

临床研究方案

研究题目：他克莫司联合恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎：多中心、前瞻、
随机、对照、单盲研究

方案号：Than 2014

版本号：2.0

版本日期：2016.10.27

研究中心：

01 广东省人民医院肾内科

02 吉林大学白求恩第二医院肾内科

03 南华大学附属第一医院肾内科

04 中南大学湘雅医院肾内科

05 河北医科大学第二医院肾内科

06 广东医学院附属医院

07 统计单位：南方医科大学统计教研室

治疗组：他克莫司+恩替卡韦

对照组：恩替卡韦

研究设计：前瞻性、随机、对照、多中心、单盲临床试验

研究期限：2015年1月—2019年12月

申办单位：广东省医学科学院、广东省人民医院肾内科

方案概要

题目：他克莫司联合恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎：多中心、前瞻、随机、对照、单盲研究

研究适应证：乙型肝炎病毒相关性肾炎肾病综合征

研究目的：

评价在常规接受抗病毒治疗基础上加用口服他克莫司与单纯常规抗病毒治疗相比对于乙型肝炎病毒相关性肾炎（HBV-GN）在蛋白尿缓解及病毒复制方面的有效性和安全性，预期能证明他克莫司联合抗病毒方案治疗 HBV-GN 肾病综合征的疗效优于传统抗病毒方案，能快速缓解蛋白尿，减轻肾脏损伤，并能避免应用免疫抑制剂后出现病毒大量复制、肝功能异常的副作用，提高患者的生活及生存质量。

研究设计：前瞻性、随机、对照、多中心、单盲临床试验

研究中心数：5 个

治疗组：他克莫司+恩替卡韦

对照组：恩替卡韦

样本量：120 例

入选标准：

- 1) 签署书面知情同意书。
- 2) 肾活检病理和临床确诊为 HBV-GN（诊断标准见附录 1）。
- 3) 年龄 18~70 岁，男女不限。
- 4) 血清乙肝两对半及 HBV DNA 必须提示现症乙肝感染者。
- 5) 24 小时尿蛋白定量 $>3.0\text{g/}$ 或 UPCR $>3000\text{mg/g. cr}$ ，至少 2 次检测确证，并排除其他继发性因素引起。
- 6) 入选前 2w 没有服用激素和免疫抑制剂。

排除标准：

- 1) 未签署书面的知情同意书或无法或不愿遵守研究者认可的研究方案。
- 2) 其他原发性或继发性肾小球疾病如：IgA 肾病、FSGS、过敏性紫癜性肾

炎、系统性红斑狼疮和结缔组织疾病等系统性疾病。

- 3) eGFR 小于 30ml/min. 1.73m²。
- 4) 肾脏病理表现为小管萎缩/间质纤维化大于 50%。
- 5) 已知对他克莫司、恩替卡韦，或对上述药物中的任何成分过敏的患者。
- 6) 确诊为糖尿病（定义为空腹血糖 \geq 7.0mmol/L 或糖尿病症状+随机血糖 \geq 11.1mmol/L 或 2 小时血糖 \geq 11.1mmol/L）
- 7) 严重心脑血管疾病者。
- 8) 先天性或获得性免疫缺陷，或合并活动性结核、活动性 CMV 等感染的患者。
- 9) 5 年内有恶性肿瘤病史。
- 10) 正在或计划怀孕或哺乳，不能或不愿采取适当避孕措施的育龄妇女。
- 11) 入组前三个月内参加过其他临床试验的患者。
- 12) 研究者判断患者的依从性不适合参加此试验研究。

退出标准：

- 1) 受试者或其法定监护人主动要求退出。
- 2) 违反入选/排除标准。
- 3) 受试者连续 14 天由于各种原因未按照方案接受研究药物。
- 4) 受试者病情需要服用研究禁止的药物治疗。
- 5) 无法控制的感染。
- 6) 发生不良事件导致受试者无法继续研究。
- 7) 他克莫司组受试者出现肾功能恶化，具体表现为：SCr 上升 \geq 基础值的 30%，且 SCr $>$ 133mmol/L（排除非药物因素），他克莫司剂量应减少 50%，每周复查肾功能，2 周后复查 SCr 上升 \geq 基础值的 50%，则停药。
- 8) 用药后如果出现 ALT、AST 或胆红素升高至正常值上限 2 倍以上，并持续升高 2 周；予护肝药物治疗 2 周后，如果 ALT、AST 或胆红素仍然升高至正常值上限 2 倍以上，则停药，如停药 2 周后不能恢复则退出试验。
- 9) 出现其他不可解释之严重合并症时退出试验。
- 10) 如果治疗过程中发生妊娠，退出试验。
- 11) 出于安全原因，研究主办方提出停止研究。

12) 伦理委员会决定停止研究的受试者。

13) 研究者认为不适合继续研究的受试者。

患者可以在任何时间,以任何理由,拒绝试验治疗(允许出于安全性考虑的随访)或完全退出试验。研究者也可以处于对受试者的权益的保护的原因让受试者退出研究,如并发疾病、SAE、治疗失败、违背方案、依从性不好、行政或其他任何原因。受试者退出试验后会被要求按照方案中的时间安排接受电话联系,这是为了在整个试验持续期间收集终点事件或安全性数据。受试者有权力按照自己的意愿不接受随访。如果受试者退出试验的原因为 AE 或实验室结果异常,该特定事件或检查要被记录在 eCRF 上。如果患者决定退出试验或者由研究者出于上述理由决定其退出试验,退出试验前,应该尽可能使所有观察记录被报告和收集完整。患者退出试验时,应完成完整的最终评估,并且给出患者退出试验的理由。过多的受试者退出可能导致研究解释上的困难,因此,应避免患者不必要的退出。

研究药物:

他克莫司胶囊: 0.5mg/粒, 1mg/粒, 50 粒/盒。

恩替卡韦: 0.5 毫克/粒, 7 粒/盒。

随机化方法:

符合条件的患者,将按 1:1 比例随机进入他克莫司联合恩替卡韦组或恩替卡韦组,计算机生成随机编码,根据随机编码制作随机信封。内附治疗组别。每一个编码有相对应的随机信封,根据受试者符合入排标准的时间顺序从小到大给予受试者随机号。在分组时才能拆开对应随机信封。一个随机号使用后中途脱落,该随机号不能再使用。

治疗方案:

1) 他克莫司联合恩替卡韦组:

筛查期完成所有检查后,加用恩替卡韦(具体用药方案参见恩替卡韦治疗组)治疗,一周后开始加用他克莫司胶囊,空腹口服,起始剂量 0.5-1mg q12h (血清白蛋白 \leq 20g/L 或尿量 $<$ 800ml 或扩容利尿后尿量 $<$ 1200ml 的患者,起始剂量 0.5mg q12h),他克莫司治疗 5-7 天后测他克莫司血药浓度,并复查 SCr,如 SCr 稳定或上升 $<$ 基础值的 30%,且无尿量减少,建议逐渐调整他克莫司剂量至目标血清谷浓度为 5-10 ng/ml。获完全缓解的患者 8 周(他克莫司治疗至

少 16 周，根据个体不同的治疗反应决定)后开始逐渐减少他克莫司剂量，每 4 周减少治疗剂量的 25%，维持血清谷浓度为 3-8 ng/ml。总疗程约 24 周。

2) 安慰剂联合恩替卡韦组:

筛查期完成所有检查后，加用恩替卡韦治疗（空腹服用，应餐前或餐后至少 2 小时）。给药剂量：每次 0.5mg 口服，每天一次。在肾功能不全患者恩替卡韦推荐用药间隔调整肌酐清除率 $\geq 50\text{mL}/\text{min. } 1.73\text{m}^2$ 不需调整剂量；肌酐清除率 30-50 $\text{mL}/\text{min. } 1.73\text{m}^2$ ，每 48 小时一次，每次 0.5mg；肌酐清除率 10-30 $\text{mL}/\text{min. } 1.73\text{m}^2$ ，每 72 小时一次，每次 0.5mg；肝功能不全患者无需调整用药剂量。持续应用抗病毒药物治疗。同时本组所有受试者加用他克莫司安慰剂，用法用量同他克莫司。

试验终点:

1. 主要终点:

1) 治疗 26 周的临床缓解（包括完全缓解及部分缓解）率。

完全缓解的标准：尿蛋白降至 0.3g/d 以下，且连续 2 次尿沉渣检查白蛋白阴性或痕迹；

部分缓解的标准：尿蛋白降至 0.3-3.5g/d，且较基线值下降 50%以上。

2. 次要终点:

1) 治疗 13 周的临床缓解率。

2) 肾功能变化：Scr 升高 50%或 eGFR（CKD-EPI 公式计算）下降 50%。

3) HBV DNA 定量下降或转阴所需时间（HBV DNA 定量下降定义：3 月内 HBV DNA 滴度较基线值下降 2log 值；转阴：HBV DNA $<50\text{IU}/\text{ml}$ ）。

3) 急性肾衰竭、ESRD 的发生率。

3. 安全性终点:

1) 肝功能损伤：ALT、AST 或胆红素升高至正常值上限 2 倍以上，并持续升高 2 周。

2) 严重感染。

目录

1. 研究背景	9
2. 研究目的	16
3. 研究设计	17
4. 研究计划	17
5. 病例选择	17
5.1. 病例来源	17
5.2. 入组标准	17
5.3. 排除标准	18
6. 研究药品	18
7. 治疗方案	18
7.1. 药品用法用量	18
7.1.1 他克莫司联合恩替卡韦组	18
7.1.2 安慰剂+恩替卡韦组	19
7.1.3 他克莫司剂量调整	19
7.2. 合并用药	19
7.2.1 允许合并用药	19
7.2.2 禁止合并用药	20
7.3. 退出标准	20
7.4. 随访计划	21
8. 试验流程	21
8.1. 访视	21
8.2. 体格检查	22
8.3. 胸部 X 光片	23
8.4. 实验室评估	24
8.5. 生物样本库	24
8.6. 数据处理及管理	24
9. 评价指标	25
9.1. 主要终点	25

9.2. 次要终点	25
10. 安全性终点	25
10.1. 不良事件	25
10.2. 不良事件记录及报告	26
10.3. 实验室安全性指标	26
10.4. 症状与体征	26
10.5. 中途退出研究情况	27
11. 他克莫司血药浓度监测	27
12. 依从性	27
13. 统计学分析	27
13.1. 样本量计算	27
13.2. 统计分析	27
13.3. 中期分析	28
14. 伦理原则与伦理委员会	28
15. 质量保证流程	29
15.1. 获取知情同意书	29
15.2. 研究者职责授权	29
15.3. 违背方案的管理	29
15.4. GCP 培训和研究中心监查	30
15.5. 稽查和视察	30
15.6. 数据和安全性监查委员会	30
16. 财务和保险	31
17. 附录	31

1. 研究背景及原理

1.1. 流行病学

我国约有 1.2 亿人携带乙肝病毒，其中慢性乙肝病人 3000 万，每年约 35 万人死于慢性乙肝相关疾病。全国 1~59 岁人群乙肝表面抗原携带率为 7.18%。HBV 慢性持续感染主要累及肝脏，同时也可引起肝外病变，研究表明：16%慢性 HBV 感染者发生肝外表现疾病，如：干燥综合征，肾炎等，其中乙型肝炎病毒相关性肾炎占 3%^[1]。

乙型肝炎病毒相关性肾炎（HBV-GN），是指 HBV 感染人体后通过免疫反应形成循环或原位免疫复合物损伤肾小球或 HBV 直接侵袭肾组织引起的肾小球肾炎。临床表现为蛋白尿、血尿或肾病综合征。

HBV 感染伴有肾小球肾炎的发病率约为 6.8%~20.0%，HBV-GN 为我国第二位继发性肾脏疾病，占肾小球肾炎的 16.6%~32.0%，好发于 2~12 岁儿童和 20~40 岁的青年人，多见于男性。HBV-GN 典型病理改变为膜性肾病。有约 30% 成年患者可进展至终末期肾病，且其中 10% 患者需要肾脏替代治疗^[2]。

1.2. 发病机理

目前 HBV-GN 大发病机制主要有以下几种学说：1) 体液免疫介导的损伤，主要指循环免疫复合物和原位免疫复合物沉积引起的，在乙型肝炎病毒相关性肾炎（HBV-GN）发病机制中的作用已得到公认^[3, 4]。2) 细胞免疫机制，HBV 特异性细胞毒性 T 细胞（CTL）是通过复合抗病毒免疫反应途径清除体内 HBV。HBV-GN 的发病过程中，CD8 CTL 介导的穿孔素途径，可能在引起肾脏损害中起一定的作用^[5]。3) 乙型肝炎病毒感染还可诱发自身免疫损伤，患者体内可出现多种自身抗体，如抗核抗体、抗肝细胞膜蛋白抗体、抗平滑肌抗体、抗 DNA 抗体等。当肝细胞破坏时可释放入血，引起自身免疫损伤^[6]。4) HBV 直接感染肾脏组织，研究表明：肾组织中可检测到整合性和游离型 HBV DNA 以及 HBV 复制中间体 HBV CCCDNA^[7]，提示 HBV 可能直接感染肾组织。

1.3. HBV-GN 诊断

1989 年制定的 HBV-GN 诊断标准为：1) 血清中 HBV 抗原阳性；2) 排除其他继发性肾小球肾炎，如狼疮性肾炎，紫癜性肾炎等；3) 肾组织 HBV 抗原阳性，

其为 HBV-GN 诊断最基本条件。

1.4. HBV-GN 的治疗

HBV-GN 相关膜性肾病自发缓解率较低，临床常表现为肾病综合征。由于 30% 患者可进展为终末期肾病以及成功抗 HBV 治疗后肝肾功能得以改善，因此认为积极治疗是非常重要的^[3]。HBV-GN 相关膜性肾病的治疗不同于特发性膜性肾病，HBV-GN 治疗主要包括抗病毒或抗病毒联合免疫抑制剂治疗^[8]。但目前 HBV-GN 治疗尚无统一标准方案。

1.5. HBV-GN 的糖皮质激素治疗

早在 1990 年有学者进行糖皮质激素治疗 HBV-GN 的前瞻性研究，结果表明：**糖皮质激素治疗严重副作用可诱发肝细胞内 HBV 大量复制^[9]**。此后该学者进行了另一项前瞻性研究，比较糖皮质激素与干扰素抗 HBV 治疗在 HBV-GN 中的疗效，研究结果表明：糖皮质激素治疗虽可获得蛋白尿缓解，但由于其在治疗过程中可诱导肝细胞 HBV 复制而致爆发性肝炎。而干扰素治疗能够使 HBV-GN 蛋白尿部分或完全缓解而长期获益^[3]。**因此目前 HBV-GN 治疗相关指南并不推荐应用糖皮质激素治疗。(表 1)**

表 1: 随机对照试验中受试者的特点，干预，对照和转归

研究	患者	患者例数	类固醇组	对照组	随访 (月)	事件数量				疗效 (蛋白尿缓解)	
						肝功异常	HBV DNA 增加	类固醇组	对照组	类固醇组	对照组
Lai 1990	HBV-GN 伴肾病综合征	14 (7/7)	Pred 60mg/d	diuretics	6	3	0	3	0	3	2
Lai 1991	HBV-GN 伴肾病综合征	13 (8/5)	Pred 60mg/d	干扰素 a	60	3	0	3	0	3	1

1.6. HBV-GN 的抗病毒治疗

最初的干扰素 a 抗病毒治疗 HBV-GN 膜性肾病的病例报道并没有看到希望^[10, 11]。随后有多个临床试验研究干扰素抗病毒治疗对 HBV-GN 的疗效，结果表明：干扰素治疗 HBV 复制清除后伴随出现肾病综合征的缓解。MEDLINE, Cochrane 和 CCRT 数据库搜索，确认了 6 个评估干扰素在 HBV-GN 中的作用小型临床试验。其中五个实验蛋白尿缓解率大于 60%。META 分析结果表明：抗病毒（干扰素或拉米夫定）在 HBV-GN 治疗中是安全有效的^[3, 12-16]。（表 2、图 1）雷红卫应用拉米夫定 100mg/d、恩替卡韦 0.5mg/d 分别治疗 25 例 HBV-GN 患者 24w，结果表明恩替卡韦对 HBV-GN 的疗效优于拉米夫定。Yang 等报道：一例 HBV-GN 经过干扰素治疗失败的 HBV-GN 患者，再次给予恩替卡韦单独治疗后可获得蛋白尿完全缓解 [17]。同时亦有学者研究表明：对于拉米夫定耐药的 HB-GN 患者，给予恩替卡韦单独治疗后可使 HBV 复制清除以及蛋白尿完全缓解 [18, 19]。国内专家共识及 KIDGO 指南推荐：应用干扰素 a 或核苷酸类似物治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎，同时建议根据肾功能水平调整抗病毒药物。

表 2. 六个临床试验结果

作者	蛋白尿缓解	蛋白尿持续缓解	退出率
Lai <i>et al.</i>	80% (4/5)	20% (2/5)	0
Lin	100% (20/20)	100% (20/20)	0
Conjeevaram <i>et al.</i>	66.6% (10/15)	53.3% (8/15)	0
Chung <i>et al.</i>	37.5% (3/8)	25% (2/8)	20% (1/5)
Bhimma <i>et al.</i>	62.5% (15/24)	41.6% (10/24)	20.8% (5/24)
Tang <i>et al.</i>	70% (7/10)	NA	0

NA: 没有相应的信息。

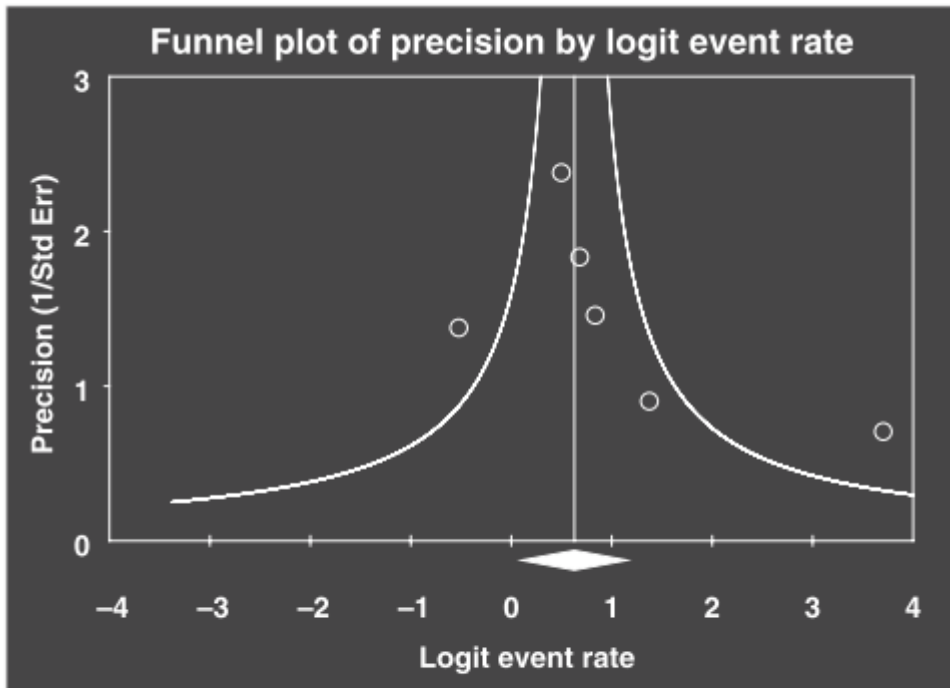


Figure 1. Funnel plot of precision by logit event rate.

图 1：持续蛋白尿缓解与血清 HBeAg 清除密切相关

1.7. HBV-GN 的免疫抑制治疗

HBV-GN 经过抗病毒治疗后，仍存在部分患者不能出现蛋白尿缓解，甚至可能持续表现为肾病综合征，这提示 HBV-GN 的免疫机制所致肾脏损伤^[3]。因此，有学者认为 HBV-GN 有应用免疫抑制剂的指征，但免疫抑制剂可能诱发 HBV 复制和肝脏损伤，应慎重使用。也有观点认为，免疫抑制剂对表现为肾病综合征或大量蛋白尿的 HBV-GN 有改善蛋白尿、延缓肾脏病变的作用，可严密监控病毒学指标的前提下短期试用免疫抑制剂治疗。Zheng 等检索 PubMed, Embase, Cochrane, CCRT, 万方和维普数据库，自 1980-2010 年应用免疫抑制剂如糖皮质激素，吗替麦考酚酯或来氟米特联合抗病毒如干扰素，拉米夫定和恩替卡韦治疗 HBV-GN 患者。12 个临床试验入选，结果表明：抗病毒联合上述免疫抑制剂治疗能够改善 HBV-GN 蛋白尿而不会改变 HBV 复制或导致肝肾功能损伤^[20]。（表 3）但此 Meta 分析入选的研究仅有一例 RCT，其他为自身对照研究，且病例数均较少，且仅有三个研究监测 HBV 滴度变化。因此，吗替麦考酚酯联合抗病毒治疗 HBV-GN 尚需大

样本多中心临床试验进行验证。目前指南及共识均未解决是否应用免疫抑制剂治疗 HBV-GN 的问题。

表 3:12 个临床试验治疗方案及随访时间情况

Ref.	Intervention	Duration(month)	Follow-up(month)	Dropout(n)
Fang et al	Prednisone 0.8-1.0mg/kg per day+LAM/ETV/ADV	12	40	0
Cheng et al	Prednisolone 0.4mg/kg per day+MMF+LAM	6	6	0
Dang et al	Prednisone 0.8-1.0mg/kg per day+MMF+LAM	6	6	0
He et al	Prednisone 40-60mg/d+MMF	18	12	0
Liu et al	Prednisolone 0.5-1.0mg/kg per day +MMF+LAM	12	12	0
Liu et al	Prednisone 1.0 mg/kg per day+ETV	9	9	0
Sun et al	Prednisone 0.5mg/kg per two days+MMF+LAM	12	12	2
Sun et al	Prednisone 1.0 mg/kg per day+ADV	6	12	0
Tang et al	Prednisone 0.5-0.8mg/kg per day+MMF	6	12	0
Tang et al	Prednisolone 0.4mg/kg per day+MMF+LAM	6	NA	0
Wu et al	Prednisolone 0.4mg/kg per two days+MMF+LAM	6	12	0
Xia et al	Prednisone 0.5mg/kg per day+LEF+LAM	6	12	0

1.8. HBV-GN 患者中应用 FK506 治疗的依据

HBV-GN 的发病机制及目前 HBV-GN 治疗的相关研究表明：HBV-GN 可能同时存在 HBV 复制直接细胞毒效应和 HBV 感染人体后免疫损伤效应。因此，清除 HBV 显得尤为重要。2012 年我国学者李文辉等发现：人类肝细胞易感 HBV 的原因，他们研究发现人类肝细胞上存在 HBV 特异受体即肝脏胆汁酸转运体（牛磺胆酸钠共转运多肽，NTCP），与乙肝病毒大包膜蛋白的 PreS 结合域发生特异性结合而介导 HBV 进入肝细胞，研究者在人原代肝细胞及肝癌细胞中进行了一系列的实验证实肝脏胆汁酸转运蛋白为 HBV 感染所需的真正细胞受体^[21]。（图 2）

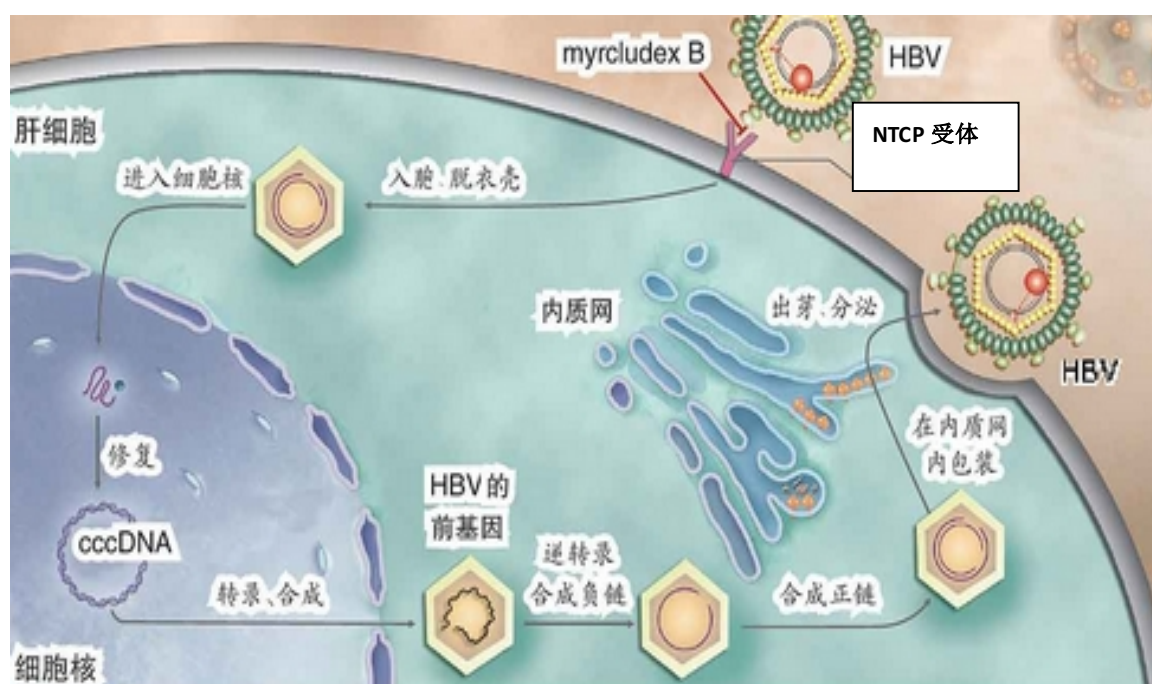


图 2: HBV 与 NTCP 受体

此后，国外学者针对抑制 NTCP 研发新的抗 HBV 药物，研究发现：环孢素 A (CSA) 及其类似物可以通过抑制肝细胞表面的 NTCP 而阻断 HBV 进入肝细胞，同样该研究表明：普乐可复也具有与 CSA 相似作用机制及效果，同时 HBV 进入肝细胞受抑制程度与普乐可复及 CSA 用量呈剂量依赖性关系^[22]。CSA 及普乐可复同属钙调磷酸酶抑制剂 (CNI)，是目前治疗肾脏疾病病的常用免疫抑制剂。已得到公认的是：CNI 联合糖皮质激素在特发性膜性肾病能有效缓解其蛋白尿^[23-25]。同时 Praga M 等在特发性膜性肾病中进行一项多中心、前瞻、随机对照试验，评估单

独应用普乐可复治疗疗效。随机分组 25 例患者接受普乐可复 (0.05 mg/kg/d) 12 月, 对照组 23 例接受 ACEI/ARB 治疗, 结果表明: 普乐可复组治疗 6、12、18 月的蛋白缓解率分别为 58, 82 和 94% , 而对照组仅 10, 24 和 35%。认为普乐可复单独治疗为膜性肾病可选择治疗方案之一^[26]。我科前期临床观察结果表明: 59 例 HBV-GN 患者, 其中应用 FK506 治疗组 12 周、24 周蛋白缓解率分别为 67%、78%, 对照组 12 周、24 周蛋白缓解率分别为: 23%、42%。综上, 普乐可复可能同时具有减少蛋白尿作用, 并抑制 HBV 进入肝细胞导致肝细胞内 HBV 大量复制的作用。由于目前 HBV-GN 治疗尚无统一标准治疗方案。因此, 我们推测与其他免疫抑制剂比较, 普乐可复在 HBV-GN 患者的治疗中具有独特的价值, 拟在 HBV-GN 表现为肾病综合征的患者中进行多中心、前瞻性、随机对照临床试验验证普乐可复的疗效, 以便为今后 HBV-GN 的治疗提供最佳标准治疗方案。

参考文献

- [1] Cacoub P, Saadoun D, Bourliere M, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *Journal of hepatology*[J], 2005, 43(5): 764-70.
- [2] Ayodele OE, Salako BL, Kadiri S, et al. Hepatitis B virus infection: implications in chronic kidney disease, dialysis and transplantation. *African journal of medicine and medical sciences*[J], 2006, 35(2): 111-9.
- [3] Lai KN, Li PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *The New England journal of medicine*[J], 1991, 324(21): 1457-63.
- [4] Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis-B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis, and clinical course. *Medicine*[J], 1990, 69(4): 200-16.
- [5] Lin CY, Lin CC, Chang GJ, et al. Defect of cell-mediated immune response against hepatitis B virus: an indication for pathogenesis of hepatitis-B-virus-associated membranous nephropathy. *Nephron*[J], 1997, 76(2): 176-85.
- [6] Barzilai O, Ram M, Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies. *Current opinion in rheumatology*[J], 2007, 19(6): 636-43.
- [7] Chen L, Wu C, Fan X, et al. Replication and infectivity of hepatitis B virus in HBV-related glomerulonephritis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*[J], 2009, 13(3): 394-8.
- [8] Elewa U, Sandri AM, Kim WR, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Nephron Clinical practice*[J], 2011, 119(1): c41-9; discussion c9.
- [9] Lai KN, Tam JS, Lin HJ, et al. The therapeutic dilemma of the usage of corticosteroid in patients with membranous nephropathy and persistent hepatitis B virus surface antigenaemia. *Nephron*[J], 1990, 54(1): 12-7.
- [10] Garcia G, Scullard G, Smith C, et al. Preliminary observation of hepatitis B-associated membranous glomerulonephritis treated with leukocyte interferon. *Hepatology*[J], 1985, 5(2): 317-20.
- [11] Mizushima N, Kanai K, Matsuda H, et al. Improvement of proteinuria in a case of hepatitis B-

- associated glomerulonephritis after treatment with interferon. *Gastroenterology*[J], 1987, 92(2): 524-6.
- [12] Tang S, Lai FM, Lui YH, et al. Lamivudine in hepatitis B-associated membranous nephropathy. *Kidney international*[J], 2005, 68(4): 1750-8.
- [13] Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A, et al. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy in black children. *Pediatr Nephrol*[J], 2002, 17(6): 393-9.
- [14] Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, et al. Long-term outcome of hepatitis B virus-related glomerulonephritis after therapy with interferon alfa. *Gastroenterology*[J], 1995, 109(2): 540-6.
- [15] Chung DR, Yang WS, Kim SB, et al. Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha interferon. *American journal of nephrology*[J], 1997, 17(2): 112-7.
- [16] Lin CY, Lo SC. Treatment of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy with adenine arabinoside and thymic extract. *Kidney international*[J], 1991, 39(2): 301-6.
- [17] Yang YF, Xiong QF, Zhao W, et al. Complete remission of hepatitis B virus-related membranous nephropathy after entecavir monotherapy. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*[J], 2012, 36(5): e89-92.
- [18] Sun IO, Hong YA, Park HS, et al. Experience of anti-viral therapy in hepatitis B-associated membranous nephropathy, including Lamivudine-resistant strains. *The Korean journal of internal medicine*[J], 2012, 27(4): 411-6.
- [19] Igarashi T, Shimizu A, Hanaoka K, et al. Seroconversion of hepatitis B envelope antigen by entecavir in a child with hepatitis B virus-related membranous nephropathy. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*[J], 2013, 80(5): 387-95.
- [20] Zheng XY, Wei RB, Tang L, et al. Meta-analysis of combined therapy for adult hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *World journal of gastroenterology : WJG*[J], 2012, 18(8): 821-32.
- [21] Yan H, Zhong G, Xu G, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*[J], 2012, 1(e00049).
- [22] Watashi K, Sluder A, Daito T, et al. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter, sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *Hepatology*[J], 2014, 59(5): 1726-37.
- [23] Chen M, Li H, Li XY, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *The American journal of the medical sciences*[J], 2010, 339(3): 233-8.
- [24] Chen Y, Schieppati A, Cai G, et al. Immunosuppression for membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*[J], 2013, 8(5): 787-96.
- [25] Xu J, Zhang W, Xu Y, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in idiopathic membranous nephropathy: a randomized, prospective, controlled trial. *Contributions to nephrology*[J], 2013, 181(152-62).
- [26] Praga M, Barrio V, Juarez GF, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney international*[J], 2007, 71(9): 924-30.

2. 研究目的

评价在常规接受抗病毒治疗基础上加用口服他克莫司与单纯常规抗病毒治疗

相比对于乙型肝炎病毒相关性肾炎（HBV-GN）在蛋白尿缓解及病毒复制方面的有效性和安全性。

预期能证明他克莫司联合抗病毒方案治疗 HBV-GN 肾病综合征的疗效优于传统抗病毒方案，能快速缓解蛋白尿，减轻肾脏损伤，并能避免应用免疫抑制剂后出现病毒大量复制、肝功能异常的副作用，提高患者的生活及生存质量。

3. 研究设计

本研究设计为前瞻性、多中心、随机、对照、单盲临床研究，符合入选条件的患者将按 1:1 比例随机进入恩替卡韦联合他克莫司组或恩替卡韦联合安慰剂组，计算机生成随机编码（随机号由指定数据管理中心生成并分配），根据随机编码制作随机信封。内附治疗组别。每一个编码有相对应的随机信封，根据受试者符合入排标准的时间顺序从小到大给予受试者随机号。在分组时才能拆开对应随机信封。一个随机号使用后中途脱落，该随机号不能再使用。该项目为单盲的前瞻性随机对照试验。每个研究中心的患者对试验治疗药物都为盲态，以利于终点事件评估委员会评估。

4. 研究计划

临床试验注册：已在 Clinical trial 进行注册。

本研究计划在 2017 年 1 月开始入组，预计 2019 年 12 月结束入组，2019 年 12 月数据库锁定。

5. 病例选择

5.1. 病例来源

本研究将在中国的广东、河北、湖南、吉林等省市的 6 个研究中心进行，共入组 120 例合格受试者，约筛选 150 例，筛选失败率 \leq 30%，脱落率 \leq 15%。

5.2. 入组标准

- 1) 签署书面知情同意书。
- 2) 肾活检病理和临床确诊为 HBV-GN（诊断标准见附录 1）。
- 3) 年龄 18~70 岁，男女不限。
- 4) 血清乙肝两对半及 HBV DNA 必须提示现症乙肝感染者。
- 5) 24 小时尿蛋白定量 $>$ 3.0g/或 UPCR $>$ 3000mg/g.cr，至少 2 次检测确证，并排除其他继发性因素引起。

6) 入选前 2w 没有服用激素和免疫抑制剂。

5.3. 排除标准:

- 1) 未签署书面的知情同意书或无法或不愿遵守研究者认可的研究方案。
- 2) 其他原发性或继发性肾小球疾病如: IgA 肾病、FSGS、过敏性紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮和结缔组织疾病等系统性疾病。
- 3) eGFR 小于 $30\text{ml}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$ 。
- 4) 肾脏病理表现为小管萎缩/间质纤维化大于 50%。
- 5) 已知对他克莫司、恩替卡韦, 或对上述药物中的任何成分过敏的患者。
- 6) 确诊为糖尿病 (定义为空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol}/\text{L}$ 或糖尿病症状+随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol}/\text{L}$ 或 2 小时血糖 $\geq 11.1\text{mmol}/\text{L}$)
- 7) 严重心脑血管疾病者。
- 8) 先天性或获得性免疫缺陷, 或合并活动性结核、活动性 CMV 等感染的患者。
- 9) 5 年内有恶性肿瘤病史。
- 10) 正在或计划怀孕或哺乳, 不能或不愿采取适当避孕措施的育龄妇女。
- 11) 入组前三个月内参加过其他临床试验的患者。
- 12) 研究者判断患者的依从性不适合参加此试验研究。

6. 研究药品

他克莫司胶囊: 0.5mg/粒, 1mg/粒, 50 粒/盒。

恩替卡韦: 0.5 毫克/粒, 7 粒/盒。

两种药物均免费为所有受试者提供。

7. 治疗方案

7.1. 药品用法用量

7.1.1 恩替卡韦组联合他克莫司

- 1) 筛查期完成所有检查后, 加用恩替卡韦 (具体用药方案参见恩替卡韦治疗组) 治疗。
- 2) 恩替卡韦治疗两周后开始加用他克莫司胶囊, 空腹口服, 起始剂量 0.5-1mg q12h (血清白蛋白 $\leq 20\text{g}/\text{L}$ 或尿量 $< 800\text{ml}$ 或扩容利尿后尿量 $< 1200\text{ml}$ 的患者, 起始剂量 0.5mg q12h), 他克莫司治疗 5-7 天后测他克莫司血药浓度, 并复查

SCr, 如 SCr 稳定或上升<基础值的 30%, 且无尿量减少, 建议逐渐调整他克莫司剂量至目标血清谷浓度为 5-10 ng/ml。

3) 获完全缓解的患者 8 周(他克莫司治疗至少 16 周, 根据个体不同的治疗反应决定)后开始逐渐减少他克莫司剂量, 每 4 周减少治疗剂量的 25%, 维持血清谷浓度为 3-8 ng/ml。

4) 总疗程约 26 周。

7.1.2 恩替卡韦+安慰剂组:

1) 筛查期完成所有检查后, 加用恩替卡韦治疗(空腹服用, 应餐前或餐后至少 2 小时)。给药剂量: 每次 0.5mg 口服, 每天一次。同时加用他克莫司安慰剂, 用法用量同他克莫司治疗。

2) 在肾功能不全患者恩替卡韦推荐用药间隔调整肌酐清除率 $\geq 50\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$ 不需调整剂量; 肌酐清除率 $30-50\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$, 每 48 小时一次, 每次 0.5mg; 肌酐清除率 $10-30 \text{ mL}/\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2$, 每 72 小时一次, 每次 0.5mg。

3) 肝功能不全患者无需调整用药剂量。

4) 总疗程约 26 周, 疗程结束后继续应用抗病毒药物治疗。

7.1.3 他克莫司剂量调整

根据他克莫司血药谷浓度调整剂量, 个别血药谷浓度不能达标者需检测 C₂ 或 AUC; 若他克莫司血药谷浓度 $>10 \text{ ng}/\text{ml}$, 应减少他克莫司剂量, 一周后复查谷浓度至目标浓度; 用药后 SCr 上升 \geq 基础值的 30% (排除非药物因素), 他克莫司剂量应减少 50%。

7.2. 合并用药

两组患者均应用 ARB 作为基础治疗。

7.2.1 允许合并用药:

(1) 研究过程中允许应用他汀类降脂药物, 可根据血脂状况增减。

(2) 研究过程中允许使用各种抗凝药物如低分子肝素、华法林、阿司匹林。

(3) 两组患者均可合并使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)。根据 K/DOQI 或 JNC 7, ACEI 或 ARB 的建议最大剂量(见附录 1)。

(4) 在任何时间点, 都可以使用其他降血压治疗, 包括利尿剂、钙离子通道阻滞

剂和β 阻滞剂，或者在 ACE 抑制剂或 ARB 单独治疗不能达到血压控制目标的时候，添加该治疗。在 ACE 抑制剂或 ARB 治疗蛋白尿和降低血钾的基础上，建议使用利尿剂，例如氢氯噻嗪（Scr<1.5mg/天）或髓祥利尿剂（Scr>1.5mg/天）作为二线治疗药物。目标血压：<130/80mmHg。

(5) 研究过程中允许使用护肝药。

(6) 如果治疗过程中出现血糖升高，应积极控制血糖。

7.2.2 禁止的合并用药

(1) 禁止使用研究药物以外的其他免疫抑制剂如霉酚酸酯（MMF），环磷酰胺（CYCLO）或硫唑嘌呤（AZA）。

(2) 禁止使用免疫球蛋白、血浆置换及抗体等进行治疗。

(3) 尽量避免使用可能与他可莫司发生相互作用的药物（除外研究中必需药物）（见附录 2）。

7.3. 退出标准：

1) 受试者或其法定监护人主动要求退出。

2) 违反入选/排除标准。

3) 受试者连续 14 天由于各种原因未按照方案接受研究药物。

4) 受试者病情需要服用研究禁止的药物治疗。

5) 无法控制的感染。

6) 发生不良事件导致受试者无法继续研究。

7) 他克莫司组受试者出现肾功能恶化，具体表现为：SCr 上升≥基础值的 30%，且 SCr>133mmol/L（排除非药物因素），他克莫司剂量应减少 50%，每周复查肾功能，2 周后复查 SCr 上升≥基础值的 50%，则停药。

8) 用药后如果出现 ALT、AST 或胆红素升高至正常值上限 2 倍以上，并持续升高 2 周；予护肝药物治疗 2 周后，如果 ALT、AST 或胆红素仍然升高至正常值上限 2 倍以上，则停药，如停药 2 周后不能恢复则退出试验。

9) 出现其他不可解释之严重合并症时退出试验。

10) 如果治疗过程中发生妊娠，退出试验。

11) 出于安全原因，研究主办方提出停止研究。

12) 伦理委员会决定停止研究的受试者。

13) 研究者认为不适合继续研究的受试者。

患者可以在任何时间,以任何理由,拒绝试验治疗(允许出于安全性考虑的随访)或完全退出试验。研究者也可以处于对受试者的权益的保护的原因让受试者退出研究,如并发疾病、SAE、治疗失败、违背方案、依从性不好、行政或其他任何原因。受试者退出试验后会被要求按照方案中的时间安排接受电话联系,这是为了在整个试验持续期间收集终点事件或安全性数据。受试者有权力按照自己的意愿不接受随访。如果受试者退出试验的原因为 AE 或实验室结果异常,该特定事件或检查要被记录在 eCRF 上。如果患者决定退出试验或者由研究者出于上述理由决定其退出试验,退出试验前,应该尽可能使所有观察记录被报告和收集完整。患者退出试验时,应完成完整的最终评估,并且给出患者退出试验的理由。过多的受试者退出可能导致研究解释上的困难,因此,应避免患者不必要的退出。

7.4. 随访计划

计划 2015.03-2016.03 的 52 周入组,至少 24 周的随访,例如第一例受试者,随访至少 1 年,而最后一例受试者,随访为 24 周或更久。所有随机的受试者接受 24 周的药物治疗,而后进入至少 24-76 周的治疗后随访,直到以下事件发生:

随访期间结束(末次访视);受试者或法定监护人撤回知情同意,或研究者出于上述原因使受试者退出试验。提前终止试验。

8. 试验流程

8.1. 访视

表 5 列出了随访期间所有的评估,以●描述每次访视(数据收集)。按照目前标准临床操作规范,随访期间,受试者持续接受常规临床护理,至少 3 个月一次的访视。所有安排的访视均为面对面。在研究结束前退出研究的受试者,应该要安排其后续的随访。受试者应该在末次试验药物剂量后至少 4 周内被联系进行安全性评估,包括第 30 天时的联系。联系受试者的过程应该被记录在患者病历中。表 5 中获取的所有评估的数据必须由患者原始资料(例如病历卡,医嘱和电子数据)支持。为数据录入生成的数据评估和记录在 eCRF 的评估以 eCRF 的名目列出。被转移到电子数据库(例如实验室数据)的评估被按照检查名目列

出。

每个试验访视尽可能由同一个人在一天的同一个时间完成评估。面对面的访视尽可能安排在早晨。如果可能，患者应该在禁食状态下接受实验室检查。访视时间应尽可能被遵守。

如果一次访视被推迟或提前，对下一次访视时间没有影响。下一次访视，可能的话应尽可能按照规定的时间进行。

8.2. 体格检查

受试者在访视 1 和试验的最后一次访视时应完成全面的体检（表 4），包括基本外观，皮肤，颈部，眼，耳，鼻，咽喉，肺，心脏，腹部，背，淋巴结，四肢，血管和神经。

体检应包括基本外观检查和生命体征检查（BP 和脉率）。除了全面的体检的访视，简单的体检应该在每次访视中进行。额外的体检根据临床指南进行。

所有体检信息必须在 eCRF 中记录，并作为试验的原始资料。试验开始前存在的重要发现必须记录在 eCRF 相关病史/现阶段病情界面中。试验开始后的满足可疑相关非预期的严重不良反应的重要发现必须记录在 eCRF 严重不良事件的页面上。

表 5: 试验检查时间, 流程和临床访视

监测和随访	筛选 (或 基线)	随访 1	随访 2	随访 3	随访 4	随访 5	随访 6	随访 7	随访 8	随访 9
	-2w	4w	8w	12w	16w	20w	24w	28w	32w	36w
签署知情同意书	●									
病史/系统回顾	●									
入选/ 排除标准	●									
完整病史的采集	●									
体检及生命体征/BMI	●		●	●	●	●	●	●	●	●
妊娠试验 (育龄妇女)	●									
血常规	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿常规	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
24 小时尿蛋白、白蛋白	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
尿蛋白、白蛋白/肌酐比	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血白蛋白	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
电解质	●									●
生化 (肝肾功、血糖、 血脂)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
乙肝 5 项	●			●		●		●	●	●
血、尿 HBV-DNA 定量	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
腹部 B 超	●				●	●	●	●	●	●
胸片、心电图	●									●
自身抗体 (ANA、 AMA、SMA)	●									●
C3、 IgA、 IgM、 IgG	●				●		●		●	●
*空腹胰岛素水平及血 糖	●				●		●		●	●
普乐可复浓度		●	●	●	●	●	●	●	●	●
肾脏病理	●									●
PBMC 10ml 保存	●			●	●	●	●	●	●	●
血清 10ml 及全血血凝 块保存	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
不良事件	●		●	●	●	●	●	●	●	●
合并用药	●		●	●	●	●	●	●	●	●
药物发放和回收	●		●	●	●	●	●	●	●	●
生活质量评估 (SF-36 量表)	●			●			●			●

8.3. 胸部 X 光片 (CXR)

在肺结核高发病率的国家或被认为有高发病风险的受试者，正侧位的 CXR 筛查应该在筛查期（访视 1）进行，除非这些受试者已经在筛查期前一个月内做过胸片。CXR 的主要目的是排除无症状感染，例如结核病。医学解释必须由有资质的医生来提供，并在 eCRF 中 CXR 界面里记录。CXR 的报告必须有试验编号，患者首字母缩写，日期等信息，并作为原始资料被保存在研究中心。临床显著异常也应该被记录在 eCRF 的相关病史/现病史界面中。

8.4. 实验室评估

所有标本的实验室评估由每个研究中心完成，但主要实验室指标（蛋白尿变化，病毒定量改变，肝肾功能，）需经研究主办方指定的中心实验室进行重复检测。

由血清肌酐包括 eGFR 50%的减少决定的肾脏终点事件的确诊，需要至少间隔 4 周的两次检查结果，持续至少 24 周，或直到最后一次试验访视。所以，患者可能需要在试验访视后 4 周进行一次非预期的访视。

研究者应该对显著超出正常范围的实验室检查值作出评估，如果实验室值异常是意外住院或满足严重不良事件标准的主要原因，严重不良事件报告必须完成。同样，如果实验室异常导致试验药物或治疗中断，患者必须被随访直到好转或被评估异常是永久性的。

8.5. 生物样本库

所有受试者将为生物样本库提供最初的血液，尿液和 DNA，供随后的 HBV-GN 的研究和对治疗的反应。

8.6. 数据处理及管理

数据审核和问卷管理流程在数据管理文件和监查计划中描述。根据这些文件，整个试验过程的数据都要被审核。该试验中的数据通过基于网站的电子数据采集系统，用电子病历报告表（eCRF）被收集，研究者应保证报告至协调中心的 eCRF 中的数据和其他需要的报告的数据的准确性，完整性和时效性。

每一位入组的患者有一个独的 eCRF。中心负责将原始文件中的数据转录至 eCRF 中。eCRF 中，受试者只使用姓名首字母缩写和受试者编号/确认码。姓名或任何其他确认身份的信息都不应该出现在电子档案中。

数据使用以下 2 种方法确保准确性和可靠性：

1. 一个综合的有效性检验程序将按照数据管理文件和自动生成不一致来检查数据，为研究

者解决问题。如果有必要的话，手动的差异也可以被指出。

2. 试验监查员按照监查计划，通过研究者记录（原始文件确认）确认和交叉检验 eCRF，研究者应维护药物分发记录表。

电子稽查痕迹会保留首次登录和修改记录，保留修改原因，录入时间和日期，做修改的用户名。

9. 评价指标

9.1. 主要终点

治疗 12 周、24 周后的尿蛋白的临床缓解（包括完全缓解及部分缓解）率：
完全缓解的标准：尿蛋白降至 0.3g/d 以下，且连续 2 次尿沉渣检查白蛋白阴性或痕迹；

部分缓解的标准：尿蛋白降至 0.3-3.5g/d，且较基线值下降 50%以上。

9.2. 次要终点

1) 肾功能变化：Scr 升高 50%或 eGFR（CKD-EPI 公式计算）下降 50%。

2) HBV DNA 定量下降或转阴所需时间（HBV DNA 定量下降定义：3 月内 HBV DNA 滴度较基线值下降 2log 值；转阴：HBV DNA<50IU/ml）。

3) 急性肾衰竭的发生率。

10. 安全性终点：

10.1. 不良事件（AEs）

根据人用药品注册技术要求国际技术协调会[ICH]，AE 是指患者或临床试验受试者使用药物后出现的任何突发的医学事件，不论是否与治疗相关。AE 可以是任何不利的非预期的症状或体征，或/和药物[试验药物]使用后的暂时性疾病，不论和药物[试验药物]是否相关。之前存在的病史在试验中加重被视为 AEs。发生在临床试验期间的所有 AEs 均应用 eCRF 中 AE 电子表格（eform）报告。

每次随访应观察和记录病人发生的不良事件，从受试者开始服用研究药物到终止服用研究药物 28 天后，所发生的严重不良事件均需报告。并对不良事件严重程度及与药物的关系进行判断。对所有不良事件应记录其处理方法及追踪随访

其预后。

此外，任何发生在该试验受试者中的以下任何一条与试验药物治疗相关的不良事件（严重或非严重）都会以严重不良事件的流程记录在 eCRF 中的 AE/SAE 表中，且报告给协调中心，尽管没有满足严重不良事件的标准。

- 1) 严重感染致住院。
- 2) 肝功能损伤：ALT、AST 或胆红素升高至正常值上限 2 倍以上，并持续升高 2 周。
- 3) 怀孕。

10.2. 不良事件的记录和报告

按照方案，所有发生在观察期的须报告的不良事件都应该由研究者记录在 eCRF 中的 AE 表里，并报告至研究主办方，研究者文件夹里提供了报告不良事件的说明。严重不良事件和满足快速报告给协调中心标准的不良事件应该在试验中心获知的 24 小时内记录在 e CRF 里。一封电子邮件通知将会自动发出给协调中心指定的人员（包括医学监查员）。

研究者必须将所有病例告知试验监查员。首次报告必须是尽可能完整，包括现有疾病和（严重）不良事件的细节，和事件与试验药物因果关系的评估。研究者按照当地伦理委员会的报告要求给相关的伦理委员会提交须报告的不良事件。协调中心有义务在 7 天内快速报告所有非预期的和与试验药物合理相关的 SAEs 给药监局，适当的 IECs/IRBs 以及给研究者。获知 3 个工作日内报告 SUSARs 给试验药物厂商。

研究主办方提供 24 小时试验相关医学紧急事件的医学支持，包括正常工作时间以外，以便给研究者或研究人员提供医学意见。联系电话以独立的文档分发给每一个参加试验的研究者。

10.3. 实验室安全性指标

- (1) 肝功能：谷丙转氨酶、谷草转氨酶、胆红素、白蛋白、胆碱酯酶。
- (2) 肾功能：肌酐、尿素氮、尿酸、eGFR（CKD-EPI 公式计算见附录 3）。
- (3) 血清 HBV DNA 定量及血清乙肝五项。
- (4) 血糖：空腹血糖。
- (5) 血脂：胆固醇、甘油三脂、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白。

(6) 电解质：钾、钠、氯、钙等。

(7) 血液学：红细胞计数、血红蛋白、血小板、白细胞计数、白细胞分类。

(8) 尿妊娠试验：育龄妇女试验前进行尿妊娠试验。

10.4. 症状与体征

10.5. 中途退出研究情况

11. 他克莫司血药浓度监测

他克莫司组在服药后第 1、2、4、8、12、16、20 及 24 周抽血检测他克莫司血药谷浓度，个别血药谷浓度不能达标者需检测 C₂ 或 AUC，如服药过程中较大剂量的调整，则在建议 1 周后复检。

12. 依从性

每次随访和试验结束后对受试者的依从性进行评价，观察受试者是否按规定使用药物，对所剩药品进行检查，是否与试验情况相符。

13. 统计学分析

13.1. 样本量的计算

乙肝肾膜性肾病 FK506 治疗组蛋白尿缓解率 0.78，对照组蛋白尿缓解率约 0.42，按照显著性水平 $\alpha = 0.05$ ，检验功效 $1 - \beta = 0.9$ 的水平，失访率 10%，估计每组至少 60 例。

13.2. 统计分析

由于本研究目的在于评价两个不同方案的疗效及安全性，在统计分析时，应选择筛选期（用药前）的各项评价指标的实验室检测结果作为基线值。

主要评价指标为治疗 12 周及 24 周时的临床缓解（包括完全缓解及部分缓解）率，采用 COX 回归或卡方检验来评估他克莫司联合组与安慰剂抗病毒组疗效差异，并用 Kaplan-Meier 方法分析比较两组完全缓解及部分缓解发生的可能性。

作为次要评价指标（Scr 升高 50%或 eGFR 下降 50%；HBV DNA 定量下降或转阴所需时间；急性肾衰竭）的发生率，使用卡方检验或 Fisher 精确概率检验分析两组的差异。获得完全缓解或部分缓解所需时间用 Kaplan-Meier 法进行检验，并用 Log-rank 法进行两组间的比较。

安全性分析集包括所有进入试验并至少使用一剂试验药物的病例。使用卡方检验或 Fisher 精确概率检验分析两组在用药过程中发生的不良事件发生率。

使

用卡方检验或 McNemar 检验分析各组实验室指标的异常率自基线的改变。

不良事件：计算不良事件的发生率，并且两组所有的不良事件要根据其严重程度、与研究药物的关系等进行列表分析；导致病人中途退出的严重不良事件要单独总结列表。因严重感染而需要静脉抗生素治疗的病人也要列出。实验室检查：实验室检查值将根据研究过程和分组进行描述性分析，有临床意义的异常值将进行分组列表。生命体征：血压、体温、心率、体重等生命体征将按访视顺序进行分组列表，有意义的异常值也要列出。既往用药和合并用药：药品需要进行分类，并分组列表用药病人的比例。

自基线 24 小时尿蛋白定量、尿蛋白/肌酐、血清白蛋白、血肌酐、eGFR、血糖、血脂、血尿酸、体重、血压等的改变。根据数据分布，使用配对 t 检验或 Wilcoxon 符合秩和检验进行组内前后比较，使用两样本独立 t 检验或非参数检验进行组间比较。

13.3. 中期分析

试验 DSMC 会持续监查安全性数据，当有 1/3 和 2/3 终点事件发生时，将进行两次非盲的、基于两组主要终点事件的中期分析，采用近似正态分布的双侧检验。中期结果分析原则应用 O'Brien Fleming 方法。由独立统计师进行分析，它们不会参与实验设计和管理。根据中期分析结果可以建议本研究的中心执行委员会：调整随访持续时间；有明确和实质的证据证明获益时，提前终止试验；如果数据提示不良事件发生的风险大于潜在的益处，提前终止试验。

14. 伦理原则与伦理委员会

遵循赫尔辛基宣言和中国有关临床研究规范、法规进行临床研究。伦理委员会和知情同意书是保障受试者权益的主要组织机构和措施。临床研究开始前，研究方案需由伦理委员会审议同意并签署批准意见后方可实施。在临床研究进行期间，研究方案的任何修改均应经伦理委员会批准后方可执行。临床研究者必须向受试者说明参加临床研究是自愿的，而且在研究的任何阶段有权随时退出研究而不会遭到歧视或报复，其医疗待遇和权益不受影响，仍可继续得到其它治疗方式或治疗手段。必须使受试者了解到参加研究及在研究中的个人资料均属保密。还需告知受试者临床研究的性质、研究的目的、预期可能的受益和可能发生的风

险及不便，告知受试者可能被分配到研究的不同组别、可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者有充分的时间以便考虑是否愿意参加研究，并签署知情同意书。知情同意书作为临床研究文档保留备查。知情同意书一式 2 份，分别由研究者和受试者保存。

15. 质量保证流程

试验操作应该遵循被批准的现行方案和 1996 年 7 月 ICH 药品临床试验管理规范（CPMP/ICH/135/95）（ICH GCP），赫尔辛基宣言，相关法规和标准操作流程。

15.1. 获取知情同意

受试者应该在任何试验操作执行之前亲自签署最新版的知情同意书（姓名和日期）。应该对受试者就书面和口述版本的受试者须知和知情同意书做详细介绍，至少包括：试验的确切性质，方案的内容和意义，已知的副作用和参加研究有可能带来的风险。

应该明确告知受试者，受试者有权力在任何时间出于任何原因退出试验，且对以后的治疗没有影响，受试者没有义务给予退出试验的理由。

应该给予受试者尽可能多的时间去考虑该试验信息，有机会去咨询研究者他们的负责医生和其他独立机构来决定是否参加试验。书面的知情同意的获得是通过受试者及执行知情同意过程的研究者在知情同意书上签名和日期完成的。获取患者知情同意的人员应该有足够的资质和经验，必须已经被主要研究者授权。应该给予受试者一份签署的知情同意书。原件由试验中心保存。

受试者如果没有阅读能力，在有独立的见证人在场的情况下，研究者可以向患者口头介绍书面受试者须知和知情同意书的内容。知情同意书必须在口头确认的时间由受试者亲自签署，或按照当地法规可以接受的方式完成（例如受试者的指纹或标记）。第三方见证人和进行知情同意讨论的人员也必须在知情同意书上签名和日期。如果受试者同意的话，研究者应该告知受试者的责任医生关于受试者加入试验的信息。

15.2. 研究者的职责授权

主要研究者应该确保所有参与试验的人员都有足够的资质，了解方案及其修

正案，试验治疗药物，和他们其他的试验相关的职责和功能。主要研究者应该保存一份职责分工授权表，记录他/她将相应的重要试验职责授权给下一级研究者或其他有资质的人员情况。

15.3. 方案违背的管理

方案违背是指意外或无意的违背被批准的预期的试验方案操作，和现行的方案及知情同意书不符。方案违背可能是遗漏，添加或者改变了方案中所规定的程序。

研究者在没有经过试验管理委员会的同意或得到独立伦理委员会对于修订的书面批准的情况下，不应该有违背或修改方案的操作，除非预计会发生危害受试者的急性事件。在紧急情况下，为了尽快消除对受试者的危害，研究者可以采取任何适当的医学措施。

方案违背必须记录和立即报告试验管理委员会和独立的伦理委员会(如果适用)。该报告必须概括事件经过和采取的措施。

15.4. GCP 培训和研究中心监查

来自协调中心的试验监查会在试验在研究中心开始之前安排启动访视，以确保研究相关的资料已经正确保存，提供研究操作相关及 GCP 培训给研究者及试验相关人员，确认研究物资已经到位，确认该研究中心具备开展研究的设施。

此外，本研究会按照 ICH GCP，协调中心的 SOP 及监查计划安排定期的监查。每一个研究中心，每年至少接受一次监查。监查时，监查员需要核查研究中心是否按照方案，ICH GCP 以及相关法规要求执行研究操作，收集、记录和报告研究数据，。还要核查记录在 eCRF 中的数据是否已从方案及和原始资料一致。

在所有的患者完成治疗和评估后，监查员到研究中心完成关闭中心访视。

15.5. 稽查和视察

研究者应该允许申办者或其指派的人员的稽查和法规当局安排的视察。研究者应该同意稽查员/视察员直接查看研究记录记录，该人员受保密的专业约束，稽查不会导致个体信息和医学信息泄露。研究者应该尽一切可能协助稽查和视察的进行。

研究者一旦获知官方视察计划的信息，研究者应该将该信息告知申办者，且允许申办者参与该视察。研究者也需要立即告知申办者有关稽查的结果或信息。

研究者应该采纳申办者的意见，对于稽查或视察中发现的问题积极改正。

15.6. 数据和安全性监查委员会（DSMC）

本研究设立一个独立的 DSMC，用以评估试验过程，检测方案的遵守情况，受试者招募，结果，并发症和其他受试者安全性相关的事件。DSMC 也检测试验样本量计算的假设，如果在收集的数据中发现大量的偏离，DSMC 会提醒研究者。

DSMC 由医生和一名有临床试验经验的统计师组成，该委员会也会来自独立的研究团队的非盲态的统计师的支持，独立的 DSMC 会在研究进行的同时审核研究的安全性数据，也可能会因为安全性问题的发现而建议 CSC/NSC 终止或修改研究。

16. 财务和保险

主办方和所有研究者必须签署研究协议，该协议包括：

研究工作和持续时间

主要研究者的义务

付款和收回经费

保密性

知识产权

责任与赔偿

研究主办方确保已经采取了责任保险。该保险措施与当地法规和要求相符。所有受试者均参加保险。

17. 附录

附录 1：ACE 抑制剂或 ARB 的推荐剂量（来自 JNC7 和 KDOQI）

种类	药品 (商品名)	剂量范围 (mg/天)	通常每日频率	临床试验中的最大剂量
ACE 抑制剂	贝那普利(洛汀新)	20-40	1	30
	卡托普利 (开博通)	25-100	2	100-150
	依那普利(Vasotec)	5-40	1-2	20-40
	福辛普利(福辛普利)	10-40	1	
	赖诺普利 (Prinivil, Zestril)	10-40	1	
	莫昔普利(Univasc)	7.5-30	1	
	培哚普利 (Aceon, Servier)	4-8 or 5-10	1	4
	喹那普利(Accupril)	10-80	1	
	雷米普利(Altace)	2.5-20	1	10
	群多普利 (Mavik)	1-4	1	3
	ARB	坎地沙坦(Atacand)	8-32	1
依普沙坦 (Teveten)		400-800	1-2	
厄贝沙坦(Avapro)		150-300	1	300
氯沙坦(Cozaar)		25-100	1-2	100
奥美沙坦(Benicar)		20-40	1	
替米沙坦(Micardis)		20-80	1	80
缬沙坦 (代文)		80-320	1-2	160

附录 2 他克莫司已知的与可能的药物相互作用

- 抗生素，如：两性霉素、复方新诺明、红霉素、利福平、链霉素、万古霉素；
- 抗真菌药物，如：克霉唑、氟康唑、酮康唑、咪康唑。
- 治疗高血压药物，如：尼卡地平、维拉帕米、尼氟地平。
- 治疗消化道溃疡药物，如：奥美拉唑（洛赛克）。
- 抗癫痫药：如：苯巴比妥、卡马西平、苯妥因。
- 皮质激素，如：甲基强的松龙。
- 抗病毒药，如：更昔洛韦。
- 利尿剂，如：氨氯吡咪、氨苯喋啶、安体舒通。
- 消炎镇痛药，如：布洛芬。

附录 3: 试验中预计 GFR 的方程

种族/性别	血清肌酐 (mg/dl)	方程
黑种人 (CKD-EPI 公式)		
女性	≤0.7	$GFR=166 \times (Scr/0.7)^{-0.529} \times (0.993)^{Age}$
	>0.7	$GFR=166 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
男性	≤0.9	$GFR=163 \times (Scr/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{Age}$
	>0.9	$GFR=163 \times (Scr/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
白种人 或其他人种 CKD-EPI 公式)		
女性	≤0.7	$GFR=144 \times (Scr/0.7)^{-0.529} \times (0.993)^{Age}$
	>0.7	$GFR=144 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$
男性	≤0.9	$GFR=141 \times (Scr/0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{Age}$
	>0.9	$GFR=141 \times (Scr/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{Age}$

附录 4: 糖尿病诊断标准

1. FPG ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). 禁食被定义为至少 8 小时没有热量摄入。 或
2. 高血糖症状和空腹血浆葡萄糖含量 ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)。空腹定义为自从上次进食后没有进食。高血糖典型症状包括多尿, 烦渴, 以及不明原因的体重减轻。 或 OGTT 期间, 2 小时血浆葡萄糖含量 ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l)。测试按照国际卫生组织的标准进行, 使用包括葡萄糖量相当于 75g 无水葡萄糖溶于水。

*没有明确的高血糖症状时, 这些标准应当在不同的一天重复测试确认。

附录 5 避孕

育龄期妇女必须使用可以接受的方法避孕。可以接受的避孕方法如下:

阻隔装置 (如女用避孕套, 隔膜和避孕海绵) 用于杀精。

子宫内装置

实验开始至少 90 天前口服避孕药: 醋甲孕酮 (安宫黄体酮); 左炔诺孕酮植入; 自然或无菌手术不育 (闭经至少 1 年, 自然不育者没有孩子出生的记录)。男性伴侣不育并且只有一个男性伴侣。

注: 完全或定期禁欲, 安全期避孕法或伴侣避孕是不可接受的避孕方法。

附录 6: 试验用药说明书

恩替卡韦说明书

【药品名称】

商品名称：博路定

通用名称：恩替卡韦片

英文名称：Entecavir Tablets

【成份】

恩替卡韦

【适应症】 本品适用于病毒复制活跃，血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高或肝脏组织学显示有活动性病变的慢性成人乙型肝炎的治疗。

【用法用量】

患者应在有经验的医生指导下服用博路定。

1. 推荐剂量：成人和 16 岁以上青年口服博路定，每天一次，每次 0.5mg。拉米夫定治疗时病毒血症或出现拉米夫定耐药突变的患者为每天一次，每次 1.0mg (0.5mg 两片)。

博路定应空腹服用(餐前或餐后至少 2 小时)。

2. 肾功能不全

在肾功能不全的患者中，恩替卡韦的表现口服清除率随肌酐清除率的降低而降低(参见药代动力学：特殊人群)。肌酐清除率<50ml/分钟的患者(包括接受血液透析或 CAPD 治疗的患者)应调整用药剂量。肾功能不全患者恩替卡韦推荐剂量

肌酐清除率(mL/min) 通常剂量(0.5mg) 拉米夫定治疗失效(1.0mg)

≥50 每日一次，每次 0.5mg 每日一次，每次 1.0mg

30 到<50 每日一次，每次 0.25mg 每日一次，每次 0.5mg

10 到<30 每日一次，每次 0.15mg 每日一次，每次 0.3mg

血液透析或 CAPD 每日一次，每次 0.15mg 每日一次，每次 0.3mg

3. 血液透析后用药

肝功能不全

肝功能不全患者无需调整用药剂量。

【不良反应】 对不良反应的评价基于 4 项全球的临床试验：AI463014, AI463022, AI463026, AI463027 以及 3 项在中国进行的临床试验(AI463012, AI463023,

AI463056)。在这 7 项研究中，共有 2596 位慢性乙肝患者入选。在与拉米夫定对照的研究中，恩替卡韦与拉米夫定的不良反应和实验室检查异常情况相似。在国外进行的研究中，本品最常见的不良反应有：头痛、疲劳、眩晕、恶心。拉米夫定治疗的患者普遍出现的不良反应有：头痛、疲劳、眩晕。在这 4 项研究中，分别有 1%的恩替卡韦治疗的患者和 4%拉米夫定

【禁忌】

对恩替卡韦或制剂中任何成份过敏者禁用。

【注意事项】患者应在医生的指导下服用恩替卡韦，并告知医生任何新出现的症状及合并用药情况。应告知患者如果停药有时会出现肝脏病情加重，所以应在医生的指导下改变治疗方法。使用恩替卡韦治疗并不能降低经性接触或污染血源传播 HBV 的危险性。因此，需要采取适当的防护措施。

【特殊人群用药】

儿童注意事项：

16 岁以下儿童患者使用本品的安全性和有效性数据尚未建立。

妊娠与哺乳期注意事项：

恩替卡韦对妊娠妇女影响的研究尚不充分。只有当对胎儿潜在的风险利益作出充分的权衡后，方可使用本品。目前尚无资料提示本品能影响 HBV 的母婴传播，因此，应采取适当的干预措施以防止新生儿感染 HBV。恩替卡韦可从大鼠乳汁分泌。但人乳中是否有分泌仍不清楚，所以不推荐服用本品的母亲哺乳。

老人注意事项：

由于没有足够的 65 岁及以上的老年患者参加本品的临床研究，尚不清楚老年患者与年轻患者对本品的反应有何不同。其他的临床试验报告也未发现老年患者与年轻患者之间的不同。恩替卡韦主要由肾脏排泄，在肾功能损伤的患者中，可能发生毒性反应的危险性更高。因为老年患者多数肾功能有所下降，因此应注意药物剂量的选择，并且监测肾功能。

【药物相互作用】

1. 体内和体外试验评价了恩替卡韦的代谢情况。恩替卡韦不是细胞色素 P450 (CYP450) 酶系统的底物、抑制剂或诱导剂。在浓度达到人体内浓度约 10000 倍时，恩替卡韦不抑制任何主要的人 CYP450 酶：1A2、2C9、2C19、2D6、3A4、

2B6 和 2E1。在浓度达到人体内浓度约 340 倍时，恩替卡韦不诱导人 CYP450 酶：1A2、2C9、2C19、3A4、3A5 和 2B6。同时服用通过抑制或诱导 CYP450 系统而代谢的药物对恩替卡韦的药代动力学没有影响。而且，同时服用恩替卡韦对已知的 CYP 底物的药代动力学也没有影响。

2. 研究恩替卡韦与拉米夫定，阿德福韦和特诺福韦的相互作用时，发现恩替卡韦和与其相互作用药物的稳态药代动力学均没有改变。

3. 由于恩替卡韦主要通过肾脏清除，服用降低肾功能或竞争性通过主动肾小球分泌的药物的同时，服用恩替卡韦可能增加这两个药物的血药浓度。同时服用恩替卡韦与拉米夫定、阿德福韦、特诺福韦不会引起明显的药物相互作用。同时服用恩替卡韦与其他通过肾脏清除或已知影响肾功能的药物的相互作用尚未研究。患者在同时服用恩替卡韦与此类药物时要密切监测不良反应的发生。

【药理作用】

1. 微生物学

作用机制：本品为鸟嘌呤核苷类似物，对乙肝病毒 (HBV) 多聚酶具有抑制作用。它能够通过磷酸化成为具有活性的三磷酸盐，三磷酸盐在细胞内的半衰期为 15 小时。通过与 HBV 多聚酶的天然底物三磷酸脱氧鸟嘌呤核苷竞争，恩替卡韦三磷酸盐能抑制病毒多聚酶 (逆转录酶) 的所有三种活性：(1) HBV 多聚酶的启动；(2) 前基因组 mRNA 逆转录负链的形成；(3) HBV DNA 正链的合成。恩替卡韦三磷酸盐对 HBV DNA 多聚酶的抑制常数 (K_i) 为 $0.0012 \mu\text{M}$ 。恩替卡韦三磷酸盐对细胞的 α 、 β 、 δ DNA 多聚酶和线粒体 γ DNA 多聚酶抑制作用较弱， K_i 值为 18 至 $160 \mu\text{M}$ 。

2. 抗病毒活性

在转染了野生型乙肝病毒的人类 HepG2 细胞中，恩替卡韦抑制 50% 病毒 DNA 合成所需浓度 (EC_{50}) 为 $0.004 \mu\text{M}$ 。恩替卡韦对拉米夫定耐药病毒株 (rtL180M, rtM204V) 的 EC_{50} 的中位值是 $0.026 \mu\text{M}$ (范围 0.01 至 $0.059 \mu\text{M}$)，而恩替卡韦对在细胞培养液中生长的 I 型人类免疫缺陷病毒 (HIV) 无临床相关活性 ($EC_{50} > 10 \mu\text{M}$)。每天或每周一次使用本品能降低北美土拨鼠和鸭的肝炎病毒 DNA 水平 (4 至 8 个 \log_{10})。对 5 只北美土拨鼠的长期研究表明，每周口服 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 恩替卡韦 (相当于人体 1.0mg 的剂量) 能将其中的 3 只土拨鼠的病毒 DNA 保持在不可测水平 (病毒 DNA 水平 < 200 拷贝/mL, PCR 法) 长达 3 年之外。在任何使用该药治疗长

达 3 年的动物中，未发现 HBV 多聚酶发生与恩替卡韦耐药相关的变化。

3. 耐药性

体外研究：在细胞试验中发现，拉米夫定耐药的病毒株对恩替卡韦的显型敏感性降低 8 至 30 倍。如果乙肝病毒多聚酶本来就存在对拉米夫定耐药的氨基酸置换 (rtL180M 和/或 rtM204V/I)，再加上 rtT184，rtS202 或 rtM250 位点的置换变异，或者在以上两种变异同时发生的基础上，无论是否出现 rtI169 的置换变异，都会造成对恩替卡韦的显型敏感性降低更多 (>70 倍)。

4. 临床研究：

核苷类药物初治患者：81%的核苷类药物初治病人在口服恩替卡韦 0.5mg/天 48 周后，病毒载量达到<300 拷贝/mL。

【贮藏】

密封, 干燥处保存。

【有效期】

36 个月

【批准文号】

国药准字 H20052237

【说明书修订日期】

核准日期：2006 年 11 月 14 日 修订日期：2007 年 6 月 25 日 2007 年 10 月 25 日 2008 年 4 月 30 日 2008 年 5 月 28 日 2008 年 12 月 9 日 2009 年 1 月 5 日

【生产企业】

企业名称：中美上海施贵宝制药有限公司

生产地址：上海市闵行区剑川路 1315 号

普乐可复说明书

普乐可复（他克莫司胶囊），适应症为预防肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应。治疗肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应。

药品名称：普乐可复

药品类型处方药、工伤用药

用途分类其他免疫抑制剂

目录

1 警示语

2 成份

3 性状

4 适应症

5 规格

6 用法用量

7 不良反应

8 禁忌

9 注意事项

10 孕妇及哺乳期妇女用药

11 儿童用药

12 老年用药

13 药物相互作用

14 药物过量

15 临床试验

16 药理毒理

17 药代动力学

18 贮藏

19 包装

20 有效期

21 执行标准

22 批准文号

23 生产企业

24 核准日期

25 修订日期

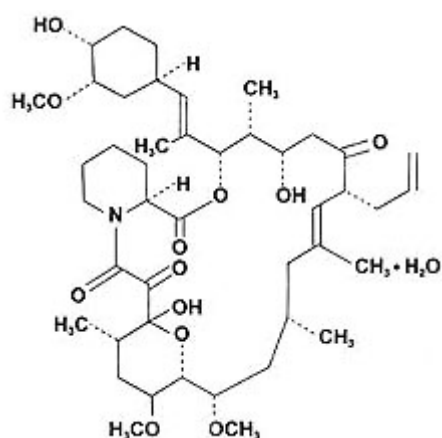
1 警示语

由于免疫抑制,发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤,尤其是皮肤癌的风险增加;对细菌、病毒、真菌和原虫感染包括机会感染在内的易感性增加.本品应由有免疫抑制治疗和器官移植病人管理经验的医师处方.服用本品的患者应由配备足够实验室设备和医护人员的医疗机构进行随访.负责维持治疗的医师应掌握进行随访所需的全部信息。

2 成份

本品主要成份为他克莫司,化学名称为:[3S-[3R^{*}][E(1S^{*}, 3S^{*}, 4S^{*})]], 4S^{*}, 5R^{*}, 8S^{*}, 9E, 12R^{*}, 14R^{*}, 15S^{*}, 16R^{*}, 18S^{*}, 19S^{*}, 26aR^{*}]-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26a-六-癸氢-5, 19-二羟基-3-[2-(4-羟-3-甲氧环己基)-1-甲基乙烯基]-14, 16-二甲氧-4, 10, 12, 18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15, 19-环氧-3H-吡啶并[2, 1-c][1, 4] 氧杂氮杂环二十三碳烯-1, 7, 20, 21(4H, 23H)-四酮, 一水合物。

化学结构式:



分子式: C₄₄H₆₉N₀O₁₂ · H₂O

分子量：822.03

3 性状

0.5mg：浅黄色硬质胶囊，内容物为白色粉末。

1mg：白色硬质胶囊，内容物为白色粉末。

5mg：灰红色硬质胶囊，内容物为白色粉末。

4 适应症

预防肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应。治疗肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应。

5 规格

0.5mg；1mg；5mg。

6 用法用量

本品的治疗需要在配备有充足实验设备和人员的条件下密切监测。只有在免疫抑制治疗和移植患者管理方面有经验的医师才可处方本品和改变免疫抑制治疗方案。

不慎、无意或在无监督下的他克莫司胶囊和他克莫司缓释胶囊之间的转换是不安全的。这可能导致移植物排斥或增加不良反应发生，包括由于他克莫司全身暴露的临床相关差异而导致的免疫抑制不足或过度。患者应维持他克莫司单一剂型及相应的日给药方案进行治疗。改变剂型或调整剂量只能在移植专家严密的监督下进行。任何剂型转换后，都需要监测治疗药物，并调整剂量以保证他克莫司的全身暴露前后一致。

以下推荐起始剂量仅作一般指导。普乐可复给药剂量主要基于对个体患者排斥反应和耐受性的临床评价辅以血药浓度监测（参见以下推荐目标全血谷浓度）。如果排斥反应临床症状明显，则应考虑改变免疫抑制治疗方案。

普乐可复可通过静脉或口服给药。通常先口服给药，必要时将胶囊内容物悬浮于水中，鼻饲给药。（一些移植研究机构报告了鼻饲给药。）

在术后早期，普乐可复通常与其他免疫抑制剂联合应用，剂量依所选免疫抑制方案的不同而改变。

给药方法

推荐每日服药两次（如早晨和晚上）。胶囊从泡罩中取出后应立即用液体送服（最

好用水)。切勿吞服干燥剂。

建议空腹或餐前 1 小时或餐后 2~3 小时服用胶囊。以使药物最大吸收。

他克莫司与 PVC 不相容。用于本品内容物混悬液制备和给药的导管、注射器和其他设备不能含有 PVC。

给药时限

为抑制移植物排斥、患者需长期服用免疫抑制剂，因此本品口服给药期限不能设定。

剂量推荐

成人术后接受口服本品治疗的推荐起始剂量：

对肝移植患者，口服初始剂量应为按体重每日 0.1~2mg/kg，分两次口服，术后 6 小时开始用药。

对肾移植患者，口服初始剂量应为按体重每日 0.15~0.3mg/kg，分两次口服，术后 24 小时内开始用药。

移植术后的剂量调整

通常在移植术后降低本品的给药剂量。某些情况下可停止联合免疫抑制治疗而改用普乐可复单独治疗。移植后患者情况的改善可能改变他克莫司的药代动力学，可能需要进一步调整剂量。

治疗排斥反应

增加本品的剂量、补充类固醇激素治疗、介入短期的单克隆或多克隆抗体都可用于控制排斥反应。如果出现中毒征兆(如明显的不良反应一见不良反应)，可能需要减少本品的剂量。

由其他治疗转换为普乐可复治疗，应以推荐的术后口服起始剂量开始治疗。

患者由环孢素转换成本品，本品的首次给药间隔时间不超过 24 小时。如果环孢素的血药浓度过高，应进一步延缓给药时间。

特殊人群剂量调整

肝损伤患者

对于严重肝损伤患者可能需要降低剂量以维持全血谷浓度在推荐的目标范围内。

肾损伤患者

他克莫司药代动力学不受肾功能影响，因此不需要进行剂量调整。然而由于他克

莫司潜在的肾毒性，推荐对肾功能进行严密监测(包括连续的血肌酐浓度、肌酐清除率计算和尿量监测)。

儿童患者：参见“儿童用药”项下。

老年患者：参见“老年用药”项下。

推荐的目标全血谷浓度

给药剂量主要基于对每位患者排斥反应和耐受性的临床评估。他克莫司属于治疗窗狭窄的药物，治疗剂量和中毒剂量相当接近，且个体间和个体内差异大，因此，移植术后应该监测他克莫司的全血谷浓度。

目前有一些免疫测定方法用于测定他克莫司全血浓度包括半自动微粒酶免疫测定法(MEIA)，以优化给药。将临床测得的个体浓度值与文献发表的浓度值比较时，应慎重并考虑所选的测定方法。在目前临床实践中，用免疫测定方法来监测全血浓度。

口服给药时，应在给药后约 12 小时左右即在下次给药前测定谷浓度。全血谷浓度监测频率根据临床需要而定。由于普乐可复为低清除率药物，调整剂量并维持数日，直至血药浓度达稳态方可进行下一次调整。

肝移植患者：临床实践中理想的监测时间为开始服药后的第 2 天或第 3 天，移植术后的前 1~2 周，每周平均监测 3 次，以后逐渐减少，第 3~4 周每周 2 次，第 5~6 周每周 1 次，第 7~12 周每 2 周 1 次。维持治疗期应定期监测。

肾移植患者：移植术后的前 1~2 周，每周平均监测 1~2 次，以后逐渐减少，第 3~4 周每周 1 次，第 5~12 周每 2 周 1 次。维持治疗期应定期监测。

特殊情况下，如肝功能改变、出现副作用、使用能改变他克莫司药代动力学的药物等时，必须增加监测频率。应在剂量调整、免疫抑制方案改变或与其他可能改变他克莫司全血谷浓度的药物一同服用后监测他克莫司全血谷浓度。

临床研究分析表明，他克莫司全血谷浓度维持在 20ng/ml 以下，大多数患者临床状况可控。因此当说明全血谷浓度时要考虑患者的临床状况。

肝移植患者：术后 1 个月内目标全血谷浓度为 10~15ng/ml，第 2~3 个月为 7~11ng/ml，3 个月后为 5.0~8.0ng/ml 并维持。

肾移植患者：术后 1 个月内目标全血谷浓度为 6~15ng/ml，第 2~3 个月为 8~15ng/ml，第 4~6 个月为 7~12ng/ml，6 个月后为 5~10ng/ml 并维持。

7 不良反应

由于患者的基础疾病和同时服用多种药物，与免疫抑制药物相关的不良反应通常很难确立。

下述药物不良反应均为可逆性的或降低剂量后可减轻或消失。与静脉给药相比，口服给药的不良反应发生率更低。以下药物不良反应按照发生频率由高到低列出：极常见($\geq 1/10$)；常见($\geq 1/100$ ； $< 1/10$)；少见($\geq 1/1,000$ ； $< 1/100$)；罕见($\geq 1/10,000$ ； $< 1/1,000$)；非常罕见($< 1/10,000$)；未知(从已有的数据不能估算)。

心脏异常

常见 缺血性冠状动脉疾病、心动过速

少见：室性心律失常和心搏骤停、心力衰竭、心肌病、心室肥大、室上性心律失常、心悸、心电图异常、心率和脉搏异常

罕见：心包积液

非常罕见：超声心动图异常

血液和淋巴系统异常

常见：贫血、白细胞减少、血小板减少、白细胞增多、红细胞分析异常

少见：凝血病、凝血因子分析异常、全血细胞减少、嗜中性白血球减少

罕见：血栓性血小板减少性紫癜、低凝血酶原血症

神经系统异常

极常见：震颤、头痛

常见：癫痫发作、意识障碍、感觉异常和迟钝、外周神经病变、眩晕、书写障碍、

神经系统失调

少见：昏迷、中枢神经系统出血和脑血管意外、瘫痪和局部麻痹、脑病、语言功能异常、健忘

罕见：肌张力亢进

非常罕见：肌无力

眼部异常

常见：视力模糊、畏光、眼睛不适

少见：白内障

罕见：失明

耳及迷路异常

常见：耳鸣

少见：听觉迟钝

罕见：神经性耳聋

非常罕见：听力受损

呼吸、胸部和纵膈异常

常见：呼吸困难、肺实质异常、胸腔积液、咽炎、咳嗽、鼻充血和炎症

少见：呼吸衰竭、呼吸道疾病、哮喘

罕见：急性呼吸窘迫综合征

胃肠道异常

极常见：腹泻、恶心

常见：胃肠道炎、胃肠道溃疡和穿孔、胃肠道出血、口腔炎和溃疡、腹水、呕吐、胃肠道和腹部疼痛、消化不良体征和症状、便秘、胃胀、气胀、便溏、胃肠道体征和症状

少见：麻痹性肠梗阻、腹膜炎、急性和慢性胰腺炎、血淀粉酶升高、胃食管反流、胃排空异常

罕见：肠梗阻、胰腺假性囊肿

肾脏和泌尿异常

极常见：肾损伤

常见：肾衰竭、急性肾衰竭、少尿症、肾小管坏死、中毒性肾病、泌尿系统异常、膀胱和尿道症状

少见：无尿、溶血性尿毒综合征

非常罕见：肾病、出血性膀胱炎

皮肤和皮下组织异常

常见：瘙痒症、皮疹、脱发、痤疮、多汗

少见：皮炎、光敏

罕见：中毒性表皮坏死松解症 (Lyell's 综合征)

非常罕见：斯-琼综合征

骨骼肌和结缔组织异常

常见：关节痛、肌肉痉挛、肢体疼痛、背痛

少见：关节紊乱

内分泌异常

罕见：多毛症

代谢和营养异常

极常见：高血糖、糖尿病、高钾血症

常见：低镁血症、低磷酸盐血症、低钾血症、低钙血症、低钠血症、体液潴留、高尿酸血症、食欲减退、厌食、代谢性酸中毒、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、其他电解质异常

少见：脱水、低蛋白血症、高磷酸盐血症、低血糖

感染和侵袭

与其他强效免疫抑制剂一样，服用他克莫司的患者感染的风险增加（病毒、细菌、真菌和原虫）。已有的感染可能会加重，也可能发生全身感染或局部感染。接受免疫抑制剂包括本品治疗的患者，已有报道与 BK 病毒相关的肾病和与 JC 病毒相关的进行性多病灶脑白质病 (PML)。

损伤、中毒和操作并发症

常见：原发性移植物功能障碍

已观察到用药错误，包括不慎、无意或无人监管下本品与他克莫司缓释胶囊之间的转换。已经报告一些病例发生了与此相关的移植排斥反应（已有的数据无法估算其频率）。

良性、恶性和未明确的肿瘤（包括囊肿和息肉）

接受免疫抑制治疗的患者发生恶性肿瘤的风险增加。已报道有良性和恶性肿瘤包括 EBV 相关的淋巴组织增生和皮肤恶性肿瘤，可能与他克莫司治疗相关。

血管异常

极常见：高血压

常见：出血、血栓和局部缺血、外周血管异常、血管性低血压

少见：梗塞、肢体深静脉血栓、休克

一般异常和给药部位症状

常见：虚弱、发热、水肿、疼痛和不适、血碱性磷酸酶升高、体重增加、体温感觉障碍

少见：多器官衰竭、流感样疾病、温度不耐受、胸压迫感、紧张感、感觉异常、血乳酸脱氢酶升高、体重下降

罕见：口渴、跌倒、胸部紧迫感、活动减少、溃疡

非常罕见：脂肪组织增加

免疫系统异常

接受他克莫司治疗的患者中观察到过敏和过敏样反应。

肝胆异常

常见：肝酶和肝功能异常、胆汁淤积和黄疸、肝细胞损伤和肝炎、胆管炎

罕见：肝动脉血栓、静脉闭塞性肝病

非常罕见：肝衰竭、胆道狭窄

生殖系统和乳房异常

少见：痛经和子宫出血

精神异常

极常见：失眠

常见：焦虑、意识错乱和定向障碍、抑郁、情绪低落、情绪不稳和障碍、恶梦、幻觉、精神障碍

少见：精神异常。

8 禁忌

对他克莫司或其他大环内酯类药物过敏者、对本品任何辅料过敏者。

9 注意事项

本品应由有免疫抑制治疗和器官移植病人管理经验的医师处方。服用本品的患者应由配备足够实验室设备和医护人员的医疗机构进行随访。负责维持治疗的医师应掌握进行随访所需的全部信息。

移植术后早期应对下列参数进行常规监测：血压、心电图、神经和视力状态、空腹血糖、电解质(特别是血钾)、肝肾功能检查、血液学参数、凝血值、血浆蛋白测定。如上述参数发生了临床相关变化，应考虑调整免疫抑制治疗方案。

已观察到的用药错误，包括因不慎、无意或无监督情况下转换应用他克莫司胶囊

或他克莫司缓释胶囊。这可能导致严重不良事件，包括移植物排斥或其它因他克莫司暴露不足或过量而引起的副作用。患者应维持他克莫司单一剂型及相应的日给药方案。改变剂型或调整剂量方案只能在移植专家严密的监督下方可进行。

服用本品期间应避免同时服用含贯叶连翘的草药制剂或其他草药制剂，相互作用的风险可能导致本品血浓度的下降和临床疗效的降低。

腹泻期间他克莫司的血浓度可能发生显著的改变，推荐在腹泻发作期间应严密监测他克莫司的血浓度。

应避免将他克莫司和环孢素一同服用，对于先前接受过环孢素治疗的患者给予他克莫司时应谨慎。

因本品含乳糖。应特别注意患有半乳糖不耐症、乳糖酵素缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收障碍等罕见遗传疾病的患者。

他克莫司可能引起视力和神经系统障碍，如果本品与酒精同服，可能加剧这种作用。

淋巴瘤和其他恶性肿瘤

使用免疫抑制剂(包括普乐可复)的患者发生淋巴瘤和其他恶性肿瘤，尤其是皮肤癌的风险增加。风险似乎与免疫抑制的强度和持续时间有关，而与使用的药物种类无关。

患皮肤癌风险增加的患者平常应穿着防护性衣物，使用保护系数高的防晒油，以限制阳光和紫外线暴露。

曾报道接受免疫抑制治疗的器官移植受者中出现移植后淋巴增生性疾病(PTLD)。PTLD事件大多数与Epstein Barr病毒(EBV)感染有关。EBV血清学阴性的个体患PTLD的风险似乎最高，该人群包括很多年幼的儿童。

严重感染

使用免疫抑制剂(包括普乐可复)的患者发生细菌、病毒、真菌和原虫感染的风险增加，包括机会感染。这些感染可导致严重结果，包括死亡。由于免疫系统过度抑制的危险，增加了感染的易感性，联合免疫抑制剂治疗应谨慎。

多瘤病毒感染

使用免疫抑制剂(包括普乐可复)的患者发生机会感染的风险增加，包括多瘤病毒感染。移植患者的多瘤病毒感染可能产生严重后果，有时导致死亡。此类感

染包括大多由 BK 病毒感染引起的多瘤病毒相关性肾病 (PVAN)，JC 病毒相关性进展性多病灶脑白质病 (PML)，曾在使用他克莫司的患者中见过该病。

PVAN 可导致严重的后果，包括肾功能恶化和肾移植物丢失。对患者监测有助于发现有 PVAN 风险的患者。

曾报道接受普乐可复治疗的患者中出现 PML 病例。PML 有时致人死亡，常出现轻偏瘫、冷漠、意识模糊、认知缺陷和运动失调。PML 的危险因素包括接受免疫抑制剂治疗和免疫功能损害。对于免疫抑制的患者，医生在对报告神经症状的患者进行鉴别诊断时，应考虑 PML，临床上应咨询神经科医生。

对于出现 PVAN 或 PML 迹象的患者，应考虑降低免疫抑制。医生还应考虑降低免疫抑制对于正在发挥功能的同种异体移植物的风险。

巨细胞病毒 (CMV) 感染

使用免疫抑制剂 (包括普乐可复) 的患者发生 CMV 病毒血症和 CMV 疾病的风险增加。在移植时接受来自 CMV 血清学阳性供体移植物的 CMV 血清学阴性移植受者中患 CMV 疾病的风险最高。应常规提供现有限制 CMV 疾病的治疗方法。对患者监测有助于发现有 CMV 疾病风险的患者。对于患 CMV 病毒血症和/或 CMV 疾病的患者，应考虑降低免疫抑制药物的量。

移植后新发糖尿病

肾、肝和心脏移植的临床试验表明普乐可复可引起新发糖尿病。有些患者的移植后新发糖尿病是可逆的。黑人和西班牙人肾移植患者的风险增加。对于使用普乐可复的患者应密切监测血糖浓度。

肾毒性

和其他钙调磷酸酶抑制剂一样，普乐可复可引起急性或慢性肾毒性，尤其是高剂量使用时。急性肾毒性通常大多与入球小动脉血管收缩有关，特征为血清肌酐升高、高钾血症和/或尿量减少，这种毒性一般可逆。慢性钙调磷酸酶抑制剂肾毒性常常伴随血清肌酐升高，肾移植物寿命缩短，肾活检时可见特征性的组织学变化；慢性钙调磷酸酶抑制剂肾毒性的变化一般呈进展性。对肾功能损害的患者应密切监测，因为可能需要减少普乐可复的剂量。对于调整剂量没反应而血清肌酐持续性升高的患者，应考虑改用另一种免疫抑制治疗。

根据报告的与肾功能降低有关的不良反应术语，大约 52% 的肾移植患者报告了

肾毒性，在美国和欧洲随机试验中肝移植患者中大约分别有 40% 和 36% 的肝移植患者报告肾毒性、在一项欧洲随机试验中有 59% 的心脏移植患者报告肾毒性。由于潜在的叠加或协同肾功能损害，普乐可复与可能引起肾功能损害的药物合用时应谨慎。这些药物包括但不限于：氨基糖苷类、更昔洛韦、两性霉素 B、顺铂、核苷酸逆转录酶抑制剂(如：泰诺福韦)和蛋白酶抑制剂(例如：利托那韦，茚地那韦)。同样地，与 CYP3A4 抑制剂一起使用时也应谨慎，如抗真菌药(如：酮康唑)、钙通道阻滞剂(如：地尔硫卓，维拉帕米)和大环内酯类抗生素(如：克拉霉素，红霉素，醋竹桃霉素)，这些药物可抑制他克莫司代谢而增加他克莫司全血浓度【见药物相互作用】。

神经毒性

普乐可复可引起广泛的神经毒性，尤其是高剂量使用时。最严重的神经毒性包括可复性后部脑病综合征(PRES)、谵妄和昏迷。已报道使用他克莫司治疗的患者出现 PRES。指示 PRES 的症状包括头痛、精神状态改变、癫痫发作、视觉障碍和高血压。可通过放射检查确诊。如果疑似或确诊 PRES，应维持血压控制，建议立即减少免疫抑制药物剂量。这种综合征的特征是减少免疫抑制药物剂量或停药后症状立即恢复。

无 PRES 时，他克莫司血浆浓度高时总会出现昏迷和谵妄。使用普乐可复治疗的成人和儿童患者可见癫痫发作。

严重性其次的神经毒性包括震颤，感觉异常、头痛，其他变化包括运动功能、精神状态和感觉功能。他克莫司全血浓度高时会出现震颤和头痛，调整剂量可能有效。

高钾血症

已报道使用他克莫司可能导致高钾血症。应监测血钾水平。在使用普乐可复的治疗过程中，在使用导致高钾血症有关的其他药物(保钾利尿药，血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂)前应慎重考虑。

高血压

高血压是使用普乐可复治疗的常见不良反应，可能需要抗高血压治疗。尽管常用的抗高血压药物都能控制住血压，但在使用与导致高钾血症有关的抗高血压药物(保钾利尿药，血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂)前要慎重考虑。

钙通道阻滞剂可能会增加他克莫司的血药浓度，因此应减少本品的剂量【见药物相互作用】。

普乐可复注射液的过敏反应

少数患者(0.6%)在使用含蓖麻油衍生物的注射剂(包括普乐可复)时发生过敏反应。此类反应的确切原因尚不明确。普乐可复注射液仅供不能口服普乐可复胶囊的患者使用。

对于使用普乐可复注射液的患者，应至少在开始输注后的前30分钟内进行连续观察，之后应频繁观察。如果发生过敏症状或体征，应停止输注。床旁应备有肾上腺素水溶液和氧气源。

与西罗莫司联用

尚未建立肾移植患者同时使用普乐可复与西罗莫司的安全性和有效性。

在新发肝移植患者研究中同时使用西罗莫司和普乐可复出现了死亡率过高、移植失败和肝动脉血栓(HAT)，不推荐这种用法。

在一项美国试验中，心脏移植患者同时使用西罗莫司(2mg/日)和普乐可复时发生肾功能损害、伤口愈合并发症和胰岛素依赖型移植后糖尿病的风险增加，不推荐这种用法。

与细胞色素 P450 3A(CYP3A)强抑制剂和诱导剂联用

当没有密切监测全血谷浓度时，不推荐与细胞色素 P450 3A(CYP3A)强抑制剂(例如，利托那韦、酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、克拉霉素)和强效诱导剂(例如，利福平、利福布汀)联用【见药物相互作用】。

心肌肥厚

已报道婴儿、儿童和成人，尤其是他克莫司血谷浓度高的患者发生心肌肥厚，一般表现为超声心动图证明左心室后壁和室间隔厚度同心增加。出现这种情况的多数病例在减少剂量或停止治疗后恢复。对于使用普乐可复治疗时出现肾衰或临床表现心室功能障碍的患者，应考虑超声心动评估。如果确诊为心肌肥厚，应考虑减少普乐可复剂量或停药。

免疫

在接受他克莫司治疗期间不应使用活疫苗，包括(但不限于)：鼻内用流感疫苗，麻疹，流行性腮腺炎，风疹，口服脊髓灰质炎疫苗，卡介苗(BCG)，黄热病，水

痘和 TY21a 伤寒疫苗。

单纯红细胞再生障碍

接受他克莫司治疗的患者已报道过几例纯红细胞再生障碍 (PRCA)。他克莫司导致 PRCA 机理仍不清楚。所有患者报道 PRCA 的可能危险因素：例如细小病毒 B19 感染，基础疾病和联用与 PRCA 有关的药物。假如诊断为 PRCA，应停用普乐可复。

10 孕妇及哺乳期妇女用药

临床数据表明他克莫司能透过胎盘。来自接受器官移植的妊娠患者的有限数据表明，本品与其他免疫抑制药物相比，并未增加妊娠过程和结局不良反应发生的风险。到目前为止，还没有其他相关流行病学资料。孕妇因治疗需要，如果没有其他更安全的疗法并且只有在母体潜在的益处大于对胎儿的潜在风险时，才可以使用本品。如果在子宫内有药物暴露，建议监测他克莫司对新生儿潜在的不良反应（特别是对肾脏的作用）。新生儿可能发生早产 (<37 周) 和高钾血症的风险，但高钾血症能自行恢复正常。

在大鼠和兔的实验中，他克莫司在母体毒性剂量下引起了胚胎毒性。他克莫司可影响雄性大鼠的生殖能力。

临床数据表明、他克莫司能分泌入乳汁。因不能排除对新生儿的不利影响。服用本品的妇女不应哺乳。

11 儿童用药

对儿童患者，通常需用成人推荐剂量的 1.5~2 倍才能达到与成人相同的血药浓度 (肝功能、肾功能受损者情况除外)。儿童患者的起始口服疗法的经验较少。对于肝肾移植的儿童服用剂量为按体重计算一日 0.3mg/kg，如不能口服给药，则应给予连续 24 小时的静脉滴注。

肝肾移植的维持治疗阶段，必须持续使用本品来维持移植物功能。推荐需根据患者个体差异来定。在维持治疗期间有本品用量逐渐减少的趋势。剂量调整主要根据对排斥反应的临床治疗效果和患者的耐受性判断。

12 老年用药

目前尚无证据表明需要调整老年患者的剂量。

13 药物相互作用

代谢相互作用

他克莫司经肝脏 CYP3A4 酶代谢。也有证据表明通过肠壁中的 CYP3A4 酶进行胃肠代谢。与其他已知能抑制或诱导 CYP3A4 酶的药物或草药合用可能影响他克莫司的代谢，从而增加或降低他克莫司的血浓度。因此，若与能潜在改变 CYP3A4 酶代谢的药物合用时，推荐监测他克莫司的血药浓度，调整他克莫司的剂量以维持相似的他克莫司暴露量。

代谢抑制剂

临床上表明下述药物能增加他克莫司血药浓度：

与抗真菌药物如酮康唑、氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑、大环内酯类红霉素或 HIV 蛋白酶抑制剂(如利托那韦)发生较强的相互作用。与这些药物合用时，几乎所有的患者都需要降低他克莫司的剂量。

与克霉唑、克拉霉素、交沙霉素、硝苯地平、尼卡地平、地尔硫卓、维拉帕米、达那唑、炔雌醇、奥美拉唑和萘法唑酮发生较弱的相互作用。

体外实验表明以下药物是他克莫司代谢的潜在抑制剂：溴隐亭、可的松、氨苯砜，麦角胺、孕二烯酮、利多卡因、美芬妥英、咪康唑，咪达唑仑、尼伐地平、炔诺酮、奎尼定、他莫昔芬、醋竹桃霉素。

葡萄柚汁能增加他克莫司血药浓度，应避免同时服用。

兰索拉唑和环孢素能潜在抑制由 CYP3A4 介导的他克莫司代谢，使其全血浓度升高。

代谢诱导剂

临床表明以下药物能降低他克莫司血药浓度：

与利福平、苯妥英或贯叶连翘发生较强的相互作用，几乎所有患者可能都需要增加他克莫司的剂量。与苯巴比妥发生有临床意义的相互作用。维持剂量的激素表明能降低他克莫司血药浓度。

给予高剂量泼尼松龙或甲泼尼龙治疗急性排斥能潜在增加或降低他克莫司血药浓度。

卡马西平、安乃近和异烟肼能潜在降低他克莫司浓度。

他克莫司对其他药物代谢的影响

他克莫司是已知的 CYP3A4 酶抑制剂，因此，他克莫司与已知经 CYP3A4 代谢的药物合用时，可能影响这类药物的代谢。

当他克莫司与环孢素合用时可使环孢素的半衰期延长，并可能发生协同/累加的肾毒性作用。因此不建议他克莫司与环孢素合用，对之前接受环孢素治疗的患者给予他克莫司治疗时应注意。

他克莫司可能增加苯妥英的血浓度。

他克莫司可能降低激素类避孕药的清除率，导致激素暴露增加，因此在选择避孕措施时需特别注意。

对他克莫司和他汀类药物之间相互作用的了解有限。已有数据表明他汀类药物与他克莫司合用时，其药代动力学基本不变。

动物实验表明他克莫司可能降低苯巴比妥和安替比林的清除率，延长其半衰期。

其他有临床不利影响的相互作用

将他克莫司与已知有肾毒性或神经毒性的药物同时服用，会增加这些毒性作用（例如，氨基糖甙类、旋转酶抑制剂、万古霉素、复方新诺明、非甾体类抗炎药、更昔洛韦或阿昔洛韦）。

两性霉素 B 和布洛芬与他克莫司合用增强肾脏毒性。

他克莫司治疗可能引起高钾血症，或使原有的高钾血症加重，因此应避免高钾摄入或使用保钾利尿剂（例如，阿米洛利、氨苯蝶啶、安体舒通）。

免疫抑制剂可影响对疫苗的应答，他克莫司治疗期间接种疫苗可能是无效的。因此应避免使用减毒活疫苗。

对蛋白结合的影响

他克莫司与血浆蛋白高度结合。因此应考虑其与其他血浆蛋白结合率高的药物可能的相互作用（例如非甾体类抗炎药、口服抗凝血剂或口服降血糖药）。

14 药物过量

药物过量的经验有限。已报告几例偶发的药物过量事件，症状包括震颤、头痛、恶心利呕吐、感染、风疹、昏睡、血尿素氮升高和血清肌酐浓度升高、丙氨酸转氨酶升高。

本品尚无特定的解毒剂。若发生药物过量，应采取一般支持疗法和对症治疗。由于他克莫司的分子量较大，水溶性较差，且与红细胞和血浆蛋白广泛结合，他克莫司不能经透析除去。对于个别血浆浓度极高的患者，血液过滤或渗滤能有效降低毒性浓度。对于口服中毒者，在服药后短时间内洗胃和使用吸附剂（如活性炭）

可能会有所帮助。

15 临床试验

1. 肾移植

普乐可复/硫唑嘌呤 (AZA)

一项随机、多中心、非盲、前瞻性试验评估了肾移植患者术后以普乐可复为主联用硫唑嘌呤和激素的免疫抑制作用。该试验在美国 19 个临床研究中心入选了 412 例肾移植患者。于肾功能稳定后，即血清肌酐 $\leq 4\text{mg/dl}$ (中位数为移植后 4 天，范围 1~14 天)，开始研究治疗。年龄不足 6 岁的患者不予入选本试验。

205 例患者随机进入普乐可复为主的免疫抑制治疗组，207 例患者随机进入以环孢素为主的免疫抑制治疗组。所有患者接受包括抗淋巴细胞抗体剂、激素和硫唑嘌呤的预防性诱导治疗。患者和移植物总体 1 年存活率分别为 96.1% 和 89.6%。此试验中普乐可复与硫唑嘌呤联用的数据表明，试验的前三个月，80% 患者的血谷浓度维持在 7~20ng/ml，1 年内维持在 5~15ng/ml。

普乐可复/麦考酚酸酯 (MMF)

对以普乐可复为主联用 MMF、激素并进行诱导治疗的免疫抑制作用进行了研究。在一项随机、开放、多中心试验中 (研究 1)，1589 例肾移植患者接受普乐可复 (C 组，n=401)、西罗莫司 (D 组，n=399) 或两种环孢素 (CsA) 方案中的一种 (A 组，n=390 和 B 组，n=399) 与 MMF 和激素联用：除了一组环孢素组的患者外，其他所有患者还接受了达克珠单抗的诱导治疗。该试验在美国之外进行，93% 的试验人群为高加索人。试验中，接受普乐可复/MMF、环孢素/MMF 或西罗莫司/MMF 的患者在 12 个月的死亡率相似，分别为 3%；3% 和 2%；3%。与其他三组中的任一组相比，普乐可复组患者使用 Cockcroft-Gault 公式估计的肌酐清除率 (eCLcr) (表 1) 更高，且无效病例更少，无效是指活检证实的急性排斥反应 (BPAR)、移植物丢失、死亡、和/或失访 (表 2)。与随机接受环孢素/MMF 方案的患者相比，随机接受普乐可复/MMF 的患者在移植后更可能出现腹泻和糖尿病，而出现感染的几率相似。

a) 所有死亡/移植物丢失 (A、B、C 和 D 组中患者数 n 分别为 41、27、23 和 42) 和最后一次肌酐值在第 3 个月访视前记录的患者 (A、B、C 和 D 组中患者数 n 分别为 10、9、7 和 9)，肾小球滤过率 (GFR) 记为 10ml/min；对于第 12 个月肌酐值缺

失的其他受试者用从第 3 个月起最后一次观察的肌酐值(A、B、C 和 D 组中患者数 n 分别为 11、12、15 和 19)代替。如果数据丢失,则要输入体重数据以计算估计的 GFR 值。

b)用 Bonferroni 校正调整多个(6)配对比较。表 2. 第 12 个月的 BPAR、移植物丢失、死亡或失访的发生率(研究 1)

a)使用 Bonferroni 校正调整多个(6)配对比较。方案规定的目标他克莫司谷浓度(Ctrough, Tac)为 3~7ng/ml;但在 12 个月试验中观察到 Ctrough, Tac 中位值约为 7ng/ml(表 3)。大约有 80%的患者在移植后 1 年内他克莫司全血浓度维持在 4~11ng/ml 范围内。

a)第 10 到 90 百分位数: Ctrough, Tac(的范围除去 Ctrough, Tac 最低的 10%和最高的 10%。

方案规定 B 组的目标环孢素谷浓度(Ctrough, CsA)为 50~100ng/ml;在 12 个月试验中观察到的 Ctrough, CsA 中位值约为 100ng / ml。方案规定 A 组的目标 Ctrough, csA 在前 3 个月为 150~300ng/ml,从第 4 个月至第 12 个月为 100~200ng/ml;前 3 个月观察的 Ctrough, CsA 中位值为 225ng/ml,第 4 个月到第 12 个月为 140ng/ml。

所有研究组的患者 MMF 开始剂量为一日两次,每次 1 克;到第 12 个月,他克莫司治疗组中 63%的患者 MMF 剂量降至每日 2 克以下(表 4);约有 50%的 MMF 剂量减少是由不良反应所致。经比较,到第 12 个月两个环孢素治疗组中(A 组和 B 组)分别有 49%和 45%的患者 MMF 剂量降至每日 2g 以下,大约有 40%的 MMF 剂量减少是由不良反应所致。

a)不同治疗阶段中每个按时间平均的 MMF 剂量范围的患者百分数。每日 2g 的按时间平均的 MMF 剂量是指在治疗时间段中 MMF 剂量在这些患者没有减少。

在第二项随机、开放、多中心试验(研究 2)中,424 例肾移植患者接受普乐可复(N=212)或环孢素(N=212)联合 MMF(每日两次,每次 1 克)、巴利昔单抗诱导治疗和激素治疗。在这项试验中,第 12 个月时普乐可复/MMF 治疗组与环孢素/MMF 组相比,达到 BPAR、移植物丢失、死亡和或失访的复合终点的比率相似,但是,在 12 个月普乐可复/MMF(4%)组患者的死亡率与环孢素/MMF 组相比存在失衡情况(表 5),包括由于过度免疫抑制引起的死亡病例。

a)使用 Fisher 精确检验计算 95%置信区间

研究 2 中方案规定的目标他克莫司全血谷浓度(Ctrough, Tac)在前 3 个月为 7~16ng/ml, 之后为 5~15ng/ml。前 3 个月观察到的 Ctrough, Tac 中位值约为 10ng/ml, 4~12 月为 8ng/ml(表 6)。约有 80%的患者在第 1 到 3 个月他克莫司全血谷浓度维持在 6~16ng/ml 范围内, 在第 4 到第 12 个月间维持在 5~12ng/ml 范围内。

a)第 10 到 90 百分位数: Ctrough, Tac 的范围除去 Ctrough, Tac 最低的 10%和最高的 10%

方案规定的环孢素目标全血谷浓度(Ctrough, CsA)在前 3 个月)为 125~400ng/ml, 之后为 100~300ng/ml。前 3 个月观察到的 Ctrough, CsA 中位值约为 280ng/ml, 从第 4 到第 12 个月为 190ng/ml。

两组患者 MMF 开始剂量为每日两次, 每次 1 克。到第 12 月, 普乐可复/MMF 治疗组和环孢素/MMF 治疗组中分别有 62%和 47%患者的 MMF 剂量降至每日 2 克以下(表 7)。普乐可复/MMF 治疗组和环孢素/MMF 治疗组中分别约有 63%和 55%患者的 MMF 剂量减少是由不良反应所致。经比较, 到第 12 个月两种环孢素治疗组中(A 组和 B 组)分别有 49%和 45%的患者 MMF 剂量减少至每天 2g 以下, 并且大约有 40%的 MMF 剂量减少是由不良反应所致。

a)不同治疗阶段中每个按时间平均的 MMF 剂量范围的患者百分数。2g/日按时间平均的 MMF 剂量是指在治疗时间段 MMF 剂量在这些患者中没有减少。

2. 肝移植

在两项前瞻性、随机、非盲、多中心试验中对原位肝移植后以普乐可复为主的免疫抑制治疗方案的安全性和有效性进行了评估。阳性对照组使用环孢素为主的免疫抑制方案(CsA/AZA)。两项试验的免疫抑制方案都合用了肾上腺皮质激素。这些试验比较了移植后第 12 个月患者和移植物存活率。

在美国进行的一项试验中 12 个临床研究中心共入组了 529 例患者; 手术前, 263 例患者随机进入普乐可复为主的免疫抑制方案组, 266 例进入 CsA/AZA 组。12 个临床研究中心中有 10 个使用了相同的 CsA/AZA 方案, 另 2 个中心使用了不同的对照方案。该试验排除了肾功能不全、暴发性肝衰竭IV期脑病、癌症患者。儿童患者(年龄小于 12 岁)可入组。在第二项试验中, 8 个临床研究中心随机入组了

545 例患者；手术前，270 例患者随机进入普乐可复为主的免疫抑制方案组，275 例进入 CsA/AZA 方案组。在这项试验中，各中心的阳性对照组使用了当地标准的 CsA/AZA 方案。该试验排除儿童患者，但允许入组肾功能不全、暴发性肝衰竭 IV 期脑病、原发性肝转移以外的癌症患者。两项试验中普乐可复为主的治疗组与 CsA/AZA 治疗组的一年患者生存率和移植物存活率相似。美国试验中总体 1 年患者生存率 (CsA/AZA 和普乐可复为主的治疗组) 为 88%，欧洲试验中为 78%。美国试验中总体 1 年移植物存活率 (CsA/AZA 和普乐可复为主的治疗组结合) 为 81%，欧洲试验为 73%。两项试验中，普乐可复从静脉给药转为口服的中位时间为 2 天。

尽管他克莫司浓度和药物疗效之间缺乏直接的相关性，肝移植患者的临床试验数据表明随着血谷浓度升高，不良反应发生率升高。全血谷浓度维持在 5~20ng/ml 时，多数患者的情况稳定。移植后患者的长期血谷浓度通常维持在目标范围的下限值。美国临床试验的数据表明，从移植后第 2 周到 1 年内定期测量的全血谷浓度中位值变化范围为 9.8ng/ml~19.4ng/ml。

16 药理毒理

药物治疗学分类：钙调神经磷酸酶抑制剂。

作用机制和药效学作用

在分子水平，他克莫司的作用通过其与胞浆蛋白 (FKBP12) 的结合介导，胞浆蛋白的作用是使他克莫司在细胞内聚集。FKBP12-他克莫司复合物可特异性和竞争性的与钙调神经磷酸酶结合并抑制钙调神经磷酸酶，导致 T 细胞内钙依赖性信号传导通路抑制，从而阻止一系列淋巴因子的基因转录。

体内外实验均证明他克莫司是一种强效的免疫抑制剂。特别是他克莫司能抑制细胞毒淋巴细胞的形成，后者是引起移植物排斥反应的主要因素。他克莫司抑制 T 细胞的活化和 T 辅助细胞依赖型 B 细胞的增殖并抑制淋巴因子的形成 (如白介素-2，白介素-3 及 γ -干扰素) 和白介素-2 受体的表达。

临床前安全性数据

大鼠和狒狒的毒性研究显示，肾脏和胰腺是主要受影响的器官。另对大鼠的研究显示，他克莫司对神经系统和眼产生毒性。家兔静脉给予他克莫司后发生了可逆的心脏毒性。

在大鼠和兔的生殖毒性实验中,在母体出现明显毒性反应的剂量下均观察到了胚胎毒性。在大鼠中,给予毒性剂量后雌性大鼠生殖功能包括分娩受到损害,幼崽出生时的体重、存活和发育能力均降低。他克莫司对雄性大鼠生殖力的影响表现为精子数减少、精子活动性下降。

致突变性

体内及体外相关试验表明,本品投有任何潜在的致突变性。

致癌性

在为期一年的慢性毒性研究(大鼠和狒狒),以及长期致癌性研究中(小鼠 18 个月,大鼠 24 个月,最大耐受日剂量 2.5-5mg/kg),本品未显示出任何直接致瘤潜力。根据用药经验,使用免疫抑制剂可能会发生恶性肿瘤如淋巴瘤及皮肤癌,但在使用本品的患者中极少发生。

17 药代动力学

吸收

研究表明他克莫司在男性体内整个胃肠道内均可吸收。口服本品后约 1~3 小时他克莫司血药浓度达峰值。在有些患者中,他克莫司的吸收持续时间较长,因而呈现出一种相对平缓的吸收曲线。他克莫司平均口服生物利用度的范围为 20~25%。

肝移植患者口服本品(0.30mg/kg/日)后,大多数患者在 3 天内达稳态浓度。

在健康受试者中,普乐可复 0.5mg, 1mg 和 5mg 胶囊按同等剂量给药时是生物等效的。

在空腹时他克莫司吸收速率和程度最大。饮食可降低他克莫司的吸收速率和程度,食用高脂肪食物后这种作用最为明显。含高碳水化合物的食物产生的影响较轻。在稳定的肝移植患者中,在进食中等脂肪含量的食物(34%卡路里)后,口服本品的生物利用度降低,全血的 AUC 和 C_{max} 分别降低 27%和 50%,t_{max} 延长 173%。稳定的肾移植患者进食标准的欧式早餐后立即服用本品,对口服生物利用度的影响不太明显,全血的 AUC 下降 2~12%,C_{max} 下降 15~38%,t_{max} 延长 38~80%。

胆汁不影响本品的吸收。

稳态时,药时曲线下面积(AUC)与全血谷浓度具有良好的相关性。因此监测全血

谷浓度能够很好地预测全身暴露。

分布和消除

男性受试者静脉输注他克莫司后呈双相分布。体循环中，他克莫司与红细胞高度结合。全血/血浆浓度分布比率约为 20:1。血浆中，他克莫司与血浆蛋白高度结合(>98.8%)，主要是与血清白蛋白和 α -1-酸性糖蛋白结合。

他克莫司在体内分布广泛。以血浆浓度计算，他克莫司稳态分布容积约为 1300L(健康受试者)。以全血浓度计算，则为 47.6L。

他克莫司是低清除率药物。以全血浓度估算，健康受试者平均总机体清除率(TBC)为 2.25L/h。成人肝、肾和心脏移植患者中，平均总机体清除率分别为 4.1L/h、6.7L/h 和 3.9L/h。儿童肝移植患者总机体清除率约为成人肝移植患者的两倍。低血细胞比容和低蛋白水平导致的游离他克莫司增加，或激素诱导的代谢增加，都是导致移植后他克莫司清除率较高的原因。

他克莫司半衰期长，个体差异大。健康受试者全血平均半衰期约为 43 小时。成人和儿童肝移植患者，平均半衰期分别为 11.7 小时和 12.4 小时，而成人肾移植患者为 15.6 小时。在移植患者中观察到的半衰期缩短是由于清除率增加。

代谢和生物转化

他克莫司普遍在肝脏中代谢，主要代谢酶为 P450-3A4。他克莫司也有相当一部分在肠壁代谢。他克莫司有几种确定的代谢物，其中只有一种代谢物在体外显现出了与他克莫司相似的免疫抑制活性。其他代谢物只有微弱或没有免疫抑制活性。只有一种无活性代谢物在全身循环中以低浓度存在。因此，代谢物对他克莫司的药理活性没有影响。

排泄

静脉和口服给予 ¹⁴C 标记的他克莫司后，绝大部分放射活性经粪便排泄。约 2% 的放射活性经尿液排泄。不到 1% 的他克莫司原型药物在尿和粪便中检出，表明他克莫司在消除前几乎完全被代谢：胆汁是主要的消除途径。

18 贮藏

0.5mg：本品应保持完整包装，25℃ 以下保存。1mg、5mg：本品应保持完整包装，室温(15~30℃)保存。

19 包装

铝塑包装 0.5mg: 50 粒/盒 1mg、5mg: 50 粒/盒; 100 粒/盒

20 有效期

完整包装有效期为 36 个月。打开铝箔袋后应在 12 个月内用完。

21 执行标准

0.5mg: JX20010230 1mg、5mg: JX200L0481

22 批准文号

0.5mg: 国药准字 J20090141

1mg: 国药准字 J20090142

5mg: 国药准字 J20090143

23 生产企业

Astellas Ireland Co., Ltd.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-22-328>