doi:10.3969 / j.issn.1006 – 4931.2022.01.033

首个 HIV – 1 附着抑制剂 Fostemsavir 研究进展

屈扬扬[1],白秋江[2]

(1. 河北省唐山市人民医院,河北 唐山 063001; 2. 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院,江苏 南京 210046)

摘要:目的 为临床应用 fostemsavir 治疗 1 型人免疫缺陷病毒(HIV – 1)感染提供参考。**方法** 归纳 HIV – 1 附着抑制剂 fostemsavir 的作用机制、药物代谢动力学、临床试验及不良反应/不良事件的研究进展。**结果** Fostemsavir 可通过与糖蛋白 120 结合而阻止病毒附着;临床研究结果显示,其对 HIV – 1 具有良好的抗病毒活性,耐受性良好,不良反应多为轻度,且发生率与类似抗逆转录病毒(ARV)药物一致。**结论** Fostemsavir 作用靶点明确,临床研究数据充分,具有独特的抗耐药性,可与其他 ARV 药物联用,适用于因耐药、药物不耐受或安全性问题而治疗失败的 HIV – 1 成年感染者。

关键词:fostemsavir;1 型人免疫缺陷病毒附着抑制剂;糖蛋白 120;作用机制;药物代谢动力学;抗逆转录病毒药物

中图分类号:R979.5 **文献标志码:A** **文章编号:1006 – 4931(2022)01 – 0127 – 05**

Research Progress of Fostemsavir —— the First HIV – 1 Attachment Inhibitor

QU Yangyang[1], BAI Qiujiang[2]

(1. Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063001; 2. Taikang Xianlin Drumtower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical College, Nanjing, Jiangsu, China 210046)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical application of fostemsavir in the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV – 1) infection. **Methods** The mechanism of action, pharmacokinetics, clinical trials and adverse reactions/events of fostemsavir (an HIV – 1 attachment inhibitor) were summarized. **Results** Fostemsavir could prevent virus attachment by binding to glycoprotein 120. The results of clinical studies showed that it had good antiviral activity against HIV – 1 and good tolerance. Most of the adverse reactions of fostemsavir were mild, and the incidence was consistent with that of similar antiretroviral (ARV) drugs. **Conclusion** Fostemsavir has clear target, sufficient clinical research data and unique drug resistance. It can be combined with other ARV drugs, which is suitable for HIV – 1 infected adult patients failing their current antiretroviral therapy due to drug resistance, drug intolerance or safety concerns.

Key words: fostemsavir; human immunodeficiency virus type 1 attachment inhibitor; glycoprotein 120; mechanism; pharmacokinetics; antiretroviral drugs

全世界每年因感染 1 型人类免疫缺陷病毒(HIV – 1)而死亡的人数约为 120 万例[1]。在过去 30 年中,高效抗逆转录治疗(HAART)取得了较好成效,目前已有 31 种药物被批准用于 HIV – 1 感染的治疗[2]。世界卫生组织 2017 年 7 月 26 日发布的《2017 年艾滋病病毒耐药性报告》中在亚洲、非洲、拉丁美洲抽查了 11 个国家,有 6 个国家超过 10% 服药者体内出现抗逆转录病毒(ARV)药物耐药的 HIV 毒株。由于多药耐药[3]、各种药物的禁忌

第一作者:屈扬扬,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)happyquyangyang@126.com。

沿革与临床应用情况探析[J]. 中国药房,2019,30(4):513 – 517.

[8] 张 力,杨晓晖,郭 朋,等. 消核片相关肝损害回顾性研究及风险控制措施探讨[J]. 中国中药杂志,2010,35(16):2199 – 2203.

[9] 周敏华,吴晓玲,王志高. 附子与半夏同方配伍调查与临床分析[J]. 中国药业,2018,27(8):91 – 95.

[10] 苟培军,黄 嬿. 对“十八反”“十九畏”破禁运用的研究和探讨[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(48):158 – 159.

[11] 王 付. 从经方合方治验驳“十八反”配伍禁忌[J]. 中医药通报,2020,19(5):14 – 17.

[12] 刘 娟,胡方媛,范欣生,等. “十九畏”同方配伍应用分析[J]. 中医杂志,2018,59(23):1981 – 1984.

[13] 韩紫欣,涂 灿,葛斐林,等. 基于生熟异用的何首乌及其制剂相关肝损伤不良反应报告分析[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(4):227 – 232.

[14] 王燕青. 何首乌及不同炮制品的毒性研究与肝毒性评价[D]. 济南:山东中医药大学,2019.

[15] 代丹丹. 中成药处方分析与合理性应用的探讨[J]. 中国医药指南,2020,18(6):236 – 237.

[16] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2019:39 – 40.

[17] 金 锐,王宇光,薛春苗,等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(八):疗程与用药时长问题[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(22):1979 – 1985.

[18] 张少云. 中成药处方不合理应用分析及预防对策[J]. 中国处方药,2018,16(1):42 – 43.

(收稿日期:2021 – 03 – 02;修回日期:2021 – 07 – 28)

证[4]或不可耐受的副作用，以及其他安全问题，对于有多次治疗史的HIV－1感染者，治疗选择有限[5－6]，需发现不同作用机制的新药和新的治疗方案[1]。Fostemsavir是temsavir（BMS－626529）的磷甲基前药，由于fostemsavir独特的作用机制，与其他类别的ARV药物（包括进入抑制剂）无体外交叉耐药现象[7－8]。2015年7月，fostemsavir被美国食品和药物管理局（FDA）授予“突破性进展”，并于2020年7月2日获FDA批准与其他ARV药物联用，适用于治疗失败的、有多次治疗史的多重耐药HIV－1感染患者[9]。成为首个被FDA批准的附着抑制剂。在此，拟对fostemsavir的作用机制、药物代谢动力学、临床试验的研究进展进行综述，为临床应用该药提供参考。

1 作用机制

糖蛋白120（gp 120）是HIV－1包膜糖蛋白gp160的亚基，可通过介导病毒与宿主CD_4^+ T细胞受体的相互作用，促进病毒附着[6,9]。Fostemsavir的活性代谢产物temsavir是HIV－1附着抑制剂，其直接与gp120亚基结合。这种结合发生在gp120的保守外结构域内，在β20－β21片段下与之反向平行，与CD_4^+ T细胞结合环相邻，阻碍4－链接桥的形成和暴露及共同受体结合位点的形成[10]。Fostemsavir抑制了病毒与CD_4^+ T细胞受体的结合，阻断了病毒复制所必需的初始连接物，同时抑制了病毒进入细胞所需其他gp120依赖的连接后步骤[9]。

2 药物代谢动力学（简称药动学）

2.1 吸收

口服给药后，temsavir的溶出度和溶解度不佳，影响其吸收[11]。Fostemsavir在酸性条件下水溶性和稳定性明显提高，口服后，绝对生物利用度为26.90%[9]。每次600 mg，每天2次，峰浓度（C_{max}）和血药浓度达稳态后给药间隔期内的药时曲线下面积（AUC_{tau}）分别为1 770 ng/mL和12 900（ng·h）/L，达峰时间（t_{max}）约为2 h[9]。Fostemsavir在进食标准膳食后服用，其药时曲线下面积（AUC）可增加10%，而在进食高脂膳食后服用可增加81%[9]。

2.2 分布

Fostemsavir主要与人血清白蛋白结合，血浆蛋白结合率为88.40%。静脉注射给药，稳态分布容积为29.5 L[9]。

2.3 代谢

Fostemsavir为缓释制剂，在肠道刷状边界膜中的碱性磷酸酶迅速水解为活性代谢物temsavir[11]。Temsavir进一步生物转化为2种主要的非活性代谢物，酯酶水解产物（BMS－646915）及CYP3A4氧化生成的*N*－脱烷烃代谢物（BMS－930644）[9]。口服给药，约36.10%被酯酶代谢，21.20%被CYP3A4代谢，<1%在消除前与UDP－葡萄糖醛酸转移酶结合[9]。

2.4 消除

半衰期（$t_{1/2}$）约为11 h。口服给药后，血浆中多检测不到fostemsavir。平均清除率为17.9 L/h，表观清除率为66.4 L/h[9]。

2.5 排泄

Temsavir被代谢成为非活性代谢物后随尿液和粪便排出。给药剂量中约51%随尿液排泄，其中未经水解的原形药少于2%，33%随粪便排泄，其中1.1%为原形药[9]。

3 临床试验

1项在健康受试者中进行的随机、标签开放、多剂量、四序列、交叉、双向药物相互作用研究（AI43802）包括4种治疗方案，即方案A［fostemsavir 600 mg（单次剂量，下文同），每日2次］，方案B［fostemsavir 600 mg，每日2次＋利托那韦（RTV）100 mg，每日1次］，方案C［阿扎那韦（ATV）300 mg＋RTV 100 mg（ATV/r，300 mg/100 mg），每日1次］，方案D（fostemsavir 600 mg，每日2次＋ATV/r 300 mg/100 mg，每日1次）。36名健康受试者随机均分为4组，均连续治疗3个阶段，每个阶段分别接受1种治疗方案（见表1，第26天均未用药）。第27天治疗结束时，1例接受A＋D＋B方案的受试者由于依从性差而未能完成研究。结果显示，与单用fostemsavir相比，ATV/r与fostemsavir联用可使temsavir的C_{max}、AUC_{tau}和给药12 h后血药浓度（$C_{12\,h}$）分别升高68%，54%，57%；RTV与fostemsavir联用，可使temsavir的C_{max}，AUC_{tau}，$C_{12\,h}$分别增加53%，45%，44%。与单用ATV/r相比，fostemsavir与ATV/r联用后，ATV的C_{max}和AUC_{tau}无明显变化。在RTV和ATV联用，与RTV和ATV＋fostemsavir联用方案中，RTV的C_{max}和AUC_{tau}基本相似；与fostemsavir联用，对RTV的暴露量无显著影响。结果表明，fostemsavir单用、与ATV/r联用或与RTV联用时，耐受性良好，fostemsavir的活性代谢物temsavir的暴露量适度增加。在fostemsavir与ATV/r或RTV联用时，fostemsavir无须调整剂量。ATV/r或RTV与fostemsavir联用时，ATV/r或RTV的暴露量未见明显增加，故联用时ATV/r或RTV也无须调整剂量[12]。

表1 AI438012各组治疗顺序（$n=9$）

Tab. 1 Treatment order of AI438012 in each group（$n=9$）

组别	第1～5天	第6～15天	第17～25天
第1组	方案A	方案B	方案D
第2组	方案A	方案D	方案B
第3组	方案A	方案C	方案D
第4组	方案A	方案D	方案C

NETTLES等[13]进行的1项开放标签、多剂量、随机平行Ⅱa期临床试验中，受试者纳入标准为血浆HIV－1

RNA ≥ 5 000 copies / mL、CD_4^+ T细胞计数 ≥ 200 μL^{-1}、之前未接触过病毒附着剂的感染B型HIV－1的成年患者。受试者在参与研究前，所有ARV治疗停药至少8周，且预先禁止接触HIV－1附着抑制剂。50例受试者随机分为5组，第1组为fostemsavir 600 mg + RTV 100 mg，每12 h 1次；第2～4组均为fostemsavir 1 200 mg + RTV 100 mg，每晚睡前服用（第2组）、每12 h 1次（第3组）、每日早上服用（第4组）；第5组为fostemsavir 1 200 mg、每日2次。各组均给药8 d。共48例受试者完成研究，另2例受试者因不符合纳入标准（均为非B型HIV－1感染）而被撤组，并在研究完成前停止治疗。结果显示，第15天，各组受试者血浆HIV－1 RNA计数）的对数（lg）值从基线下降值的平均数均有显著变化，下降的最大值出现在第10～15天。各组受试者血浆中HIV－1 RNA计数从基线下降中位数最小的为第5组（1.12），最大的为第3组（1.73）。各组受试者CD_4^+ T细胞计数从基线下降值中位数均有所升高（第1～5组依次为130，86，102，38，23 μL^{-1}）。试验中，fostemsavir显示了良好的药动学特征和耐受性。试验结果表明，无论是否有ARV治疗史及是否联用RTV，短期（8 d）各剂量的fostemsavir均使受试者HIV－1 RNA计数明显降低，CD_4^+ T细胞计数中位数明显升高，证实了fostemsavir对HIV－1有良好的抗病毒活性作用。

1项多中心、随机、对照、fostemsavir盲性剂量的Ⅱb期临床研究（AI438011），在北美、南美、欧洲、非洲的10个国家53个中心进行，旨在探究fostemsavir在有治疗史的HIV－1感染患者中的有效性、安全性和剂量效应。受试者纳入条件为有治疗史（当前或之前接触过 ≥ 1周且 ≥ 1种的ARV药物）、HIV－1 RNA的病毒载量 ≥ 3 lg copies / mL、temsavir的半峰抑制浓度低于100 nmol / L、CD_4^+ T细胞计数大于50 μL^{-1}的HIV－1感染成年患者。254例受试者随机分为5组，分别有52，50，51，50，51例，用药方案：第1组及第2组分别为每次400，800 mg，均每2日1次；第3组为fostemsavir每次600 mg，每日1次；第4组为fostemsavir每次1 200 mg，每2日1次；对照组为ATV / r每次300 mg / 100 mg，每日1次，且每个受试者再给予雷特格韦（RAL）每次400 mg、每日2次，富马酸替诺福韦酯（TDF）每次300 mg、每日1次，作为固定的主干治疗，均治疗48周。LALEZARI等[14]报道了试验的前期结果。主研究开始前，32例被随机分到fostemsavir组的受试者参与了为期7 d的fostemsavir单药治疗子试验。子试验结果显示，HIV－1 RNA病毒载量lg值从基线下降值的中位数分别为－0.69，－1.40，－1.28，－1.44。结果表明，HIV－1病毒载量显著下降，fostemsavir具有良好的ARV活性。试验的主要终点为第24周HIV－1 RNA病毒载量低于50 copies / mL的患者比例（即应答率）。第24周，各试验组的应答率与对照组无显著差异。主研究的次要终点为受试者CD_4^+ T细胞从基线的升高值，各组间无显著差异。试验表明，fostemsavir与ATV / r的ARV效果和免疫重建效果类似。

THOMPSON等[15]进行的AI438011研究（48周）中，fostemsavir试验组的应答率为77%～95%，对照组应答率为88%，各组间无明显差异。CD_4^+ T细胞从基线升高值各组间无明显差异。结果与24周结果相同，fostemsavir的耐受性持续良好，与ATV / r的ARV效果和免疫重建效果无差异，支持该药物继续进行进一步的探究。

KOZAL等[16]正在23个国家进行的Ⅲ期临床试验，受试者为当前ARV药物疗法治疗失败（HIV－1 RNA计数 ≥ 400 copies / mL）的多重耐药的HIV－1感染成年患者。受试者由于6类ARV药物［含核苷逆转录酶抑制剂（NRTZs）、非核苷逆转录酶抑制剂（NNRTIs）、整合酶抑制剂、蛋白酶抑制剂（PIS）、CCR5拮抗剂和进入抑制剂］中至少4类已耗竭（是指由于耐药、副作用、禁忌证或不愿每日注射恩呋替肽2次，导致该类药物均无法选用）。根据受试者是否有可选择的ARV药物分为两组。第一队列为随机队列，受试者是剩余1～2类可选择的ARV药物的HIV－1感染患者（272例）。随机分为A_1组（69例）、A_2组（203例），前8 d，A_1组盲法给予fostemsavir（600 mg，每日2次）+ 失败治疗方案；A_2组盲法给予安慰剂 + 失败治疗方案，第9天，开放标签，所有患者给予fostemsavir（每次600 mg，每日2次）+ 优化背景治疗（OBT，根据耐药性测试和治疗史确定），直到64周。第二队列为非随机队列（99例），受试者是6类ARV药物均无法选用的HIV－1感染患者，HIV－1 RNA ≥ 400 copies / mL，第1天开始接受开放标签的fostemsavir（每次600 mg，每日2次）+ OBT，直到64周。第48周，随机、非随机队列中分别有57例、32例受试者退出。前期的主要终点是随机队列中第1～8天HIV－1 RNA水平lg值的平均变化值。次要终点是第8天，受试者HIV－1 RNA水平下降超过0.5 lg copies / mL和超过10 copies / mL受试者的占比，以及在第48周和第96周的病毒学应答（HIV－1 RNA < 40 copies / mL）和第96周CD_4^+ T细胞计数的平均变化值。

试验结果显示，随机队列中，第8天，A_1组的HIV－1 RNA水平平均下降0.79 lg copies / mL，A_2组下降0.17 lg copies / mL（$P < 0.001$）。241例受试者HIV－1 RNA基线水平 > 3 lg copies / mL的受试者中，HIV－1 RNA水平平均下降0.86 lg copies / mL，A_2组下降0.2 lg copies / mL。A_1组和A_2组分别有68%和19%的受试者病毒载量下降

超过0.5 lg copies / mL，以及50%和12%的受试者病毒载量下降超过1.0 lg copies / mL。第48周，随机队列的病毒应答率为53.67%。CD_4^+ T细胞数量持续增加，第48周时平均增长为139 μL^{-1}。在非随机队列中，第48周病毒应答率为38.38%。CD_4^+ T细胞数量持续增加，第48周平均增长64 μL^{-1}。试验结果表明，对于治疗选择有限的多重耐药的HIV－1感染成年患者，fostemsavir疗效明显优于安慰剂，且治疗作用持续，支持fostemsavir作为多重耐药HIV－1感染的一种选择方案。

4 不良反应

NETTLES等[13]在50 d的Ⅱa期临床试验中，发现33例受试者出现至少1种与治疗相关的不良反应，但均为轻度（1级或2级）。常报道的与治疗相关不良反应有头痛（16例）、皮疹（8例）、排尿迫切性（7例），其中1级强度分别有10，7，7例。无严重不良反应或死亡的报告，也无受试者因不良反应而停止用药。各组间不良事件的类型和发生频率无显著差异。

ZHU等[12]对AI438012研究的报道中，不良事件发生率最高的是fostemsavir + RTV + ATV方案（52.78%），有21例（58.33%）受试者出现与治疗药物相关的不良事件，出现较多的有巩膜黄染（13例，36.11%），腹痛（6例，16.67%），头痛（5例，13.89%）。治疗相关的巩膜黄染在单用fostemsavir时未出现，该组患者出现与药物相关的不良事件2例（5.56%），包括腹泻和头痛。

AI438011研究[15]中，fostemsavir组有15例（7.50%）发生严重不良事件，主要为感染。出现1例与fostemsavir相关的严重不良事件（fostemsavir 800 mg、每日2次用药时出现肾功能衰竭），并导致停药。Fostemsavir组最常见的不良事件包括头痛（30例，15%，多为1级强度）。Fostemsavir组2～4级不良事件出现17例（8.50%），但均与药物无关，3～4级的实验室指标异常情况出现很少，中性粒细胞减少5例（2.50%），天冬氨酸转氨酶升高和肌酸激酶升高各4例（2.00%）。

KOZAL等[16]的Ⅲ期临床试验的8 d双盲期随机队列中，两组的不良事件和严重不良反应的发生频率相近。48周时，2个队列中与试验药物相关的严重不良事件少有发生。与药物相关的2～4级不良事件包括恶心和腹泻。具体不良反应病例数及发生率见表2。

其中，所有安全数据均为截至2018年3月4日的累积结果，至此，患者均在第72周完成试验访视；试验前8 d随机分配接受安慰剂的患者，仅列出了开放标签fostemsavir开始后发生的不良事件；最常见的3级、4级不良事件分别为肺炎（10例，3%）和腹泻（7例，2%）；严重不良事件中（57 / 129）与感染有关；死亡病例中，17例死于艾滋病相关事件或急性感染，1例源于免疫重建炎症综合征，与复发的非典型分枝杆菌感染有关，研究者认为与一种试验药物有关；10例严重不良事件中，7例有1个事件，3例有2个事件，研究人员认为与1种试验药物有关；常见的不良反应中所列事件在任何一个队列中均有超过10%的患者报告，并根据医学词典中用于监管活动的首选术语进行报道。

表2 各组受试者研究48周时不良反应发生情况[例(%)]

Tab. 2 Incidence of adverse reactions of subjects in each group at 48 weeks of the study[case(%)]

不良反应	随机队列（n = 272）	非随机队列（n = 99）	全部受试者（n = 371）
全部	247(90.81)	96(96.97)	343(92.45)
2～4级	206(75.74)	84(84.85)	290(78.17)
药物相关的2～4级	55(20.22)	22(22.22)	77(20.75)
3～4级	70(25.74)	47(47.47)	117(31.54)
导致停药	14(5.15)	13(13.13)	27(7.28)
严重不良反应	85(31.25)	44(44.44)	129(34.77)
CDC C类AIDS典型事件	24(8.82)	14(14.14)	25(6.74)
药物相关	7(2.57)	3(3.03)	10(2.70)
死亡	11(4.04)	14(14.14)	25(6.74)
常见不良反应			
腹泻	59(21.69)	24(24.24)	83(22.37)
恶心	40(14.71)	20(20.20)	60(16.17)
上呼吸道感染	37(13.60)	13(13.13)	38(10.24)
头痛	35(12.87)	11(11.11)	46(12.40)
咳嗽	33(12.13)	10(10.10)	43(11.59)
鼻咽炎	27(9.93)	16(16.16)	43(11.59)
发热	24(8.82)	17(17.17)	41(11.05)
流感	28(10.29)	13(13.13)	38(10.24)
呕吐	29(10.66)	9(9.09)	38(10.24)
支气管炎	28(10.29)	6(6.06)	34(9.16)
疲乏	17(6.25)	16(16.16)	33(8.89)
背痛	15(5.51)	14(14.14)	29(7.82)
无力	11(4.04)	14(14.14)	25(6.74)

5 结语

HIV－1感染患者多需终身治疗，联用药物以控制病毒血症。即使在现代HAART时代，ARV治疗的失败和耐药性的出现仍是一个世界性问题。尤其对于有大量ARV药物治疗史的多重耐药HIV－1患者，可选择的治疗方案有限，需要具有新的作用机制的ARV药物。

Temsavir先于CCR5拮抗剂和融合抑制剂发挥作用，对CCR5－，CXCR4－，dual－tropic（R5X4）HIV－1毒株具有活性[7－8，10，17－18]。Temsavir具有独特的抗耐药特性，在体外未观察到与其他类别的ARV药物[8]有交叉耐药。临床试验证实，fostemsavir显示了良好的

免疫学及病毒学应答，且耐受性良好，不良事件发生率与之前报道的包含类似ARV药物试验报告的发生率一致[19-21]。临床试验结果支持fostemsavir作为治疗选择有限的多重耐药HIV-1感染患者的一种方案选择。Fostemsavir作为首个被批准的HIV-1病毒附着抑制剂，可能标志着HIV-1治疗进入一个新时代[22]。

参考文献

[1] LANSKY A, BROOKS ST, DI NENNO E, et al. Epidemiology of HIV in the United States[J]. JAIDS - J Acq Imm Def, 2010, 55(Suppl): S64 - S68.

[2] GULICK RM. Investigational antiretroviral drugs: what is coming down the pipeline[J]. Topics Antiviral Med, 2018, 25(4): 127 - 132.

[3] WENSING AM, CALVEZ V, GÜNTHARD HF, et al. 2017 Update of the drug resistance mutations in HIV - 1[J]. Top Antivir Med, 2016, 24(4): 132 - 133.

[4] STOLBACH A, PAZIANA K, HEVERLING H, et al. A review of the toxicity of HIV medications Ⅱ: interactions with drugs and complementary and alternative medicine products[J]. J Med Toxicol, 2015, 11(3): 326 - 341.

[5] CAHN P, FINK V, PATTERSON P. Fostemsavir: a new CD_4 attachment inhibitor[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2018, 13(4): 341 - 345.

[6] MEANWELL NA, KRYSTAL MR, NOWICKA - SANS B, et al. JF: Inhibitors of HIV - 1 Attachment: The Discovery and Development of Temsavir and its Prodrug Fostemsavir[J]. J Med Chem, 2018, 61(1): 62 - 80.

[7] NOWICKA - SANS B, GONG YF, MCAULIFFE B, et al. *In vitro* antiviral characteristics of HIV - 1 attachment inhibitor BMS - 626529, the active component of the prodrug BMS - 663068[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56: 3498 - 3507.

[8] LI Z, ZHOU N, SUN Y, et al. Activity of the HIV - 1 attachment inhibitor BMS - 626529, the active component of the pro - drug BMS - 663068, against CD4 - independent viruses and HIV - 1 envelopes resistant to other entry inhibitors[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57: 4172 - 4180.

[9] FDA. Approved Drug Products: Rukobia (fostemsavir) extended - release tablets[EB/OL]. (2020 - 07 - 02)[2020 - 10 - 11]. https: / / www. drugs. com / newdrugs / fda - approves - rukobia - fostemsavir - hiv - adults - few - options - available - 5289. html.

[10] LANGLEY DR, KIMURA SR, SIVAPRAKASAM P, et al. Homology models of the attachment inhibitor BMS - 626529 bound to gp120 suggest a unique mechanism of action[J]. Proteins, 2015, 83(2): 331 - 350.

[11] WANG T, UEDA Y, ZHANG Z, et al. JF Discovery of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV - 1) attachment inhibitor temsavir and its phosphonooxymethyl prodrug fostemsavir[J]. J Med Chem, 2018, 61(14): 6308 - 6327.

[12] ZHU L, HRUSKA M, HWANG C, et al. Pharmacokinetic interactions between BMS - 626529, the active moiety of the HIV - 1 attachment inhibitor prodrug BMS - 663068, and ritonavir or ritonavir - boosted atazanavir in healthy subjects[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 3816 - 3822.

[13] NETTLES RE, SCHÜRMANN D, ZHU L, et al. Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS - 663068, an oral HIV - 1 attachment inhibitor in HIV - 1 - infected subjects[J]. J Infect Dis, 2012, 206(7): 1002 - 1011.

[14] LALEZARI JP, LATIFF GH, BRINSON C, et al. Safety and efficacy of the HIV - 1 attachment inhibitor prodrug BMS - 663068 in treatment - experienced individuals: 24 week results of AI438011, a phase 2b, randomised controlled trial[J]. Lancet HIV, 2015, 2(10): e427 - e437.

[15] THOMPSON M, LALEZARI J, KAPLAN R, et al. Safety and efficacy of the HIV - 1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in antiretroviral - experienced subjects: week 48 analysis of AI438011, a phase Ⅱb, randomized controlled trial[J]. Antivir Ther, 2017, 22(3): 215 - 223.

[16] KOZAL M, ABERG J, PIALOUX G, et al. Fostemsavir in adults with multidrug - resistant HIV - 1 infection[J]. N Engl J Med, 2020, 382(13): 1232 - 1243.

[17] RAY N, HWANG C, HEALY MD, et al. Prediction of virological response and assessment of resistance emergence to the HIV - 1 attachment inhibitor BMS - 626529 during 8 - day monotherapy with its prodrug BMS - 663068[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2013, 64(1): 7 - 15.

[18] ZHOU N, NOWICKA - SANS B, MCAULIFFE B, et al. Genotypic correlates of susceptibility to HIV - 1 attachment inhibitor BMS - 626529, the active agent of the prodrug BMS - 663068[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(3): 573 - 581.

[19] EMU B, FESSEL J, SCHRADER S, et al. Phase 3 study of ibalizumab for multidrug - resistant HIV - 1[J]. N Engl J Med, 2018, 379(7): 645 - 654.

[20] AKIL B, BLICK G, HAGINS DP, et al. Dolutegravir versus placebo in subjects harbouring HIV - 1 with integrase inhibitor resistance associated substitutions: 48 - week results from VIKING - 4, a randomized study[J]. Antivir Ther, 2015, 20(3): 343 - 348.

[21] CASTAGNA A, MAGGIOLO F, PENCO G, et al. Dolutegravir in antiretroviral - experienced patients with raltegravir - and / or elvitegravir - resistant HIV - 1: 24 - week results of the phase Ⅲ VIKING - 3 study[J]. J Infect Dis, 2014, 210(3): 354 - 362.

[22] NAJJAR AN, NAJJAR AB, KARAMAN RA. Newly developed prodrugs and prodrugs in development; an insight of the recent years[J]. Molecules, 2020, 25(4): 884.

（收稿日期：2020 - 10 - 28；修回日期：2021 - 07 - 22）