

核准日期：2020 年 3 月 11 日

修改日期：2022 年 3 月 31 日

2022 年 5 月 25 日

注射用维得利珠单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名：注射用维得利珠单抗

商品名：安吉优 Entyvio

英文名：Vedolizumab for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Weidelizhu Dankang

【成份】

活性成份：注射用维得利珠单抗（Vedolizumab）是一种抗人 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的人源化单克隆抗体（IgG1 κ 亚类）。

辅料：L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐、L-精氨酸盐酸盐、蔗糖和聚山梨酯 80。

本品不含防腐剂和抗生素。

分子量：约为 146,837 Da

【性状】白色至类白色粉饼或粉末。

【适应症】

溃疡性结肠炎

本品适用于治疗对传统治疗或肿瘤坏死因子 α (TNF α) 抑制剂应答不充分、失应答或不耐受的中度至重度活动性溃疡性结肠炎的成年患者。

克罗恩病

本品适用于治疗对传统治疗或 TNF α 抑制剂应答不充分、失应答或不耐受的中度至重度活动性克罗恩病的成年患者。

【规格】300mg/瓶

【用法用量】

本品治疗的启动和监控应由具有溃疡性结肠炎或克罗恩病诊断和治疗经验的专业医护人员进行（参见【注意事项】）。

用量

溃疡性结肠炎和克罗恩病

本品的建议剂量为 300 mg，静脉输注给药，在第 0、2 和 6 周以及随后每 8 周给药一次。

如果第 14 周仍未观察到治疗获益，则应停止治疗。

对于对本品治疗有应答的患者，可以按照标准治疗，考虑逐步减少糖皮质激素用量或停止使用糖皮质激素。

给药方法

本品仅用于静脉输注。静脉给药前需要对其进行复溶，并进一步稀释。本品通过静脉输注给药并持续 30 分钟以上。请勿通过静脉推注给药。本品冻干粉必须用无菌注射用水复溶，并在给药前使用 250 mL 无菌 0.9%氯化钠溶液或 250 mL 无菌乳酸林格氏液稀释。输注完成后，用 30 mL 无菌 0.9%氯化钠溶液或 30 mL 无菌乳酸林格氏液冲洗。在输注期间观察患者直到输注完成。

复溶和输注说明

1. 制备本品静脉输注溶液时应使用无菌技术。
2. 取下药瓶的易掀盖，并用酒精棉擦拭。在室温（20℃-25℃）下，使用配有 21-25 号针头的注射器，将本品用 4.8 mL 无菌注射用水复溶。
3. 将注射针头插入药瓶瓶塞中心，使无菌注射用水沿瓶壁注入，以避免产生过多的泡沫。
4. 轻轻旋转药瓶至少 15 秒。不得剧烈摇晃或倒置。
5. 将药瓶置于室温（20℃-25℃）下静置 20 分钟，使药粉溶解、泡沫消散；此时可旋转药瓶，观察溶解情况。如果 20 分钟后未完全溶解，再静置 10 分钟，待其完全溶解。如果制剂在 30 分钟内未溶解，请勿使用。
6. 稀释前，目视检查复溶溶液，观察是否存在不溶性颗粒物和出现变色。溶液应透明或乳白色，无色至淡黄色，无可见颗粒物。若混合溶液中出现异常颜色或颗粒物，请勿使用。
7. 一旦溶解，则轻轻倒转小瓶 3 次。
8. 立即使用配有 21-25 号针头的注射器抽取 5mL (300 mg) 复溶后本品。
9. 将 5mL (300 mg) 复溶后本品加入 250 mL 无菌 0.9%氯化钠溶液或 250 mL 乳酸林格氏液中，轻轻混合输液袋（加入本品之前，无需从输注袋中抽取 5 mL 溶液）。制备完成的输注液或静脉输注装置中不得添加其他药品。静脉输注需持续 30 分钟以上。

【不良反应】

安全性概要

在国外 3 项溃疡性结肠炎（GEMINI I）或克罗恩病（GEMINI II 和 III）的安慰剂对照临床试验中对本品进行了研究。两项对照研究（GEMINI I 和 II）中，共有 1434 例患者于第 0 周、第 2 周以及随后每 8 周或每 4 周一次（从第 6 周至第 52 周）接受本品 300 mg 治疗；297 例患者接受安慰剂治疗，持续至第 52 周，84%本品治疗患者以及 78%安慰剂治疗患者报告了不良事件。52 周内，19%本品治疗患者发生了严重不良事件，13%安慰剂治疗患者发生了严重不良事件。III 期临床试验每 8 周一次与每 4 周一次给药组中，发现了相似的不良

事件发生率。因不良事件导致本品治疗暂停的患者比例为 9%；导致安慰剂治疗暂停的患者比例为 10%。GEMINI I 和 II 中，发生比例≥5%的不良反应为恶心、鼻咽炎、上呼吸道感染、关节痛、发热、疲劳、头痛、咳嗽。4%接受本品治疗的患者报告了输注相关反应。

GEMINI III 是一项短期（10 周）安慰剂对照的诱导试验，报告的不良事件类型类似于长期 52 周试验，但发生率低于长期 52 周试验。

另有 279 例患者于第 0 周、第 2 周接受了本品治疗，随后接受安慰剂治疗，持续至第 52 周。这些患者中，84%发生了不良事件，15%发生了严重不良事件。

在此前 II 期或 III 期本品临床研究中招募的患者（n= 1822），有资格参与一项正在进行的开放性研究，接受本品 300 mg 每 4 周一次治疗。

不良反应列表

以下不良反应列表基于临床试验和上市后经验，按照系统器官分类列出。每一系统器官分类下，按照下列频率类别列出不不良反应：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100 至<1/10）、偶见（≥1/1000 至<1/100）、十分罕见（<1/10000）和未知（根据现有数据无法估算）。每个频率分组中，按照不良反应的严重程度由高至低罗列。

表 1. 不良反应

| 系统器官分类 | 频率 | 不良反应 |
|--------------|------|---------------------------------------|
| 感染与侵染类疾病 | 十分常见 | 鼻咽炎 |
| | 常见 | 支气管炎、胃肠炎、上呼吸道感染、流感、鼻窦炎、咽炎 |
| | 偶见 | 呼吸道感染、外阴阴道念珠菌病、口腔念珠菌病、带状疱疹 |
| | 十分罕见 | 肺炎 |
| 免疫系统疾病 | 十分罕见 | 过敏反应、过敏性休克 |
| 神经系统疾病 | 十分常见 | 头痛 |
| | 常见 | 感觉异常 |
| 眼部疾病 | 十分罕见 | 视力模糊 |
| 血管疾病 | 常见 | 高血压 |
| 呼吸、胸部和纵膈疾病 | 常见 | 咽部疼痛、鼻塞、咳嗽 |
| | 未知 | 间质性肺病 |
| 胃肠道疾病 | 常见 | 肛周脓肿、肛裂、恶心、消化不良、便秘、腹胀、胀气、痔疮 |
| 皮肤及皮下组织疾病 | 常见 | 皮疹、瘙痒、湿疹、红斑、盗汗、痤疮 |
| | 偶见 | 毛囊炎 |
| 肌肉骨骼和结缔组织疾病 | 十分常见 | 关节痛 |
| | 常见 | 肌肉痉挛、背痛、肌无力、疲劳、四肢疼痛 |
| 全身性疾病和给药部位异常 | 常见 | 发热 |
| | 偶见 | 输注部位反应（包括：输注部位疼痛和输注部位刺激）、输注相关反应、寒战、畏寒 |

上市后经验

上市后有过敏反应的报告，频率未知。

特定不良反应的描述

输注相关反应和过敏反应

GEMINI I 和 II 中，4%本品治疗患者和 3%安慰剂治疗患者发生了研究者定义为输注相关反应（IRR）的不良事件（参见【注意事项】）。本品治疗患者中最常观察到的 IRR（多于 2 次报告）有恶心、头痛、瘙痒、头晕、疲劳、输注相关反应、发热、荨麻疹和呕吐。报告为某种 IRR 的单个不良事件的出现率均不超过 1%。大多数 IRR 为轻度或中度，<1%导致研究治疗中断。输注结束后，所观察到的 IRR 一般无需或仅需轻微干预，即可得到缓解。多数输注相关反应发生于最初 2 小时内。发生了输注相关反应的患者中，接受本品给药的患者最初 2 小时内发生的输注相关反应多于接受安慰剂给药患者所发生的输注相关反应。多数输注相关反应不太严重，发生于输注期间或输注结束后 1 小时内。

1 起严重 IRR 不良事件过敏反应发生于 1 名克罗恩病患者第 2 次输注期间（症状报告为呼吸困难、支气管痉挛、荨麻疹、潮红、皮疹、血压和心率升高），停止输注并给予抗组胺药物治疗和氢化可的松静脉注射后，症状得到成功控制。第 0 周、第 2 周接受本品治疗之后给予安慰剂的患者，失去应答后，重新接受本品治疗，IRR 率未见升高。

在临床试验中，对于发生轻度 IRR 或过敏反应的患者，医生可在下次输注前预先给予标准治疗（例如，抗组胺药物、氢化可的松和 / 或对乙酰氨基酚）。

感染

GEMINI I 和 II 中，接受本品治疗患者中的感染率为 0.85 / 患者年，安慰剂治疗患者中的感染率为 0.70 / 患者年。感染主要包括鼻咽炎、上呼吸道感染、鼻窦炎、尿路感染。感染得到控制后，多数患者继续接受本品治疗。

GEMINI I 和 II 中，本品治疗患者中的严重感染发生率为 0.07 / 患者年，安慰剂治疗患者中的严重感染发生率为 0.06 / 患者年。严重感染发生率并未随时间显著增加。克罗恩病患者比溃疡性结肠炎患者更常见严重感染，肛门脓肿是克罗恩病患者最常见的严重不良反应。

在接受本品治疗的成年患者中开展的对照、开放研究中，报告了严重感染，包括肛周脓肿、结核病、败血症（导致了一些致死性病例）、沙门氏菌败血症、李斯特菌脑膜炎、贾第虫病和巨细胞病毒性结肠炎。

GEMINI I 和 II 中，1434 名接受本品治疗的患者中的 4 名（0.3%）和 297 名接受安慰剂的患者中的 2 名（0.7%）报告了败血症，包括细菌性败血症和败血性休克。在这些研究期间，2 名接受本品治疗的克罗恩病患者因败血症或败血性休克而死亡，这 2 名患者均有严重的合并症及复杂的住院病程，导致其死亡。在一项开放长期扩展研究中，报告了其他败血症病例（部分致命），包括细菌性败血症和败血性休克。接受本品治疗的溃疡性结肠炎或克罗恩病患者的败血症发病率为每 1000 患者年 2 例。

在临床研究中，对所有患者进行了结核病筛查。在本品对照研究中诊断出 1 例潜伏性肺结核。在开放研究期间又诊断出肺结核病例。所有这些观察到的病例都没有肺外表现。

在本品静脉注射剂型的临床研究中，接受 vedolizumab 治疗且 BMI \geq 30 kg/m² 患者中的感染发生率高于 BMI $<$ 30 kg/m² 的患者。

免疫原性

GEMINI I 和 II 中，本品的免疫原性率为 4%（1434 名接受本品连续治疗的患者中，56 例患者在治疗期间任何时间点的检测结果显示抗维得利珠单抗抗体阳性）。在这 56 例患者中，9 例患者持续阳性（2 次或更多次研究访视时的抗维得利珠单抗抗体阳性），33 例患者出现了中和性抗维得利珠单抗抗体。在这 9 名持续阳性的患者中，8 名患者的维得利珠单抗浓度数据可用，其中 6 名浓度未检测到，2 名检测到浓度降低，这 9 名受试者均未在第 6 周或第 52 周实现临床缓解。

GEMINI I 和 II 中，本品治疗结束后 16 周（最后一次给药后约第 5 个半衰期），患者体内检出抗本品抗体的频率约为 10%。

GEMINI I 和 II 中，发生了研究者评估为 IRR 的不良事件的 61 例患者中，3 例患者（5%）体内能够持续检出抗维得利珠单抗抗体阳性。

总之，抗维得利珠单抗抗体与临床应答或不良事件之间并无明显相关性。然而，由于产生抗维得利珠单抗抗体的患者人数有限，故无法进行明确评估。

恶性肿瘤

GEMINI I 和 II 中，1434 名接受本品治疗的患者中有 6 名（0.4%）报告了恶性肿瘤（异常增生和基底细胞癌除外），其中包括结肠癌（n=2）、移行细胞癌（n=1）、乳腺癌（n=1）、阑尾类癌（n=1）和鳞状细胞癌（n=1），297 名接受安慰剂治疗的患者中有 1 名（0.3%）报告了恶性肿瘤（鳞状细胞癌）。正在进行的开放长期扩展研究中观察到的恶性肿瘤（发育不良和基底细胞癌除外）包括 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌、恶性肝肿瘤、恶性肺肿瘤、恶性黑色素瘤、原发性神经内分泌癌肺癌、肾癌和鳞状细胞癌。

总体而言，截至目前的临床研究结果并未表明本品治疗会导致恶性肿瘤风险增加；然而，恶性肿瘤病例数量很少，且长期用药数据有限。

肝损伤

有报告称接受本品治疗的患者转氨酶和/或胆红素会升高（参见【注意事项】）。在 GEMINI I 和 II 中，3 名患者报告了肝炎的严重不良反应，表现为转氨酶升高伴或不伴胆红素升高，症状与肝炎一致（例如，不适、恶心、呕吐、腹痛、厌食）。这些不良反应发生在 2 至 5 次本品给药后；然而，根据病例报告信息，尚不清楚这些反应是否表明为药物诱导或自身免疫病因。所有患者均在停止治疗后恢复，其中部分患者需要糖皮质激素治疗。在对照研究中，本品治疗患者和安慰剂治疗患者，ALT 和 AST 升高（ $\geq 3 \times$ ULN）的发生率 $<$ 2%。在开放研究中还观察到 1 例严重肝炎。

活疫苗和口服疫苗

尚未获得关于接受本品治疗患者接种活疫苗后，发生继发性感染传播的数据。

一项在健康受试者中开展的安慰剂对照临床研究中，61 名受试者本品 750 mg 单次给药（建议剂量的 2.5 倍），62 名受试者接受安慰剂，随后肌内接种乙型肝炎表面抗原和口服霍乱疫苗。接种 3 次重组乙型肝炎表面抗原后，接受本品治疗的受试者对乙型肝炎病毒的保护性免疫率没有降低。然而，本品暴露受试者接种两剂灭活口服霍乱疫苗后，其血清转换率和抗霍乱滴度相较于安慰剂受试者有所降低。对其他口服和鼻腔疫苗的影响未知。

【禁忌】

对本品中任何成份过敏者。

活动性重度感染（例如结核病、败血症、巨细胞病毒、李斯特菌）和机会性感染（例如进行性多灶性白质脑病（PML））。

【注意事项】

本品应在配备可管理急性过敏反应（包括速发型过敏反应（如果发生））的医疗环境中由专业医护人员进行给药。本品给药时，应同时备好适当的监测和医疗支持措施。每次输注期间，应持续观察所有患者。对于前 2 次输注，还应在输注结束后约 2 小时内，观察急性过敏反应体征和症状。对于所有后续输注，应于输注结束后约 1 小时内，对患者进行观察。

输注相关反应

临床研究中，曾报告过输注相关反应（IRR）和过敏反应，其中大多数为轻度至中度反应（参见【不良反应】）。

如果发生重度 IRR、类过敏反应或其他重度反应，应立即终止本品给药，同时启动适当治疗（例如，肾上腺素和抗组胺药物）（参见【禁忌】）。

如果发生轻度至中度 IRR，可以降低输注速率或中断输注，并启动适当治疗。一旦轻度或中度 IRR 得到缓解，可继续进行输注。对于有轻度至中度本品 IRR 病史患者，医生应考虑下次输注前进行预先给药（例如，抗组胺药物、氢化可的松和 / 或对乙酰氨基酚），以尽量减少风险（参见【不良反应】）。

感染

本品是一种肠道选择性整合素抑制剂，未观察到全身性免疫抑制活性（参见【药理毒理】）。

接受本品治疗的患者发生感染的风险增加（参见【不良反应】）。相对于安慰剂，接受本品治疗后临床研究中常报告的感染发生率更高，涉及上呼吸道和鼻粘膜（例如，鼻咽炎、上呼吸道感染）。接受本品治疗的患者中也报告了严重感染的案例，包括肛周脓肿、败血症（部分致命）、结核病、沙门氏菌败血症、李斯特菌脑膜炎、贾第虫病和巨细胞病毒性结肠炎。

医生应意识到机会性感染或感染潜在风险的增加（肠道是感染的防御屏障）（参见【不良反应】）。活动性重度感染（如结核病、败血症、巨细胞病毒、李斯特菌）和机会性感染的患者不得接受本品治疗，直至这些感染得到控制；对于接受本品长期治疗期间发生重度感染

的患者，医生应考虑暂停本品治疗。在慢性重度感染得到控制的患者或有复发性重度感染病史患者中，应慎用本品。应在治疗开始前、治疗期间和治疗结束后，对患者的感染状况进行密切监测。

活动性结核病患者禁用本品（参见【禁忌】）。应在开始本品治疗前以及治疗期间定期评估患者是否存在结核病风险因素并检测是否存在活动或潜伏性感染，警惕肺外结核和播散性结核。评估应包括患者的详细病史，包括结核病史、既往与结核患者密切接触史以及既往和当前接受免疫抑制治疗的情况。应对所有患者进行筛查，包括胸部影像学（推荐胸部 CT）和结核菌素试验，有条件者建议行 γ -干扰素释放试验，根据可及性可选结核分枝杆菌抗原特异性 T 细胞酶联免疫斑点试验（T cell enzyme-linked immune-spot assay, T-SPOT.TB）或 T 细胞酶联免疫吸附技术（quantiFERON-TB Gold, QFT-G）。如果确诊为潜伏性结核感染，则需在开始本品治疗前，按照当地建议采用适当的抗结核药物进行治疗。如果患者在接受本品治疗过程中确诊为结核病，则应暂停本品治疗，直至结核感染得到控制。

一些整合素抑制剂和一些全身性免疫抑制剂与进行性多灶性白质脑病（PML）相关，这是一种罕见、致死性机会性感染，由 John Cunningham（JC）病毒引起。本品通过与肠道归巢淋巴细胞所表达的 $\alpha 4\beta 7$ 整合素结合，发挥肠道免疫抑制作用。虽然未在健康受试者中观察到全身性免疫抑制影响，但是，并不清楚对炎症性肠病患者全身性免疫系统功能的影响。

医护人员应对接受本品治疗的患者进行监测，观察是否出现医生教育材料中所列出的神经体征和症状的新发或加重状况，若出现神经体征，应考虑请神经科会诊。如果怀疑发生了 PML，需立即暂停本品治疗；如果确诊，治疗应永久性终止。

PML 相关的典型体征和症状是多样的，可在数天到数周内进展，包括身体一侧进行性无力或四肢笨拙、视力障碍，以及思维、记忆和定向的改变导致的意识模糊和人格改变。这些进展通常会在数周或数月内导致死亡或严重残疾。

恶性肿瘤

溃疡性结肠炎和克罗恩病患者的恶性肿瘤风险增加。免疫调节药物可增加诱发恶性肿瘤的风险（参见【不良反应】）。

肝损伤

有报告显示接受本品治疗的患者转氨酶和/或胆红素会升高。一般而言，转氨酶和胆红素一同升高却无阻塞迹象是重度肝损伤的重要预测因子，重度肝损伤可能导致部分患者死亡或需要肝移植。患有黄疸或有其他显著肝损伤迹象的患者应停用本品（参见【不良反应】）。

既往使用与合并使用生物制剂

对于既往接受过 Natalizumab 或利妥昔单抗治疗的患者，尚无本品临床试验数据可参考。这些患者应慎用本品。

既往接受过 Natalizumab 治疗的患者，在启动本品治疗前至少等待 12 周，除非患者的临床状况不允许。

尚无本品与生物免疫抑制剂合用的临床试验数据可参考。因此，不建议在此类患者中使用本品。

活疫苗和口服疫苗

一项在健康志愿者中开展的安慰剂对照研究（受试者肌肉接种 3 次重组乙型肝炎表面抗原）中，单次给予 750 mg 本品并未降低针对乙型肝炎病毒的保护性免疫率。暴露于本品的受试者接种灭活口服霍乱疫苗后，血清转换率降低。对其他口服和鼻腔疫苗的影响未知。启动本品治疗前，建议所有患者按照现行免疫指导原则接受所有免疫接种。接受本品治疗的患者，可继续接受非活疫苗接种。尚未获得关于接受本品治疗患者接种活疫苗后，发生继发性感染传播的数据。流感疫苗接种应符合临床常规，通过注射进行接种。仅当获益明显超过风险时，才可同时使用本品和其他活疫苗。

诱导克罗恩病缓解

一些克罗恩病患者的诱导缓解可能需要 14 周。其原因尚未完全明确，可能与作用机制相关。这一点应予以考虑，尤其是在既往未接受过 TNF α 抑制剂治疗的重度活动性疾病患者中。（参见【临床试验】）

克罗恩病临床试验探索性亚组分析表明，本品未合并使用糖皮质激素对克罗恩病的诱导缓解的效果，可能不如本品合并糖皮质激素治疗的效果（无论是否同时使用免疫调节剂；参见【临床试验】）。

对驾驶或操作机器能力的影响

本品可能对驾驶或操作机器的能力有轻微影响，因为曾报告少量患者中出现头晕。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

强烈建议育龄妇女使用适当的避孕措施来阻止受孕，本品治疗结束后至少 18 周内，应继续采用避孕措施。

妊娠

关于孕妇使用本品的数据极为有限。

动物研究并未表明生殖毒性相关的直接或间接有害影响（参见【药理毒理】）。

仅当获益明显超过对母体和胎儿的任何潜在风险时，才可在妊娠期间使用本品。

哺乳

已在人乳汁中检测到本品。本品对母乳喂养的婴儿和对产奶量的影响未知。在一项仅涉及乳汁的哺乳期研究中，在患有活动性溃疡性结肠炎或克罗恩病并接受本品治疗的哺乳期女性中评估了乳汁中的本品浓度，人乳汁中的本品浓度约为既往研究中母体血清浓度的 0.4%-2.2%。婴儿摄入的平均本品日剂量估计为 0.02 mg/kg/天，约为根据体重校正的母体平均日剂量的 21%。在哺乳期女性中使用本品时，应考虑到对母亲的治疗获益和对婴儿的潜在风险。

生育力

目前尚无关于本品对人类生育力影响的数据。动物研究中，未正式评价对雄性和雌性动物生育力的影响（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确立本品在儿童中的安全性和有效性。

【老年用药】

老年患者中无需进行剂量调整。群体药代动力学分析未发现年龄影响（参见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

尚未实施相互作用研究。

在溃疡性结肠炎和克罗恩病成年患者中开展了本品与糖皮质激素、免疫调节剂（硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤）和氨基水杨酸盐的合并用药研究。群体药代动力学分析表明，合并使用此类药物对本品药代动力学并未造成具有临床意义的影响。尚未针对本品对常规合并用药的药代动力学影响进行研究。

Natalizumab

由于可能增加 PML 和其他感染风险，应避免本品与 Natalizumab 合并使用。

TNF 抑制剂

由于可能增加感染风险，应避免本品与 TNF 抑制剂合并使用。

疫苗接种

接受本品治疗时，应慎用活疫苗，尤其是口服活疫苗（参见【注意事项】）。

【药物过量】

临床试验中曾给予高达 10 mg/kg 剂量（大约为建议剂量的 2.5 倍）。临床试验中未观察到剂量限制性毒性。

【临床试验】

溃疡性结肠炎

在国外一项评价第 6 周和第 52 周疗效终点的随机、双盲、安慰剂对照研究（GEMINI I）中，证实了本品治疗中度至重度活动性溃疡性结肠炎成年患者（Mayo 评分 6–12 分，内窥镜单项评分 ≥ 2 分）的疗效和安全性。招募的患者经历了至少一种常规治疗失败，包括糖皮质激素、免疫调节剂和 / 或 TNF α 抑制剂英夫利西单抗（包括原发无应答者）。允许合并使用稳定剂量的口服氨基水杨酸盐、糖皮质激素和 / 或免疫调节剂。既往接受过 Natalizumab 治疗的患者，以及在过去 60 天内接受过 TNF 抑制剂治疗的患者被排除在外。不允许与 Natalizumab 或 TNF 抑制剂合并用药。

对于第 6 周终点评价，374 例患者于第 0 周、第 2 周以双盲方式（3:2）随机接受 300 mg

本品或安慰剂。基线时，患者接受糖皮质激素（54%）、免疫调节剂（硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤）（30%）和/或氨基水杨酸盐（74%）治疗。39%的患者对 TNF 抑制剂治疗的应答不充分、失去应答或不耐受。18%的患者仅对既往糖皮质激素治疗应答不充分、无法减量或不耐受（即，既往未接受过免疫调节剂或 TNF 抑制剂治疗）。本品治疗组的 Mayo 评分中位数基线为 9，安慰剂组为 8。主要终点是第 6 周出现临床应答的患者比例（临床应答定义为完整 Mayo 评分降低 ≥ 3 分，且较基线评分降幅 $\geq 30\%$ ，伴随直肠出血分项评分降幅 ≥ 1 分或直肠出血分项评分绝对值 ≤ 1 分）。表 2 显示了评价的主要和次要终点结果。

表 2. GEMINI I 第 6 周疗效结果

| 终点 | 安慰剂 N=149 | 本品 N=225 |
|-------------------|--------------|------------------|
| 临床应答 | 26% | 47%* |
| 临床缓解 [§] | 5% | 17% [†] |
| 粘膜愈合 [¶] | 25% | 41% [‡] |

* $p < 0.0001$

[†] $p \leq 0.001$

[‡] $p < 0.05$

[§]临床缓解：完整 Mayo 评分 ≤ 2 分，无单个分项评分 > 1 分

[¶]粘膜愈合：Mayo 内镜分项评分 ≤ 1 分

在既往未接受 TNF α 抑制剂治疗的患者以及既往 TNF α 抑制剂治疗失败的患者中，都观察到了本品对临床应答、临床缓解和粘膜愈合有益。

GEMINI I 中，2 个队列的患者于第 0 周和第 2 周接受了本品治疗：队列 1 患者按照双盲方式随机接受 300 mg 本品或安慰剂治疗，队列 2 患者以开放的方式接受 300 mg 本品治疗。为了评价第 52 周疗效，将 373 名来自队列 1 和队列 2 的接受了本品治疗、且于第 6 周获得了临床应答的患者，于第 6 周按照双盲方式（1:1:1）随机分配接受以下治疗方案：300 mg 本品，每 8 周一次；300 mg 本品，每 4 周一次；或安慰剂，每 4 周一次。从第 6 周开始，要求已经获得了临床应答且正在接受糖皮质激素治疗的患者，开始逐渐减少糖皮质激素用量，主要终点为第 52 周获得了临床缓解的患者比例。表 3 显示了评价的主要和次要终点结果。每 4 周给药一次的方案与每 8 周给药一次的方案相比，没有表现出额外的临床获益。

表 3. GEMINI I 第 52 周疗效结果

| 终点 | 安慰剂 N= 126* | 每 8 周一次本品 N = 122 | 每 4 周一次本品 N = 125 |
|---------------------------|----------------|----------------------|----------------------|
| 临床缓解 | 16% | 42% [†] | 45% [†] |
| 持续临床应答 [¶] | 24% | 57% [†] | 52% [†] |
| 粘膜愈合 | 20% | 52% [†] | 56% [†] |
| 持续临床缓解 [#] | 9% | 20% [§] | 24% [‡] |
| 撤离糖皮质激素的临床缓解 [◆] | 14% | 31% [§] | 45% [†] |

*安慰剂组包括第 0 周和第 2 周接受了本品治疗，并于第 6 周-第 52 周期间随机接受安慰剂治疗的患者。

[†] $p < 0.0001$

[‡] $p < 0.001$

[§] $p < 0.05$

[¶]持续临床应答：第 6 周和第 52 周临床应答

#持续临床缓解：第 6 周和第 52 周临床缓解

▲撤离糖皮质激素的临床缓解：患者基线使用了口服糖皮质激素，第 6 周停用使用糖皮质激素，第 52 周仍处于临床缓解状态。患者人数安慰剂组 72 人；每 8 周一次本品组 70 人；每 4 周一次本品组 73 人

探索性分析为关键研究亚组提供了补充数据。约三分之一的患者既往接受 TNF α 抑制剂治疗失败。在这些患者中，37%接受每 8 周一次本品治疗，35%接受每 4 周一次本品治疗，5%接受安慰剂治疗之后，于第 52 周获得了临床缓解。既往 TNF α 抑制剂治疗失败人群中，接受每 8 周一次本品治疗之后，接受每 4 周一次本品治疗之后以及接受安慰剂治疗之后，观察到了持续临床应答（47%、43%、16%）、粘膜愈合（42%、48%、8%）、持续临床缓解（21%、13%、3%）、撤离糖皮质激素的临床缓解（23%、32%、4%）分别获得了改善。

第 6 周末表现出应答的患者，仍然留在研究中，接受每 4 周一次本品治疗。获得了第 10 周和第 14 周有临床应答（使用部分 Mayo 评分）的患者比例，本品治疗患者（分别为 32% 和 39%）高于安慰剂患者（分别为 15%和 21%）。

接受每 8 周一次本品治疗时失去应答的患者，可进入一项开放性扩展研究，接受每 4 周一次本品治疗。在这些患者中，有 25%在第 28 周和第 52 周获得了临床缓解。

第 0 周和第 2 周接受本品治疗后获得临床应答的患者随机分配接受安慰剂治疗（第 6-52 周），此期间失去应答的患者，允许进入开放性扩展研究，接受每 4 周一次的本品治疗。在这些患者中，第 28 周和第 52 周分别有 45%和 36%的患者获得了临床缓解。

在此项开放性扩展研究中，使用部分 Mayo 评分、临床缓解、临床应答评估的本品治疗获益持续到 196 周。

健康相关生活质量（HRQOL）评估使用炎症性肠病调查问卷（IBDQ，一种疾病专用量表），以及 SF-36 和 EQ-5D（均为通用量表）。探索性分析显示，根据 EQ-5D 和 EQ-5D VAS 评分、所有 IBDQ 的单项评分（肠道症状、系统功能、情感功能、社会功能）以及所有 SF-36 单项评分（包括生理组分总结（PCS）和心理组分总结（MCS）），在本品组观察到了具有临床意义的改善，并且在第 6 周、第 52 周改善显著高于安慰剂组。

溃疡性结肠炎日本 III 期临床研究

在日本中重度溃疡性结肠炎患者中进行的双盲对照研究中，患者对其他药物治疗（至少使用以下一种药物：糖皮质激素、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤和 TNF α 抑制剂）的应答不足。基线时，分别有 88.7%、50.0%和 32.9%的受试者正在接受 5-氨基水杨酸盐、免疫调节剂和口服糖皮质激素作为合并用药。50.7%、30.5%和 18.8%分别归类为既往 TNF α 抑制剂治疗失败、既往免疫调节剂治疗失败但未发生 TNF α 抑制剂治疗失败以及既往仅糖皮质激素治疗失败。Mayo 评分中位数基线为 8。

在第 0、2 和 6 周静脉输注 300 mg 本品或安慰剂。前 3 次静脉输注后，治疗第 10 周临床应答率如表 4 所示，本品与安慰剂组相比差异无统计学意义。对于静脉输注 300 mg 本

品后出现临床应答的患者，此后每隔 8 周静脉输注 300 mg 本品或安慰剂。第 60 周的临床缓解率如表 5 所示，本品组的临床缓解率在统计学上显著高于安慰剂组。

表 4. 溃疡性结肠炎日本 III 期临床研究第 10 周的研究结果

| | | 临床应答率* | | p 值# |
|---------|--------------------------|---------------------|--------------------|--------|
| | | 本品 | 安慰剂 | |
| 所有患者 | | 39.6% (65/164 例) | 32.9% (27/82 例) | 0.2722 |
| 分 组 患 者 | 既往治疗未使用 TNF α 抑制剂 | 53.2% (42/79 例) | 36.6% (15/41 例) | - |
| | 既往治疗使用 TNF α 抑制剂 | 27.1% (23/85 例) | 29.3% (12/41 例) | - |

*临床应答：定义为符合以下所有条件的病例：Mayo 总分较基线下降 ≥ 3 分，降幅 $\geq 30\%$ 。直肠出血分项评分较基线下降 ≥ 1 分或直肠出血分项评分为 0 或 1。

#以 TNF α 抑制剂作为分层因子，在有/无既往治疗的情况下进行 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

表 5. 溃疡性结肠炎日本 III 期临床研究第 60 周的研究结果

| | | 临床缓解率* | | p 值# |
|---------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| | | 本品每 8 周一次 | 安慰剂 | |
| 所有患者 | | 56.1% (23/41 例患者) | 31.0% (13/42 例患者) | 0.0210 |
| 分 组 患 者 | 既往治疗未使用 TNF α 抑制剂 | 54.2% (13/24 例患者) | 35.7% (10/28 例患者) | - |
| | 既往治疗使用 TNF α 抑制剂 | 58.8% (10/17 例患者) | 21.4% (3/14 例患者) | - |

*临床缓解：Mayo 总分 ≤ 2 分，所有 Mayo 分项评分 ≤ 1 分

#以 TNF α 抑制剂作为分层因子，在有/无既往治疗的情况下进行 Cochran-Mantel-Haenszel 检验。

本品尚未完成中国人群溃疡性结肠炎的临床研究。

克罗恩病

在国外两项研究中（GEMINI II 和 III）评价了本品治疗中度至重度活动性克罗恩病患者（克罗恩病活动指数[CDAI]评分介于 220 - 450 分之间）的疗效和安全性。招募的患者经历了至少一种常规治疗失败，包括糖皮质激素、免疫调节剂和 / 或 TNF α 抑制剂（包括原发无应答者）。允许合并使用稳定剂量的口服糖皮质激素、免疫调节剂和抗生素。既往接受过 Natalizumab 治疗的患者，以及在过去 30-60 天内接受过 TNF 抑制剂治疗的患者被排除在外。不允许与 Natalizumab 或 TNF 抑制剂合并用药。

GEMINI II 是一项随机、双盲、安慰剂对照研究，旨在评价第 6 周和第 52 周的疗效终点。患者（n=368）于第 0 周和第 2 周，以双盲方式（3:2）随机分配接受 2 次 300 mg 本品或安慰剂治疗。基线时，患者接受糖皮质激素（49%）、免疫调节剂（硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨喋呤）（35%）和/或氨基水杨酸盐（46%）治疗。48%的患者对 TNF 抑制剂治疗的应答不充分、失去应答或不耐受。17%的患者仅对既往糖皮质激素治疗应答不充分、无法减量或不耐受（即，既往未接受过免疫调节剂或 TNF 抑制剂治疗）。本品治疗组的 CDAI 评分中

位数基线为 324，安慰剂组为 319。两个主要终点为第 6 周获得临床缓解（定义为 CDAI 评分 \leq 150 分）的患者比例以及第 6 周加强临床应答（定义为 CDAI 评分相对基线减少 \geq 100 分）的患者比例（见表 6）。

GEMINI II 包括第 0 周和第 2 周接受了本品治疗的 2 个队列的患者：队列 1 患者按照双盲方式随机接受 300 mg 本品或安慰剂治疗，队列 2 患者以开放的方式接受 300 mg 本品治疗。为了评价第 52 周疗效，将 461 名来自队列 1 和队列 2 的接受了本品治疗、且于第 6 周获得了临床应答（定义为 CDAI 评分相对基线减少 \geq 70 分）的患者，于第 6 周按照双盲方式（1:1:1）随机分配接受以下治疗方案：300 mg 本品，每 8 周一次；300 mg 本品，每 4 周一次；或安慰剂，每 4 周一次。对于第 6 周表现出了临床应答的患者，逐渐减少其糖皮质激素用量。主要终点为第 52 周获得了临床缓解患者的比例（见表 7）。每 4 周给药一次的方案与每 8 周给药一次的方案相比，没有表现出额外的临床获益。

GEMINI III 是第二项随机、双盲、安慰剂对照研究，旨在评价第 6 周和第 10 周疗效，患者定义为既往经历至少一种常规治疗失败、TNF α 抑制剂治疗失败（包括原发无应答者）的亚组患者，以及包括既往经历至少一种常规治疗失败和尚未接受过 TNF α 抑制剂治疗的总体患者人群。这些患者（n=416，包括约 75%TNF α 抑制剂失败患者）于第 0 周、第 2 周和第 6 周，以双盲方式（1:1）随机分配接受 300 mg 本品或安慰剂治疗。基线时，患者接受糖皮质激素（54%）、免疫调节剂（硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤或甲氨蝶呤）（34%）和氨基水杨酸盐（31%）治疗。本品治疗组的 CDAI 评分中位数基线为 317，安慰剂组为 301。主要终点为 TNF α 抑制剂治疗失败亚组患者中，第 6 周获得临床缓解的比例。如表 6 中所示，尽管未满足主要终点，但探索性分析显示获得了具有临床意义的结果。

表 6. GEMINI II 和 III 研究的第 6 周和第 10 周疗效结果

| 研究终点 | 安慰剂 | 本品 |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------------|
| GEMINI II 研究 | | |
| 临床缓解，第 6 周 | | |
| 总体 | 7% (n = 148) | 15%* (n = 220) |
| TNF α 抑制剂治疗失败 | 4% (n = 70) | 11% (n = 105) |
| 从未接受过 TNF α 抑制剂治疗 | 9% (n = 76) | 17% (n = 109) |
| 加强临床应答，第 6 周 | | |
| 总体 | 26% (n = 148) | 31 % [†] (n = 220) |
| TNF α 抑制剂治疗失败 | 23% (n = 70) | 24% (n = 105) |
| 从未接受过 TNF α 抑制剂治疗 | 30% (n = 76) | 42% (n = 109) |
| 第 6 周相对基线的血清 CRP 改变，中位数 (mcg/mL) | | |
| 总体 [‡] | -0.5 (n = 147) | -0.9 (n = 220) |
| GEMINI III 研究 | | |
| 临床缓解，第 6 周 | | |
| 总体 [‡] | 12% (n = 207) | 19% (n = 209) |
| TNF α 抑制剂治疗失败 [¶] | 12% (n = 157) | 15% [§] (n = 158) |
| 从未接受过 TNF α 抑制剂治疗 | 12% (n = 50) | 31% (n = 51) |
| 临床缓解，第 10 周 | | |
| 总体 | 13% (n = 207) | 29% (n = 209) |

| | | |
|---------------------------------------|---------------|---------------|
| TNF α 抑制剂治疗失败 [¶] | 12% (n = 157) | 27% (n = 158) |
| 从未接受过 TNF α 抑制剂治疗 | 16% (n = 50) | 35% (n = 51) |
| 持续临床缓解 [¶] | | |
| 总体 | 8% (n = 207) | 15% (n = 209) |
| TNF α 抑制剂治疗失败 [¶] | 8% (n = 157) | 12% (n = 158) |
| 从未接受过 TNF α 抑制剂治疗 | 8% (n = 50) | 26% (n = 51) |
| 加强临床应答, 第 6 周 | | |
| 总体 [^] | 23% (n = 207) | 39% (n = 209) |
| TNF α 抑制剂治疗失败 [‡] | 22% (n = 157) | 39% (n = 158) |
| 从未接受过 TNF α 抑制剂治疗 [^] | 24% (n = 50) | 39% (n = 51) |

*p<0.05

†不具有统计学显著性

‡根据预先设定的统计学检验程序, 次要终点仅具有探索性

§不具有统计学显著性, 因此, 未针对其他终点进行统计学检验

¶n= 157, 安慰剂组; n=158, 本品组

#持续临床缓解: 第 6 周和第 10 周临床缓解

^探索性终点

表 7. GEMINI II 第 52 周疗效结果

| | 安慰剂 N=153* | 每 8 周一次本品 N=154 | 每 4 周一次本品 N=154 |
|---------------------------|---------------|--------------------|--------------------|
| 临床缓解 | 22% | 39% [†] | 36% [‡] |
| 加强临床应答 | 30% | 44% [‡] | 45% [‡] |
| 撤离糖皮质激素的临床缓解 [§] | 16% | 32% [‡] | 29% [‡] |
| 持续临床缓解 [¶] | 14% | 21% | 16% |

*安慰剂组包括第 0 周和第 2 周接受了本品治疗, 并于第 6 周-第 52 周期间随机接受安慰剂治疗的患者。

†p<0.001

‡p<0.05

§撤离糖皮质激素的临床缓解: 患者基线使用了口服糖皮质激素, 第 6 周停用使用糖皮质激素, 第 52 周仍处于临床缓解状态。患者人数安慰剂组 82 人; 每 8 周一次本品组 82 人; 每 4 周一次本品组 80 人

¶持续临床缓解: ≥80%的研究访视 (包括最终访视, 第 52 周) 获得临床缓解

探索性分析评估了合并使用糖皮质激素和免疫调节剂对本品诱导缓解的影响。联合治疗, 最明显的是合并使用糖皮质激素, 似乎在诱导克罗恩病缓解方面, 较单独使用本品或本品联合免疫调节剂更为有效, 与安慰剂相比, 后者在缓解率方面的差异较小。不合并使用糖皮质激素时, GEMINI II 第 6 周的临床缓解率为 10% (相对于安慰剂的差异为 2%, 95% CI: -6, 10); 合并使用糖皮质激素时, GEMINI II 第 6 周的临床缓解率为 20% (相对于安慰剂的差异为 14%, 95% CI: -1, 29)。未合并使用糖皮质激素时, GEMINI III 第 6 周和第 10 周的临床缓解率分别为 18% (相对于安慰剂的差异为 3%, 95% CI: -7, 13) 和 22% (相对于安慰剂的差异为 8%, 95% CI: -3, 19); 合并使用糖皮质激素时, 分别为 20% (相对于安慰剂的差异为 11%, 95% CI: 2, 20) 和 35% (相对于安慰剂的差异为 23%, 95% CI: 12, 33)。合并或未合并使用免疫调节剂中, 也观察到了这些影响。

探索性分析为关键研究亚组提供了补充数据。GEMINI II 中, 约一半患者既往 TNF α 抑

制剂治疗失败。在这些患者中，28%接受每 8 周一次本品治疗之后，27%接受每 4 周一次本品治疗之后，13%接受安慰剂治疗之后，于第 52 周获得了临床缓解。分别有 29%、38%、21%患者获得了加强临床应答，分别有 24%、16%、0%患者达到撤离糖皮质激素的临床缓解。

GEMINI II 中，第 6 周末表现出治疗应答的患者，仍然留在研究中，接受每 4 周一次的本品治疗。第 10 周和第 14 周接受本品治疗患者中获得加强临床应答的比例较高，分别为 16%、22%，接受安慰剂治疗的患者中相应比例分别为 7%、12%。治疗组间在这些时间点未出现具有临床意义的临床缓解差异。在第 6 周为非应答者，但于第 10 周或第 14 周获得了治疗应答的患者中进行的 52 周临床缓解分析结果表明，非应答 CD 患者可能会从第 10 周本品治疗中获益。

GEMINI II 中，接受每 8 周一次本品治疗失去应答的患者，可进入开放性扩展研究，接受每 4 周一次的本品治疗。在这些患者中，第 28 周和第 52 周分别有 23%和 32%的患者获得了临床缓解。

第 0 周和第 2 周接受本品治疗后获得临床应答的患者随机分配接受安慰剂治疗（第 6-52 周），此期间失去应答的患者，允许进入开放性扩展研究，接受每 4 周一次的本品治疗。在这些患者中，第 28 周和第 52 周分别有 46%和 41%的患者获得了临床缓解。

这项开放性扩展研究中，患者第 196 周仍然观察到了临床缓解和临床应答。

探索性分析显示根据基线至第 52 周 EQ-5D 和 EQ-5D VAS 评分、总 IBDQ 评分、IBDQ 单项评分（肠道症状和系统功能），本品每 4 周一次和本品每 8 周一次治疗组中观察到了具有临床意义的改善，且改善显著高于安慰剂组。

克罗恩病日本 III 期临床研究

在日本中重度克罗恩病患者中进行的双盲对照研究中，患者对其他药物治疗（至少使用以下一种药物：糖皮质激素、硫唑嘌呤、6-巯嘌呤和 TNF α 抑制剂）的应答不足。诱导阶段基线时 77.1%、13.4%和 9.6%分别归类为既往 TNF α 抑制剂治疗失败、既往免疫调节剂治疗失败但未发生 TNF α 抑制剂治疗失败以及既往仅糖皮质激素治疗失败。分别有 51.6%、78.3%、51.6%和 25.5%的受试者正在接受肠内营养素、5-氨基水杨酸、免疫调节剂和口服糖皮质激素合并用药。本品治疗组的 CDAI 评分中位数基线为 285，安慰剂组为 275。

在第 0、2 和 6 周静脉输注 300 mg 本品或安慰剂。前 3 次静脉输注后，治疗第 10 周的临床应答率如表 8 所示，本品与安慰剂组相比差异无统计学意义。

对于静脉输注 300mg 本品后 CDAI 评分较基线下降 \geq 70 分的患者，此后每隔 8 周静脉输注 300mg 本品或安慰剂。第 60 周的临床缓解率如表 9 所示。

表 8. 克罗恩病日本 III 期临床研究第 10 周的研究结果

| | | 临床应答率* | | p 值# |
|-------|---------|----------------------|----------------------|--------|
| | | 本品 | 安慰剂 | |
| 所有患者 | | 26.6% (21/79 例患者) | 16.7% (13/78 例患者) | 0.1448 |
| 分 组 患 | 既往治疗未使用 | 50.0% | 25.0% | - |

| | | | | |
|---|-------------------------|----------------------|---------------------|---|
| 者 | TNF α 抑制剂 | (9/18 例患者) | (4/16 例患者) | |
| | 既往治疗使用 TNF α 抑制剂 | 19.7% (12/61 例患者) | 14.5% (9/62 例患者) | - |

*临床应答：定义为 CDAI 评分较基线下降 \geq 100 分

#以 TNF α 抑制剂作为分层因子，在有/无既往治疗的情况下进行 Cochran-Mantel-Haenszel 检验，显著性水平=10%。

表 9. 克罗恩病日本 III 期临床研究第 60 周的研究结果

| | | 临床缓解率* | |
|------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | | 本品 | 安慰剂 |
| 所有患者 | | 41.7% (5/12 例患者) | 16.7% (2/12 例患者) |
| 分组患者 | 既往治疗未使用 TNF α 抑制剂 | 50.0% (2/4 例患者) | 40.0% (2/5 例患者) |
| | 既往治疗使用 TNF α 抑制剂 | 37.5% (3/8 例患者) | 0.0% (0/7 例患者) |

*临床缓解：定义为 CDAI 评分 \leq 150

本品尚未完成中国人群克罗恩病的临床研究。

【药理毒理】

药理作用

维得利珠单抗是一种人源化单克隆抗体，可与 α 4 β 7 整合素特异性结合，阻断其与粘膜地址素细胞粘附分子-1 (MAdCAM-1) 相互作用，抑制记忆 T 淋巴细胞穿过内皮迁移至胃肠道的炎症组织。维得利珠单抗不能结合或抑制 α 4 β 1 和 α E β 7 整合素的功能，也不能拮抗 α 4 整合素与血管细胞粘附分子-1 (VCAM-1) 的相互作用。

α 4 β 7 整合素表达在优先迁移至胃肠道的记忆 T 淋巴细胞亚群表面。MAdCAM-1 主要在肠道内皮细胞上表达，在 T 淋巴细胞归巢至肠道淋巴组织中起关键作用。 α 4 β 7 整合素与 MAdCAM-1 的相互作用是溃疡性结肠炎和克罗恩氏病慢性炎症形成的重要因素。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展维得利珠单抗的遗传毒性试验。

生殖毒性

尚未进行维得利珠单抗的生育力试验。在一项生殖毒性试验中，孕兔在妊娠第 7 天单次静脉注射剂量达 100 mg/kg (约为人用推荐剂量的 20 倍)，未见对母体生育力或胎仔发育有影响。在一项围产期毒性试验中，猴静脉注射剂量达 100 mg/kg (约为人用推荐剂量的 20 倍)，未见对围产期发育的不良影响。

维得利珠单抗可通过乳汁分泌。

致癌性

尚未进行维得利珠单抗的致癌性试验。

【药代动力学】

已在健康受试者、中度至重度活动性结肠炎或克罗恩病患者中进行了本品单次给药和多次给药药代动力学研究。

第 0 周、第 2 周通过 30 分钟静脉输注给予 300 mg 本品，第 6 周时溃疡性结肠炎患者的平均血清谷浓度为 27.9 mcg/ml (SD±15.51)，克罗恩病患者为 26.8 mcg/ml (SD±17.45)。从第 6 周开始，患者每 8 周或每 4 周一次接受 300 mg 本品治疗。溃疡性结肠炎患者中，平均稳态血清谷浓度分别为 11.2 mcg/ml (SD±7.24) 和 38.3 mcg/ml (SD±24.43)。克罗恩病患者中，平均稳态血清谷浓度分别为 13.0 mcg/ml (SD±9.08) 和 34.8 mcg/ml (SD±22.55)。

分布

群体药代动力学分析表明，本品的分布体积约为 5L。尚未对血浆蛋白与本品的结合进行评估。本品是一种用于治疗的单克隆抗体，预期不会结合血浆蛋白。

静脉输注后，本品不能通过血脑屏障。健康受试者静脉给予 450 mg 本品后，脑脊液中未检出本品。

消除

基于本品静脉给药剂型和皮下给药剂型数据的群体药代动力学分析表明，本品的清除率约为 0.162L / 天（通过线性消除途径），血清半衰期为 26 天。本品确切的消除途径未知。群体药代动力学分析表明，尽管白蛋白较低，体重较高，既往接受过抗 TNF 药物治疗，体内存在抗本品抗体等因素可能会增加本品清除率，但是，认为影响程度不具有临床相关性。

线性

本品在高于 1 mcg/ml 的血清浓度下表现出了线性药代动力学特征。

特殊人群

群体药代动力学分析表明，年龄对溃疡性结肠炎和克罗恩病患者的本品清除率无影响。尚未实施正式研究来评价肾功能或肝功能损伤对本品药代动力学的影响。

【贮藏】

2~8℃避光贮存和运输。药品复溶和稀释后的贮存条件参见【有效期】。

【包装】

1 瓶/盒。

本品 300mg 注射用无菌粉末置于 1 型玻璃瓶（20ml）内，玻璃瓶配有橡胶塞和塑料帽保护的易拉铝盖。

【有效期】

36 个月。

请勿冷冻药瓶中的复溶溶液或输液袋中的稀释溶液。本品复溶溶液和稀释溶液的保存时间见表 10。

表 10 本品复溶溶液和稀释溶液的保存时间

| | 贮存条件 | |
|-----------------|----------------------|--------------------|
| | 2°C – 8°C | 20°C – 25°C |
| 药瓶中的复溶溶液 | 8 小时 | 请勿保存 |
| 本品 0.9%氯化钠溶液稀释液 | 24 小时 ^{1,2} | 12 小时 ¹ |
| 本品乳酸林格氏溶液稀释液 | 8 小时 ¹ | 请勿保存 |

¹ 此时假定复溶溶液立即在 0.9%氯化钠溶液中稀释，且仅保存在输液袋中。稀释溶液可在输液袋中保存的时间需要减去复溶溶液在药瓶中保存的时间。

² 此时间可包括最长在 20°C - 25°C 条件下保存 12 小时。

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20190045

【批准文号】

进口药品注册证号：S20200006

【上市许可持有人】

名称：Takeda Pharma A/S

注册地址：Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Denmark

【生产企业】

企业名称：Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

生产地址：4720 Mitsui, Yamaguchi Prefecture, 743-8502 Hikari, Japan

【境内联系机构】

名称：武田（中国）国际贸易有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区海阳西路 555 号/东育路 588 号第 36 层

邮政编码：200126

联系方式：400-069-0980

传真：021-68279998

网址：takeda.com.cn