本品中文通用名称为“阿兹夫定片”，英文名称为“Azvudine Tablets”。本报告中有使用阿兹夫定的研究代号“FNC”。

二、核查检验及合规评价情况

(一) 研制和生产现场检查情况

国家药品监督管理局审核查验中心联合北京市药品监督管理局于2021年2月6日至10日，对河南真实生物科技有限公司申报的阿兹夫定片（规格：1mg/3mg）进行了注册现场核查。现场核查结论为“通过”。

(二) 样品检验情况

中国食品药品检定研究院按照核定的质量标准，对两种规格动态生产批产品进行检验，结果符合规定。

(三) 药物临床试验数据核查

国家药品监督管理局审核查验中心与北京市药品监督管理局联合组织对本品 II 期临床试验进行了现场核查。核查未发现真实性问题，存在部分规范性问题，经评估对安全有效性结论不构成影响。

三、综合审评意见

(一) 适应症/功能主治

艾滋病，即获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是人类感染人类免疫缺陷病毒(HIV)后所导致免疫缺陷，并发一系列机会性感染及肿瘤，严重者可导致死亡的综合征。HAART 的应用使得 AIDS 从一种致命性疾病变为一种可以治疗的慢性疾病。但 AIDS 治疗仍存在各种问题，如需终身治疗；在积极治疗的情况下预后有无症状长期稳

定、致残和死亡等多种情况；且相当一部分患者因病毒耐药或药物不良反应等原因导致死亡。同时由于社会对感染者的歧视，也常常给感染者带来沉重的精神压力。另外，晚期并发症的治疗仍可能给家庭和社会带来沉重的经济负担和社会问题。目前 AIDS 在全球及我国的流行情况仍然严峻，我国 HIV 疫情整体保持低流行状态的同时，部分地区和部分特殊人群流行程度较高，并且存活的感染者和病人数明显增多，发病人数增加，根据国家卫健委公布的数据，截至 2020 年 10 月，我国现存艾滋病感染者 104.5 万，但传播影响因素更加复杂。

艾滋病目前尚无可彻底治愈的疗法。国内外指南均推荐高效联合抗逆转录病毒疗法（highly active antiretroviral therapy, HAART），俗称“鸡尾酒疗法”，即两个类别以上的抗逆转录病毒药物联用。目前有六类抗 HIV-1 抗病毒药物，包括核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）、非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTIs）、蛋白酶抑制剂（PIs）、整合酶抑制剂（INSTIs）、膜融合抑制剂（FIs）和 CCR5 抑制剂。初治患者推荐方案为 2 种 NRTIs 联合第三类药物治疗，第三类可以是 NNRTIs 或者增强型 PIs（含利托那韦或考比司他）或者 INSTIs。但在艾滋病的治疗中仍需迫切解决以下问题：

（1）改善用药的方便性和依从性，例如开发固定剂量复方制剂和长效制剂；（2）提高用药的耐受性和安全性，例如优化用药方案（降低依非韦伦剂量）、开发前体药物；（3）开发新靶点药物，以提高疗效，达到功能性治愈，或提高耐药屏障，解决多重耐药问题等。

阿兹夫定（FNC）为国产创新药，是新型核苷类辅助蛋白 Vif 和逆转录酶抑制剂，也是首个双靶点抗 HIV 药物。有望为 HIV 患者提供新的高效的抗病毒治疗选择和新的联合用药治疗方案选择。

（二）药学评价

（略）。

（三）药理毒理评价

综合此次申报资料及此前申请人提供的非临床试验资料，对本品药理毒理方面评价如下：

1. 有效性

非临床药效学研究结果显示：阿兹夫定对不同的宿主细胞显示出不同的细胞毒性，对不同的实验株有较好抑制效果。EC₅₀明显低于阳性对照化合物拉米夫定（3TC），治疗指数 TI 值高于 3TC。对不同亚型的临床分离株也有很好的抑制作用，而且对不同的耐药株均有很好的抑制作用。在结构上阿兹夫定的三磷酸酯（FNC-TP）可以有效抑制重组 HIV 逆转录酶活性。

2. 药代动力学

阿兹夫定的药代动力学存在一定种属差异，且在大鼠有性别差异。大鼠经口给予 0.26、0.52 和 1.04 mg/kg，犬经口给予 0.05、0.1、0.2 mg/kg，吸收动力学符合线性，大鼠生物利用度为 82.49%–90.14%。连续用药 2–3 天达到稳态，首末次用药主要动力学参数不变。阿兹夫定与人、犬和大鼠血浆蛋白结合率均小于 20%。

分布最多的组织是免疫器官胸腺和脾脏且消除较慢，主要通过肾脏排泄。阿兹夫定的代谢与 CYP3A、2D6/2D1、2C9/2C6 及 2C19/2C11 等多种亚型有关，1A2 参与了阿兹夫定在大鼠肝微粒体中的代谢，但未参与其在犬及人肝微粒体中的代谢。阿兹夫定对 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 均未见明显抑制作用，对 CYP1A2、2B6、3A4 的酶活性未见诱导作用。

3. 安全性

安全药理学：阿兹夫定经口给药对动物中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统未见明显不良影响。

单次给药和重复给药毒性试验结果显示：阿兹夫定的主要毒性靶器官为免疫脏器（胸腺、脾脏、淋巴结）、骨髓与消化系统（肝脏、胰腺、胃肠道）。大鼠连续 3 个月 NOAEL 为 0.5 mg/kg，大鼠连续 26 周经口给药的 NOAEL 为 0.3 mg/kg，Beagle 犬连续 1 个月和 39 周经口给药的 NOAEL 均为 0.1 mg/kg。

遗传毒性：本品 Ames 试验、CHL 染色体畸变试验和体内小鼠微核试验结果均为阳性。

生殖毒性：大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验结果显示：交配前后雌雄大鼠给药剂量为 5.0 mg/kg 可引起孕鼠卵巢重量降低，吸收胎数、总丢失数（率）、着床后丢失率升高，未见其他雌雄生殖系统、生育力、交配、妊娠、胚胎发育毒性等影响，对雄鼠生育力的 NOAEL 为 5.0 mg/kg，对雌鼠生育力及胚胎发育的 NOAEL 为 1.5 mg/kg。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验结果显示：大鼠妊娠第 6-15 天给药，1.5 和 5.0 mg/kg 剂量下可引起吸收胎数、着床后丢失率及总丢失率升高，胎仔体重、身长降低；5.0mg/kg 剂量下可引起胎仔骨骼发育迟缓；各组未见致畸作用；对大鼠胚胎-胎仔发育的 NOAEL 为 0.5 mg/kg。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验结果显示：兔妊娠第 6-18 天经口给药，3.0 mg/kg 剂量下产生母体毒性，包括主要为妊娠后期体重及增重、摄食量降低，子宫、卵巢重量和/或系数降低，并产生；胚胎及胎仔发育毒性，包括主要为早期吸收胎和吸收胎总数、着床后丢失率和总丢失率升高，、骨骼畸形率升高，黄体数、活胎数、妊娠率降低，胎仔重量和身长降低，骨骼畸形率升高。对母体及胚胎及胎仔发育的 NOAEL 均为 1.0 mg/kg。

大鼠围产期生殖毒性试验结果显示：大鼠妊娠第 15 天至分娩第 21 天经口给药，5.0 mg/kg 剂量下可致母体死亡，母体毒性包括体重、摄食量、子宫重量/系数降低，吸收胎、死胎数升高，F1 子代体重、哺育成活率、阴道张开及阴茎龟头包皮裂开时间延长，翻正反射及悬崖回避阳性率及学习能力降低；1.5 mg/kg 剂量下母体体重、摄食量、子宫重量/系数降低，子代离乳前体重降低。母体和子代大鼠的 NOAEL 分别为 0.5 和 1.5 mg/kg。该试验中测定了大鼠乳汁中的药物浓度，结果显示：阿兹夫定可通过血乳屏障，经乳汁排出。

致癌性：未开展。

综上，本品作为新的核苷类逆转录酶抑制剂，作用机制明确、体外抗 HIV 活性高，抗耐药性较拉米夫定提高。安全性方面，现有研究信息显示本品主要毒性靶器官为免疫系统、造血系统和消化系统，与已上市核苷类逆转录酶抑制剂一致，未见非预期毒性，且有一定安全范围。本品遗传毒性试验结果阳性，可能主要与其药理作用机制（抑制核苷酸逆转录酶）有关，其致癌性风险尚需通过后续致癌性试验评价。

本品临床上拟长期用药，治疗周期超过 6 个月，目前尚未开展致癌性试验。根据 ICH S1 和 M3 要求：对于开发用于治疗某些严重疾病的药物，在批准上市前可不必进行致癌试验，但要求在获准上市后进行。申请人需按照 ICH S1 和 M3 相关要求上市后完成本品致癌性试验，并及时修改完善说明书相关内容。

（四）临床药理学评价

1. 单次给药耐受性及药代动力学研究

采用开放、非对照单一剂量递增的试验设计，进行阿兹夫定片在 HIV 感染者中单次给药安全性、耐受性及药代动力学临床研究，共入组 40 例 HIV 感染者，剂量组和各组例数如下：

试验组别	1	2	3	4	5
给药剂量	1mg	2mg	3mg	4mg	5mg
受试例数	2+6	8	8	8	8

采用 HPLC/MS/MS 方法测定了 40 例受试者血浆和尿液中 FNC 的浓度。

阿兹夫定片口服给药后，体内血浆药物浓度较低，且个体差异较大。1mg 剂量组未检测出血药浓度，2mg 剂量组中 2 例受试者未检测出血药浓度。3mg，4mg 和 5mg 组 AUC_{0-t} 逐渐增大，4mg 剂量组 C_{max} 均值最高，与 3mg 和 5mg 并无统计学差异。各剂量组 T_{max} 、 MRT_{0-t} 及 $t_{1/2}$ 相近， T_{max} 均在 1h 左右， MRT_{0-t} 及 $t_{1/2}$ 均大于 4h 和 8h，提示 FNC 在体内吸收较快，消除较慢。药时曲线存在多峰现象。

受试者排尿量差异较大。同剂量组 FNC 排泄量个体差异较大。各剂量组 FNC 平均排泄率相近，分别为 7.72 ± 4.03 、 9.36 ± 4.58 、 6.39 ± 3.62 、 7.42 ± 1.73 、 $9.73 \pm 6.03\%$ 。0-12h 排泄量占总排泄量 0-24h 的 70% 以上。阿兹夫定的平均总排泄量不超过给药总量的 10%。随着给药剂量增加，尿中 FNC 总排泄量增加。

本研究中阿兹夫定片总体安全性可接受。

2. 多次给药耐药性及药代动力学研究

本研究采用开放、非对照试验设计，进行了阿兹夫定片在 HIV 感染者中多次给药安全性、耐受性及药代动力学临床研究，共入组 16 例 HIV 感染者，剂量组、各组例数及给药方法如下：

试验组别	A	B
给药剂量	2mg	4mg
受试例数	8	8
给药方法	2 次/天，2 片/次，两次给药间隔 12 小时，连续口服 7 天	每天次早晨空腹给药，4 片/次，连续口服 7 天

2mg (BID) 组和 4mg (QD) 组连续给药 4 天基本已达稳态。HIV 感染者多次口服不同剂量阿兹夫定片后，2mg 剂量组首末次给药后 T_{max} 分别为 $1.19 \pm 1.3h$ 、 $1.94 \pm 2.5h$ ， C_{max} 分别为 $1.95 \pm 1.1ng/mL$ 、 $2.17 \pm 0.7ng/mL$ ， $t_{1/2}$ 分别为 $7.43 \pm 2.6h$ 、 $9.69 \pm 2.2h$ 。第一次给药间隔 AUC_{0-12h} 为

6.95 ± 2.4 ng · h · mL⁻¹，末次给药后为 14.79 ± 3.6 ng · h · mL⁻¹。

多次给药后末次 AUC_{0-12h}/首次 AUC_{0-12h} 比值为 249.55 ± 159.78%。

2mgBID 给药 HIV 感染者体内 FNC 有一定蓄积。

4mg 剂量组首末次给药后 T_{max} 分别为 1.66±2.6h、0.94±0.7h，C_{max} 分别为 4.41 ± 4.6 ng/mL、3.48 ± 2.7 ng/mL，t_{1/2} 分别为 11.42±2.2h、9.28±2.2h，AUC_{0-24h} 分别为 21.03±13.2 ng · h · mL⁻¹、23.62±12.6 ng · h · mL⁻¹。多次给药后末次 AUC_{0-24h}/首次 AUC_{0-24h} 比值为 116.43 ± 22.0%。4mgQD 给药 HIV 感染者体内 FNC 基本无蓄积。

2mg 剂量组和 4mg 剂量组末次给药后比较，4mg 组 Vd 和 CL 约为 2mg 组的 2 倍，4mg 剂量组的 T_{max}，C_{max}，AUC_{0-24h} 高于 2mg 剂量组。

2mg 组和 4mg 组用药后 HIV 病毒载量值均有显著降低 (P < 0.05)，但两组间差异无统计学意义 (P > 0.05)。2mg 组受试者 HIV 病毒载量下降 1.60 ~ 4.61 log₁₀ copies/mL (2.56 ± 0.96)，4mg 组受试者 HIV 病毒载量下降 1.60 ~ 3.03 log₁₀ copies/mL (2.49 ± 0.45)。连续给药 7 天后，2mg 组有 1 例受试者 HIV 病毒载量较基线升高，治疗无效。4mg 组全部受试者 HIV 载量较基线升高，治疗有效。

2mg 组和 4mg 组用药后 CD4+T 细胞计数有增加趋势，差异无统计学意义 (P > 0.05)。另外，用药前后 CD4+T 细胞计数差异两组间无统计学意义 (P > 0.05)。

3. 餐后药代动力学研究

采用随机双周期交叉设计，进行了 FNC 餐后药代动力学临床研究，共入组 12 例健康受试者。

分组	各组例数	给药剂量
空腹 (餐后)	6	4mg

餐后（空腹）	6	
--------	---	--

餐后单次口服 FNC 与空腹单次口服 FNC 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均数的比值分别为 142.54%、163.71% 和 114.92%，其中 90%CI 分别为 (78.45%，258.98%)，(109.92%，243.80%) 和 (58.19%，226.93%)，不在 80.00%-125.00% 的范围内，且 AUC_{0-t} 的 90% CI 不包含 100%，表明餐后给药可提高 FNC 在体内的暴露程度。

空腹和餐后服用 FNC 相比，AE 发生率相近。

4. 药物相互作用临床研究

(1) 阿兹夫定片与富马酸替诺福韦二吡呋酯片 (TDF) 相互作用

采用三周期随机自身 3×3 拉丁方试验设计进行了 FNC 与 TDF 相互作用临床研究，共入组 15 例健康受试者，各组情况如下：

分组	各组例数	给药剂量
FNC+TDF, FNC, TDF	5	FNC 4mg, TDF 300mg
TDF, FNC+TDF, FNC	5	
FNC, TDF, FNC+TDF	5	

受试者单独服用 7 天 FNC 或联合服用 7 天 FNC 和 TDF，FNC+TDF/FNC 的 $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{0-t,ss}$ 几何均数的比值分别为 90.11% 和 286.28%，其 90%CI 分别为 (55.50%，146.32%) 和 (108.40%，756.03%)，不在 80.00%-125.00% 的范围内。剔除 001 号受试者（仅一个时间点可测到血药浓度）后，FNC+TDF/FNC 的 $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{0-t,ss}$ 几何均数的比值分别为 64.43% 和 109.53%，其 90%CI 分别为 (40.61%，102.23%) 和 (69.27%，173.19%)。

受试者单独服用 7 天 TDF 或联合服用 7 天 FNC 和 TDF，FNC+TDF/TDF 的 $C_{max,ss}$ 、 $AUC_{0-t,ss}$ 几何均数的比值分别为 82.45% 和 94.57%，其 90%CI 分别为 (69.91%，97.24%) 和 (84.45%，105.90%)，不在 80.00%-125.00% 的范围内。

单独服用 FNC 或 TDF，与联合服用 FNC+TDF 相比，AE 发生率相近，总体安全尚可。

(2) 阿兹夫定片与依非韦伦片 (EFV) 相互作用

采用单中心、开放、同种序贯交叉设计进行了 FNC 与 EFV 相互作用临床研究，共入组 24 例健康受试者，各组情况如下：

分组	各组例数	给药剂量
FNC/FNC+EFV	12	FNC 4mg, EFV 600mg
EFV/EFV+FNC	12	

受试者单独服用 7 天 FNC 后再联合服用 FNC 和 EFV14 天，FNC+EFV/ FNC 的 $C_{max, ss}$ 、 $AUC_{0-t, ss}$ 、 $AUC_{0-\infty, ss}$ 几何均数的比值分别为 177.47%、231.5%和 189.28%，其 90%CI 分别为 (113.79%，276.77%)，(142.98%，375.00%)和 (95.49%，375.17%)，不在 80.00%–125.00%的范围内，且 $C_{max, ss}$ 和 AUC_{0-t} 的 90% CI 不包含 100%。

受试者单独服用 14 天 EFV 后再联合服用 FNC 和 EFV7 天，EFV+FNC/EFV 的 $C_{max, ss}$ 、 $AUC_{0-t, ss}$ 几何均数的比值分别为 84.37%和 91.00%，其 90%CI 分别为 (43.69%，162.91%)和 (46.96%，176.31%)，不在 80.00%–125.00%的范围内，由于 90%CI 包含了 100%，仍无法判断多次服药时 FNC 是否对 EFV 的药动学的影响。

联合服用 FNC+EFV 与单独服用 FNC 或 EFV 相比 AE 发生率稍高。

5. 患者药效学研究

HIV 感染者连续服药 7 天 2mg 和 3mg 的 FNC 后，HIV 病毒载量值均有显著降低 ($P < 0.001$)。其中，2mg 组 8 例受试者用药后 HIV 病毒载量较基线平均下降 $1.67 \log_{10}$ copies/mL。3mg 组 8 例受试者用药后 HIV 病毒载量较基线平均下降 $1.20 \log_{10}$ copies/mL。

2mg 组用药后 CD4+T 细胞计数有增加趋势，平均上升 123.37cells/mm³，用药前后差异有统计学意义（P=0.020）。3mg 组 CD4+T 细胞计数用药前后差异无统计学意义（P=0.792）。

体外研究表明，阿兹夫定的 EC₅₀ 最大为 6.92nM（1.98ng/mL）。2mg（BID）和 4mg（QD）连续 7 天给药后的人体 C_{min} 数据大于大部分体外抗 HIV 药效学实验中 FNC 的 EC₅₀ 值。

完成的临床药理学研究基本符合上市要求，以下内容建议申请人于上市后进一步研究：

（1）按照《药物相互作用研究技术指导原则》要求开展 DDI 相关研究；

（2）完善人体物料平衡研究方案，开展相关研究；

（3）开展特殊人群的药代动力学及用法用量研究；

（4）PK 数据显示本品存在较大个体差异，建议结合 III 期研究进一步研究可能影响暴露的因素（如疾病状态等内、外因素）、本品 PK/PD 特征、E-R 关系。

（5）在完成上述研究后，完善说明书相关内容。

（五）有效性评价

1. 关键临床试验设计

申请人开展了一项 II 期研究作为支持上市的关键安全有效性证据。

该研究为一项多中心、随机、双盲双模拟、阳性对照 II 期研究，探索不同剂量阿兹夫定与富马酸替诺福韦二吡呋酯+依非韦伦联合用药对比拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯+依非韦伦在 HIV 初治患者中的安全有效性（研究编号 GQ-FNC-201）。试验在国内 5 个中心进行。受试者为未接受过抗 HIV 病毒治疗的 HIV 感染者，要求 HIV 病毒载量 ≥ 1000 copies/mL。受试者分为四组：阿兹夫定片 2mg 组、阿兹夫定片 3mg 组、阿兹夫定片 4mg 组和拉米夫定片 300mg 组，背景治疗为富马酸替诺福韦二吡呋酯片 300mg+依非韦伦片 600mg，疗程 48 周。主要疗效指标为治疗 48 周后 HIV 病毒载量水平 < 50 copies/mL 的受试者比例；次要疗效指标包括：治疗前后 HIV 病毒载量对数值的变化；治疗前后 HIV 病毒载量水平较基线下降 $\geq 1 \log_{10}$ 的受试者数量；治疗前后 CD4 细胞计数的变化等。常规安全性观察。制定了统计分析计划。

2. 临床与统计评价

主要试验结果如下：

受试者分配： 申请人结果显示，完成 48 周访视或中途脱落的受试者共 172 例纳入本次分析，其中 FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组、3TC 组均为 43 例。172 例受试者中未完成 48 周访视而脱落的受试者共 17 例，其中 FNC 2mg 组 7 例、FNC 3mg 组 4 例、FNC 4mg 组 3 例、3TC 组 3 例；155 例受试者完成 48 周访视，其中 FNC 2mg 组 36 例、FNC 3mg 组 39 例、FNC 4mg 组 40 例、3TC 组 40 例。172 例受试者中 2 例（FNC 2mg 组 1 例、FNC 3mg 组 1 例）因退出前

未接受研究药物不纳入 FAS 和 SS 集分析；3 例（FNC 2mg 组 1 例、FNC 4mg 组 1 例、3TC 组 1 例）因违背试验方案不纳入 PPS 集，14 例（FNC 2mg 组 6 例、FNC 3mg 组 4 例、FNC 4mg 组 2 例、3TC 组 2 例）因 AE、更换治疗方案、失访等原因退出不纳入 PPS。

人口学和基线特征： 申请人结果显示，共 170 例受试者进入 FAS 集。FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组平均年龄分别是 29.7 ± 9.25 、 26.9 ± 7.52 、 31.0 ± 9.67 、 32.9 ± 10.76 岁，平均身高分别是 173.5 ± 6.77 、 173.0 ± 4.97 、 174.3 ± 6.61 、 173.5 ± 5.52 cm，平均体重分别是 67.08 ± 11.807 、 64.29 ± 9.109 、 67.38 ± 11.169 、 66.76 ± 8.943 kg，平均 BMI 分别是 22.173 ± 2.9379 、 21.455 ± 2.6637 、 22.220 ± 3.6602 、 22.158 ± 2.7433 kg/m²，男性比例分别是 88.1%、100.0%、100.0%、100.0%，汉族比例分别是 88.1%、97.6%、93.0%、93.0%。FAS 集 FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组基线平均 HIV-1 RNA 分别是 4.776 ± 0.4653 、 4.555 ± 0.4836 、 4.495 ± 0.5591 、 4.645 ± 0.4248 log₁₀ copies/ml，组间比较差异有统计学意义（P<0.05）；其中基线 HIV-1 RNA ≥ 100000 copies/ml 的受试者比例分别为 35.7%、19.0%、16.3%和 14.0%，基线 HIV-1 RNA <100000 copies/ml 的受试者比例分别为 64.3%、81.0%、83.7%和 86.0%，组间比较差异无统计学意义（P>0.05）。PPS 集 FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组基线平均 HIV-1 RNA 分别是 4.787 ± 0.4624 、 4.518 ± 0.4541 、 4.492 ± 0.5732 、 4.632 ± 0.4249 log₁₀ copies/ml，组间比

较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 其中基线 HIV-1 RNA ≥ 100000 copies/ml 的受试者比例分别为 36.1%、15.4%、17.5%和 12.5%, 基线 HIV-1 RNA < 100000 copies/ml 的受试者比例分别为 63.9%、84.6%、82.5%和 87.5%, 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 。

FAS 集 FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组基线平均 CD4+T 细胞计数分别是 323.447 ± 163.5945 、 360.992 ± 205.9053 、 350.293 ± 124.2240 、 314.030 ± 124.6295 个/ μL , 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 其中 CD4+T 细胞 ≥ 350 个/ μL 的比例分别为 35.7%、38.1%、44.2%、32.6%, CD4+T 细胞 < 350 个/ μL 的比例分别为 64.3%、61.9%、55.8%、67.4%, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。

PPS 集 FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组基线平均 CD4+T 细胞计数分别是 316.307 ± 168.3971 、 367.170 ± 207.2518 、 340.490 ± 122.6559 、 322.587 ± 124.7843 个/ μL , 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 其中 CD4+T 细胞 ≥ 350 个/ μL 的比例分别为 30.6%、38.5%、40.0%、35.0%, CD4+T 细胞 < 350 个/ μL 的比例分别为 69.4%、61.5%、60.0%、65.0%, 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。

主要疗效指标: 申请人结果显示, 治疗 48 周后, FAS 中, FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组的 HIV-1 RNA < 50 copies/ml 受试者百分率分别为 88.1%、92.9%、93.0%和 90.7%; logistic 回归分析结果显示, 受试者所在组别、中心、性别及基线 CD4+T 细胞计数水平对治疗 48 周后 HIV-1 RNA < 50

copies/ml 百分率无显著影响 ($P>0.05$)，基线 HIV-1 RNA 水平对 HIV-1 RNA <50 copies/ml 百分率有影响 ($P<0.05$)。PPS 中，FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组的 HIV-1 RNA <50 copies/ml 受试者百分率分别为 97.2%、100%、100%和 97.5%；logistic 回归分析显示，受试者所在中心、组别、性别、基线 HIV-1 RNA 和 CD4+T 细胞计数水平对治疗 48 周后 HIV-1 RNA <50 copies/ml 百分率无显著影响 ($P>0.05$)。

次要疗效指标：次要疗效终点治疗前后 HIV-1 RNA 对数值的变化、治疗前后 HIV-1 RNA 水平较基线下降 $\geq 1 \log_{10}$ 的受试者数量、治疗前后 CD4+T 细胞计数的变化三个指标四组间差异均无统计学意义。审评认为申请人的次要疗效指标存在的问题与主要疗效指标类似。

统计专业评价：

由于存在申请人未明确研究设计、未事先建立有效性的研究假设等问题且未按照药物临床试验的一般统计学分析方法进行统计分析，审评无法进行统计学推断，无法得出任何一个剂量下的确证性结果。首轮审评结束后，2021-01-29 发补，2021-03-08 企业回复书面发补资料。对补充资料评价如下：

申请人提出，本品 II 期临床试验的目的是通过比较给药 48 周后 HIV-RNA <50 copies/ml 的受试者比例的差值验证阿兹夫定片三联疗法（即阿兹夫定片+TDF+EFV）的疗效非劣于拉米夫定三联疗法

(即：拉米夫定+TDF+EFV)的疗效，其非劣效界值确定方法和非劣效检验的结果如下：

非劣效界值的选择依据：非劣效界值确定方法分以下两种：1) 本研究参考了 FDA 于 2015 年发布的指导原则《Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry》，该指导原则建议主要终点指标设置为第 48 周时 HIV RNA<50copies/mL，并推荐非劣效界值 (M2) 为 10%-12%。2) 根据非劣效界值确定方法，因为不可能应用安慰剂直接治疗 HIV，则在数据库中检索拉米夫定 (3TC)+TDF+EFV 与安慰剂+TDF+EFV 对比研究，经检索发现，初治人群中未检索到同样评价指标的 TDF+EFV 疗法试验结果汇报文献。故本研究拟参照 Girard 等 (2009) 进行的在维持治疗的人群 (<50copies) 中的 TDF+3TC+EFV (简称拉米夫定三联) VS EFV+TDF (简称两联) 的比对研究结果推导非劣效界值。该研究以给药 48 周 HIV-RNA<50copies/ml 的受试者比例作为主要疗效指标。

非劣效试验中通常以 PPS 人群作为疗效评价的主要分析人群，因此本研究在确定非劣效界值时，将以 Girard 等 (2009) 研究的 PPS 分析结果作为主要依据。在该研究 PPS 人群中，拉米夫定三联疗法与两联疗法 48 周 HIV-RNA<50copies/ml 的受试者比例之差及 95% CI 为 10.00% (0.86%, 19.14%)。考虑到该研究采用了两联疗法作为对照，而未采用安慰剂对照，因此在本研究中，借鉴拉米夫定三联疗法与两联疗法 48 周 HIV-RNA<50copies/ml 的受试者比例之

差，即以拉米夫定三联疗法与两联疗法的有效率差点估计（10%）作为拉米夫定三联疗法的绝对疗效，确定非劣效界值时的效应量

（M1）。考虑本研究中将至少保留该效应量的 50%，则非劣效界值为 $M2=M1 \times (1-f) = 0.1 \times 0.5 = 0.05$ 。

非劣效检验：在针对发补意见的补充分析中，进行了 PPS 人群的非劣效检验。在补充分析中，以 3TC 组为阳性对照，2mg、3mg 及 4mg 组分别与 3TC 组进行非劣效检验。以 48 周 HIV-RNA<50copies/ml 的受试者比例作为评价终点，针对以上两种非劣效界值，该研究非劣效结果如下：1）非劣效界值设定为-10.00%，非劣效检验方法采用连续型校正的正态近似法，检验水准为单侧 0.025。非劣效检验结果显示，PPS 人群中 4mg 组与 3TC 组比较，48 周 HIV-RNA<50copies/ml 的受试者比例之差及 95% CI 为 2.50%（-4.84%，9.84%）；3mg 组与 3TC 组比较的率差及 95% CI 为 2.50%（-4.87%，9.87%）。3mg 组和 4mg 组与 3TC 组率差的 95%置信区间下限均高于非劣效界值-10.00%。因此可以认为 3mg 组和 4mg 组与 3TC 组相比均达到了非劣效。2）非劣效界值设定为-5.00%，非劣效检验方法采用连续型校正的正态近似法，检验水准为单侧 0.025。非劣效检验结果显示，PPS 人群中 4mg 组与 3TC 组比较，48 周 HIV-RNA<50copies/ml 的受试者比例之差及 95% CI 为 2.50%（-4.84%，9.84%）；3mg 组与 3TC 组比较的率差及 95% CI 为 2.50%（-4.87%，9.87%）。3mg 组和 4mg 组与 3TC 组率差的 95%置信区间下限均高于非劣效界值-5.00%。因此可以认为 3mg 组和 4mg 组与 3TC 组相比均达到了非劣效。

申请人根据 FDA 指导原则和相关文献给出了事后非劣效界值 10%或 5%，统计专业建议临床审评部门关注该界值的临床合理性。申请人认为“非劣效试验中通常以 PPS 人群作为疗效评价的主要分析人群”，但审评认为，根据《药物临床试验的生物统计学指导原则》要求，需用 PPS 和 FAS 作为分析人群，两个分析集所得出的结论通常应一致，否则应分析并合理解释导致不一致的原因。另外，由于申请人事先未明确研究设计，未建立明确的研究假设，未考虑多重性问题等，虽然给出了事后非劣效界值并进行了非劣效检验，但审评仅能对申请人的分析结果进行复核，无法进行统计推断。

统计学审评结论：基于以上内容审评认为，建议临床审评部门关注申请人拟定的事后非劣效界值 10%或 5%的临床合理性；由于申请人事先未明确研究设计，未建立明确的研究假设，未考虑多重性问题等，虽然给出了事后非劣效界值并进行了非劣效检验，但已经导致进行统计推断的先决条件缺失，仅能对其分析结果进行复核，建议临床审评部门对分析结果进行综合评价。

临床专业评价：

作为 II 期探索性研究，该方案总体设计、对照选择、疗效指标、目标人群等关键要素基本符合美国 FDA 指南《Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry》以及我国起草中的《抗 HIV 感染药物临床试验技术指导原则》要求。只是美国 FDA 指南建议在根据重要基线因素分层时 CD4+T 细胞

计数以 < 200 对比 ≥ 200 个/ μL ，而本方案中以 350 个/ μL 为分界进行分层。这与我国临床实践有关(中华医学会感染病学分会艾滋病学组《艾滋病诊疗指南第三版(2015版)》，中华临床感染病杂志，2015, 08(05)：385-401)，审评接受。

治疗 48 周后，主要疗效终点两两组间对比无统计学差异，数值上，阿兹夫定 3mg、4mg 组好于对照组。但由于该研究无统计学假设，难以通过该结果认定阿兹夫定 3mg、4mg 每日一次剂量疗效等效于或优于对照药拉米夫定。在 FAS 集和 PPS 集 HIV-1 RNA < 50 copies/ml 受试者百分率的疗效历时性分析中，治疗 12、24 周时，HIV-1 RNA < 50 copies/ml 受试者百分率 FNC 3mg 略高于 FNC 2mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组。次要疗效终点治疗前后 HIV-1 RNA 对数值的变化、治疗前后 HIV-1 RNA 水平较基线下降 $\geq 1 \log_{10}$ 的受试者数量、治疗前后 CD4+T 细胞计数的变化三个指标四组见均无统计学差异。分层分析中，回归分析显示，FFS 中心、组别、性别和 CD4+T 细胞计数水平 (≥ 350 个/ μl 和 < 350 个/ μl) 对主要疗效指标均无显著影响 ($P > 0.05$)。基线 HIV-1 RNA (≥ 100000 copies/ml < 100000 copies/ml) 对主要疗效指标有影响 ($P < 0.05$)。而 PPS 集分析中，以上因素均不影响 HIV-1 RNA < 50 copies/ml 百分率。且在基线高 HIV-1 RNA 载量患者、基线低 CD4+T 细胞计数患者中进行了分析，四组主要疗效终点无统计学差异，数值上阿兹夫定组好于对照拉米夫定组。在 HIV-1 感染者的抗病毒治疗中，基线高水平 HIV-1 RNA

和 CD4+T 细胞计数较低是治疗的难点，该数据一定程度上为本品在较为难治患者中的有效性提供依据。

筛选期进行基因耐药检测。方案中规定受试者给药后抗病毒疗效不佳或失败时需要进行基因耐药检测。阿兹夫定片组病毒学应答异常的 3 例受试者中有 2 例可能与耐药相关。临床试验报告中对病毒学治疗失败、病毒学反弹病例与耐药关系描述不够清晰，建议申请人描述每一例病毒学治疗失败、病毒学反弹的受试者耐药基因检测情况。申请人补充资料中，对四例病毒学异常（其中两例为病毒学反弹）情况进行说明。结合首次申报资料及补充资料评价，共有四例受试者出现病毒学异常，其中阿兹夫定组 3 例，这 3 例中的 1 例病毒学反弹考虑耐药相关、1 例病毒学异常考虑耐药相关、1 例病毒学反弹考虑未按方案用药。总的来说阿兹夫定组给药后出现的 3 例病毒学异常中 2 例考虑与耐药相关，3TC 组 1 例病毒学异常考虑与耐药相关。

（六）安全性评价

1. 安全性数据

II 期临床试验安全性数据

FAS 集和 SS 集中 FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组 FNC 的平均药物暴露量分别为 1187.8 ± 376.74 、 $1273.6 \pm$

248.37、1267.9 ± 271.02、1249.1 ± 325.86mg，各组间比较差异均无统计学意义（P>0.05）。

本研究共 170 例受试者（FNC 2mg 组 42 例、FNC 3mg 组 42 例、FNC 4mg 组 43 例、3TC 组 43 例）纳入安全性分析集。FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组、3TC 组不良事件总发生率（95.2%、97.6%、97.7%、95.3%）和严重程度相似，与药物有关的不良事件总发生率（85.7%、92.9%、93.0%、88.4%）和严重程度相似，组间比较差异无统计学意义（P>0.05）。试验期间未发生死亡事件；3TC 组 1 例受试者发生与药物可能无关的严重不良事件（12.3%）；FNC 组 1 例 SAE 与研究药物肯定无关（腹股沟疝），受试者继续参与试验并完成研究。在所有发生的不良反应中，导致受试者脱落的不良反应仅 3 例，分别为 FNC 3mg 组（2.4%）、FNC 4mg 组（2.3%）、3TC 组（4.7%）各 1 例，组间比较差异无统计学意义（P>0.05）。

FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组发生率最高的不良事件为头晕（47.6%、66.7%、55.8%、55.8%），其次为丙氨酸氨基转移酶升高（38.1%、23.8%、46.5%、30.2%）、血尿酸升高（31.0%、16.7%、20.9%、23.3%）、鼻咽炎（23.8%、23.8%、23.3%、14.0%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（14.3%、11.9%、32.6%、9.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（19.0%、11.9%、20.9%、14.0%）。FNC 三个剂量组中 FNC 3mg 组头晕的不良事件发生率略高于 3TC 组，其他常见不良事件发生率略低于 3TC 组或与之相近。各组间不良事件发生率相近，没有明显差异。

FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组和 3TC 组发生率最高的不良反应为头晕（38.1%、59.5%、51.2%、53.5%），其次为丙氨酸氨基转移酶升高（35.7%、23.8%、41.9%、25.6%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（14.3%、11.9%、32.6%、9.3%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（16.7%、11.9%、20.9%、14.0%）、血尿酸升高（14.3%、11.9%、16.3%、14.0%）。FNC 三个剂量组中 FNC 3mg 组头晕的不良反应发生率略高于 3TC 组，其他常见不良反应发生率略低于 3TC 组或与之相近。各组间不良反应发生率相近，没有明显差异。

头晕是发生率最高的不良事件和不良反应，FNC 各剂量组间与 3TC 组的不良事件和不良反应发生率相近，考虑与 EFV 相关。抗病毒治疗过程中，肝损害也是常见的不良反应，AST、ALT、 γ -GT 升高不良反应主要表现为 1-2 级，3 级仅在 FNC 3mg 组发生（4.8%，2/42），未发生 4 级肝功能指标异常的不良反应，TDF 说明书中 TDF+EFV+3TC 联合用药，观察到的 3 级/4 级实验室异常不良反应中，AST 发生率 5%、ALT 发生率 4%，EFV 说明书中接受 600mg EFV 的患者中有 3%AST 和 ALT 升高到正常值上限的 5 倍以上，有 4%患者 γ -GT 高到正常值上限的 5 倍以上。

2 级不良反应发生率最高的为血磷降低，FNC 2mg 组、FNC 3mg 组、FNC 4mg 组、3TC 组发生率分别为 9.5%、4.8%、11.6%、7.0%。研究者认为此与 TDF 相关。

表 7 GQ-FNC-201 研究中治疗后 2 级不良反应发生率

2mg 组 (%)	3mg 组 (%)	4mg 组 (%)	3TC 组 (%)	总计 (%)
n=42	n=42	(%)	(%)	n=170

			n=43	n=43	
各类检查	11 (26.2)	4 (9.5)	16 (37.2)	9 (20.9)	40 (23.5)
丙氨酸氨基转移酶升高	2 (4.8)	1 (2.4)	4 (9.3)	2 (4.7)	9 (5.3)
γ-谷氨酰转移酶升高	0 (0)	0 (0)	6 (14.0)	1 (2.3)	7 (4.1)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	1 (2.4)	2 (4.8)	2 (4.7)	0 (0)	5 (2.9)
血磷降低	4 (9.5)	2 (4.8)	5 (11.6)	3 (7.0)	14 (8.2)
血肌酸磷酸激酶升高	0 (0)	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (4.7)	4 (2.4)
血葡萄糖升高	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
各类神经系统疾病	3 (7.1)	3 (7.1)	5 (11.6)	3 (7.0)	14 (8.2)
头晕	3 (7.1)	3 (7.1)	5 (11.6)	3 (7.0)	14 (8.2)
胃肠系统疾病	2 (4.8)	3 (7.1)	0 (0)	0 (0)	5 (2.9)
腹泻	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)	3 (1.8)
皮肤及皮下组织类疾病	2 (4.8)	3 (7.1)	2 (4.7)	5 (11.6)	12 (7.1)
药疹	1 (2.4)	2 (4.8)	0 (0)	2 (4.7)	5 (2.9)
过敏性皮炎	1 (2.4)	0 (0)	2 (4.7)	2 (4.7)	5 (2.9)

治疗后血常规、尿常规、血生化、心肌酶谱、血乳酸、生命体征、体格检查、心电图、腹部 B 超、胸部 X 线检查仅个别受试者个别指标发生异常有临床意义的变化，各项检查四个治疗组出现异常

变化的指标及发生率相近，无明显差异。未发生肾小球滤过率异常的不良事件和不良反应。治疗期间，四个治疗组肾小球滤过率的均值均在正常范围内，未见有临床意义的组间差别。未发生中重程度及严重的非预期不良反应。

整体安全性概述

在本品的整个临床开发项目中一共有 295 名受试者（244 名 HIV 感染受试者和 51 名健康受试者）至少接受了 1 剂 FNC 治疗或给药。其中有 56 名完成患者药代动力学研究，51 名患者完成生物药剂学研究，115 名患者完成为期 48 周的临床安全性及有效性对照研究。研究结果提示，阿兹夫定片在 HIV 感染者中 1mg-5mg 单次给药是安全耐受的，出现的不良反应均为轻度，主要表现为发热、头晕、恶心、腹泻等，全部是目前已上市同类抗 HIV 药物已报道的不良反

应，经过药物对症治疗或不经治疗均能恢复正常。

整体安全性结论

各研究给药期间，发生的不良反应均为已上市抗 HIV 药物常见不良反应，严重程度主要为 1-2 级，FNC 各剂量组均未出现与药物相关的严重不良反应，未出现因 SAE 而导致的退出，各试验组均未发生死亡事件。在既往未接受过抗 HIV 治疗的给予 FNC 3mg 每日一次的安全性特征与 3TC 相当，安全性及耐受性良好。

2. 临床与统计评价

在本品的整个临床开发项目中一共有 295 名受试者（244 名 HIV 感染受试者和 51 名健康受试者）至少接受了 1 剂 FNC 治疗或给药。

申请人起草的说明书【用法用量】中，拟推荐剂量为每日 3mg，每日一次。295 例受试者中部分患者接受低于 3mg qd 剂量阿兹夫定给药或给药周期短。参考 FDA 指南推荐对于初始批准（第 1 组至第 3 组），根据预期的说明书适应症声明和特定药物的安全性特征，300 至 500 名接受 24 至 48 周预期剂量治疗的患者的安全性数据应足够。目前本品提供的人体安全性暴露数据较低。

现有临床研究结果显示，本品临床试验中较常见的不良反应包括：头晕、发热、恶心、腹泻、丙氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血尿酸升高、血磷降低，与其他同类药物不良反应类型相似，其中部分也可能与联合用药方案中其他两种药物相关。FNC 组两例受试者由于 AE 退出研究，3mg 组 1 例，药物性皮炎，4mg 组 1 例，过敏性皮炎。3TC 组两例受试者由于 AE 退出，原因分别为结核性腹膜炎、药疹。在探索的 1-5mg 剂量中，整体安全耐受性尚可，不良反应严重程度多为 1-2 级，无与本品相关的 SAE 发生，无死亡事件。

综上，阿兹夫定片在 HIV 感染者中 1mg-5mg 单次给药是耐受性尚可，出现的不良反应均为轻度，主要表现为发热、头晕、恶心、腹泻等，经过药物对症治疗或不经治疗均能恢复正常。FNC 各剂量组均未出现与药物相关的严重不良反应，未出现因 SAE 而导致的退

出，各试验组均未发生死亡事件。在既往未接受过抗 HIV 治疗的患者，给予 FNC 3mg 每日一次的安全性特征与 3TC 相当，安全性及耐受性良好。

（七）附条件上市申请评价

本品此次上市申请递交了 II 期临床试验资料，未包括 III 期临床试验结果。但在前期沟通交流中，讨论了 III 期临床试验方案，此次申请，也再次递交了 III 期临床试验方案。申请人提交了《关于阿兹夫定片抗艾滋病病毒 II 期临床附条件上市注册申请加快审评审批的申请》，提出：阿兹夫定片符合具有明显临床价值的附条件批准的药品，且用于治疗严重危害人民健康的重大疾病—艾滋病的药品等多重条件，因此申请加快审评阿兹夫定片 II 期临床试验附条件上市申请。

申请人递交了上市后研究计划，此次申报递交了两项临床研究方案：

III 期临床试验方案：评价阿兹夫定联合富马酸替诺福韦二吡呋酯与依非韦伦在未接受过抗病毒治疗的 HIV 感染者中有效性和安全性的随机、双盲双模拟、阳性对照 III 期临床研究（方案编号：GQ-FNC-301）。共拟纳入 720 例受试者，试验周期 96 周。III 期研究方案已与中心沟通交流过，目前正在进行分中心伦理审批。

IV 期临床试验方案：多中心、开放性试验评价阿兹夫定在 HIV 感染者中的安全性和有效性。通过对每一治疗组中患者的 96 周临床

观察(包括体格检查、生命体征、体重、实验室检查和不良事件等方面的变化)评价阿兹夫定片 3mg qd 给药在 HIV 感染成年患者中的安全性和耐受性。预计大约需要入选 2400 名 HIV 感染者,以保证完成 2000 例可评估病例。约有 50 个中心参加,每一中心至少需录入 40 名患者。在 96 周(24 个月)治疗期内完成 9 次访视。

对照《药品管理法》(2019 年 12 月 1 日生效)、《药品注册管理办法》(2020 年 7 月 1 日生效)、《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序(试行)》(2020 年 7 月 7 日发布)、《药品附条件批准上市技术指导原则(试行)》(2020 年 11 月 19 日发布)中对附条件上市定义及标准的规定。结合适应症背景、本品临床治疗定位、本品临床试验情况,对于其是否符合附条件批准、依据 II 期临床试验数据批准上市以及其他技术问题,审评过程中召开专业会、部门技术委员会、合审会等对该问题进行了多次讨论。

2021 年 06 月 28 日召开专家咨询会,到会 6 位临床专家和 2 位生物统计学专家。咨询问题为:现有数据是否符合“药物临床试验已有数据证实疗效并能预测其临床价值”的要求,进而是否支持本品附条件批准?专家与申请人就品种的临床研究情况进行了充分的讨论,并对本品的处理提供了意见和建议。根据书面意见,与会 8 位专家中,3 位专家明确基于目前数据同意附条件批准本品上市;3 位专家认为目前临床数据说明本品具有较好的安全有效性;2 位专家认为 II 期临床研究结果提示本品在 HIV 初治患者中有效。8 位专家

也对本品上市及后续临床研究中需要关注的事项提出了意见和建议：（1）使用人群限制：在得到确证临床数据之前，附条件批准的适用人群应充分考虑患者情况，因药物相互作用情况不明，建议暂不在下列两类患者中使用：1）CD4+T 细胞计数 < 200 个/ μ L 患者多并发严重的机会性感染，可能大量应用不同机制类别的抗感染药物；2）合并重要脏器疾病的患者，可能使用多种治疗药物。继续研究本品与其他药物相互作用，以及特殊人群用药情况。（2）安全性：目前数据样本量小，大规模应用安全性不确定，在 III 期研究中要重点关注安全性，包括肝脏毒性、磷酸激酶升高、线粒体毒性、乳酸脱氢酶升高等。（3）建议观察本品长期用药的耐药情况。

（4）申请人表示本品具有胞内富集，建议在 III 期研究及其后的研究中，探索本品体内组织、细胞内的分布情况，探索治疗期间胞内病毒载量及储存库的数据，以对本品胞内富集提供数据支持。（5）建议申请人在后续研究中关注本品穿过血脑屏障的能力，如在 HIV 脑病患者中评价本品的有效性等。（6）充分分析后如有可能，建议进行更低或更合理剂量的探索和研究，以明确本品最低有效剂量及量效关系情况。（7）在 III 期及后续临床研究开展过程中，严格执行药物警戒相关要求，按照 ICH E2 规定，定期并及时向药审中心递交安全性报告。

2021 年 7 月 8 日召开第三次合审会，汇总分析专家咨询会意见和建议，并讨论本品处理方式。经讨论达成以下一致意见：建议同意本品附条件批准上市，适应症：与核苷逆转录酶抑制剂及非核苷

逆转录酶抑制剂联用，用于治疗高病毒载量（HIV-1 RNA \geq 100000 copies/ml）的成年 HIV-1 感染患者。

在批件的上市后要求中，除了申请人承诺的上市后研究（III期和IV期），以及前期审评中提出的相关研究要求外，纳入专家意见和建议，主要包括以下几方面内容：（1）III期临床试验中应关注本品在更大规模人群中使用的安全性。建议增加不良事件观察项目、延长观察时间，尤其关注本品可能的肝脏毒性、肌酸激酶升高、线粒体毒性（如肌肉损伤情况、乳酸脱氢酶升高）等。（2）III期临床试验中应关注本品耐药情况，设计本品耐药位点的分析以及交叉耐药等分析。（3）本品目前的数据未看到量效关系，建议对数据进一步分析，必要时进行更低剂量的探索和研究，以明确本品的最低有效剂量及量效关系情况。（4）鼓励探索本品体内组织、细胞内的分布情况，探索相应胞内病毒载量及储存库的数据。鼓励探索本品穿过血脑屏障的能力，如在 HIV 脑病患者中评价本品的有效性等。

（5）建议继续进行本品与其他药物的相互作用研究，以及特殊人群用药数据，如应完善与抗细菌、真菌、病毒药物的相互作用研究。在获得相关数据的基础上，III期研究才可入组合并严重机会性感染的受试者，否则在III期研究中不建议纳入 CD4+T 细胞数 < 200 个/ μ L 的患者（合并机会性感染的可能性很大）。（6）在获得相应的药物相互作用研究、特殊人群研究数据以及以下人群中的长期安全性数据之前，附条件批准的适用人群建议暂不包括以下两类：1）CD4+T 细胞计数 < 200 个/ μ L 的患者，多并发严重的机会性感染，可能大量

应用不同机制类别的抗感染药物，但目前本品与抗感染药物相互作用情况不明，可能存在很大风险；2）合并重要脏器疾病的患者，合并用药机会较多。（7）在批件中注明：申请人在Ⅲ期及后续临床研究开展过程中，应严格执行药物警戒相关措施，按照 ICH E2 规定，定期并及时向药审中心递交安全性报告，并应于五年内将Ⅲ期临床试验报告（至少包括 48 周数据）递交至药审中心。

（八）风险分析与控制

申请人递交了《阿兹夫定片风险管理计划》。

	风险	预防和控制措施
重要的已识别风险	风险 1: 肝脏毒性	所有患者都应该定期检查转氨酶、总胆红素、白蛋白水平，根据临床症状适当增加检查频率。对于转氨酶持续升高正常范围上限 5 倍的患者，均要权衡本品连续治疗的益处与未知的严重肝脏毒性的风险。
	风险 2: 神经系统毒性	在艾滋病治疗诊疗指南针对神经系统毒性建议采用晚上服药，来缓解神经系统毒性引起的不适。
	风险 3: 胃肠系统毒性	核苷类逆转录酶抑制剂胃肠不良反应较为常见，暂无降低其发病率的已知预防措施。
	风险 4: 血液学毒性	用药期间定期进行血液学指标的检查，根据检查结果及患者当时的具体临床症状，判定是否继续用药。发生血液学毒性的患者中，应根据标准护理提供适当的处理。
	风险 1: 肾脏毒性	所有患者都应该定期检查肾功能指标，根据临床症状适当增加检查频率。

重要的潜在风险	风险 2: 乳酸酸中毒	所有患者都应该定期检查血乳酸指标, 根据临床症状适当增加检查频率。
---------	-------------	-----------------------------------

重要缺失信息包括肝功能损伤患者、肾功能损伤患者、老年患者、儿童患者、妊娠和哺乳妇女、服用 CYP3A、2D6/2D1、2C9/2C6 及 2C19/2C11 抑制剂/诱导剂的患者。

风险最小化措施包括: 制定患者信息手册; 制定治疗指南; 对药品标准、药品说明书和标签的修订; 有针对性的药品安全宣传教育; 药品获得各环节的提醒是在处方、配药、拿药或使用过程中, 通过处方时提示、配药拿药时提醒、双重核对或其他指导医药专业人员以使风险最小化的措施; 风险最小化行动计划的后效评估。

(九) 获益与风险评估

临床需求: 本品为 HIV 治疗用药, HIV 是重大公共卫生问题, 多年使用的一线药物存在耐药压力, 目前临床使用新药多为进口药物, 对创新药物有临床需求。

获益: (1) 机制上, 本品为首个双靶点抗 HIV 药物; (2) 非临床药效学研究提示抗病毒活性好, EC_{50} 明显低于拉米夫定, 治疗指数高于拉米夫定, 对不同亚型的临床分离株也有很好的抑制作用, 而且对不同的耐药株均有很好的抑制作用; (3) 临床试验结果在有效性方面, 数值上 3mg、4mg 剂量好于拉米夫定, 且在基线高 HIV-1 RNA 载量、低 CD4+T 细胞患者人群中表现出疗效优势的趋势。

风险：（1）本品临床研究报告中未报告严重不良反应，需要关注的重要安全性风险包括转氨酶升高、头晕、消化道反应和白细胞降低等，多为轻中度，且风险可控。（2）已经提供的安全性数据暴露量不足，带来安全性方面的不确定性，要求继续收集安全性数据，扩大安全性监测内容。（3）药物相互作用研究内容不完善，缺少特殊人群数据，合并用药存在风险，要求限制用于存在合并机会性感染和合并重要脏器疾病的患者中。

获益/风险：综合评估，本品与核苷逆转录酶抑制剂及非核苷逆转录酶抑制剂联用，用于治疗高病毒载量（HIV-1 RNA \geq 100000 copies/ml）的成年 HIV-1 感染患者，获益大于风险。

（十）说明书审核

本品为 1 类新药，按照原国家局 24 号令，依据其完成的药学、药理毒理和临床试验，对说明书进行审核。

四、处理意见

（一）技术结论

经获益-风险评估，现有研究和数据支持本品上市，适应症为“与核苷逆转录酶抑制剂及非核苷逆转录酶抑制剂联用，用于治疗高病毒载量（HIV-1 RNA \geq 100000 copies/ml）的成年 HIV-1 感染患者”。

生产工艺、质量标准、说明书和标签照所附执行。

(二) 上市后要求

请申请人继续完成以下研究，在Ⅲ期及后续临床研究开展过程中，应严格执行药物警戒相关措施，按照 ICH E2 规定，定期并及时向药审中心递交安全性报告，并应于五年内将Ⅲ期临床试验报告（至少包括 48 周数据）递交至药审中心。

1. 一项评价阿兹夫定联合富马酸替诺福韦二吡呋酯与依非韦伦在未接受过抗病毒治疗的 HIV 感染者中有效性和安全性的随机、双盲双模拟、阳性对照Ⅲ期临床研究（方案编号：GQ-FNC-301）。

Ⅲ期临床研究中请关注以下事项：

(1) Ⅲ期临床试验中应特别关注本品在更大规模人群中使用的安全性。建议增加不良事件观察项目、延长观察时间，尤其关注本品可能的肝脏毒性、肌酸激酶升高、线粒体毒性（如肌肉损伤情况、乳酸脱氢酶升高）等。

(2) Ⅲ期临床试验中应关注本品耐药情况，设计本品耐药位点的分析以及交叉耐药等分析。

(3) 在获得药物相互作用相关数据的基础上，Ⅲ期研究才可入组合并严重机会性感染的受试者，否则在Ⅲ期研究中不建议纳入 CD4+T 细胞数 < 200 个/ μL 的患者（合并机会性感染的可能性很大）。

2. 一项多中心、开发性试验评价阿兹夫定在 HIV 感染者中的安全性和有效性（IV 研究）。

3. 按照《药物相互作用研究技术指导原则》要求开展药物相互作用相关研究。

4. 完善人体物料平衡研究方案，开展相关研究。

5. 开展特殊人群的药代动力学及用法用量研究。

6. PK 数据显示本品存在较大个体差异，建议结合 III 期研究进一步研究可能影响暴露的因素（如疾病状态等内、外因素）、本品 PK/PD 特征、暴露-效应关系。必要时进行更低剂量的探索和研究，以明确本品的最低有效剂量。

7. 鼓励探索本品体内组织、细胞内的分布情况，探索相应胞内病毒载量及储存库的数据。鼓励探索本品穿过血脑屏障的能力，如在 HIV 脑病患者中评价本品的有效性等。

在完成上述研究后，完善说明书相关内容。

（三）上市后风险控制

上市后严格执行《阿兹夫定片风险管理计划》措施。