

核准日期：2025 年 02 月 20 日

修改日期：2025 年 02 月 20 日

2025 年 04 月 24 日

2025 年 04 月 30 日

古塞奇尤单抗注射液（静脉输注）说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

本品仅用于静脉给药

如需皮下给药时，请使用皮下制剂

【药品名称】

通用名称：古塞奇尤单抗注射液（静脉输注）

商品名称：特诺雅达

英文名称：Guselkumab Injection（Intravenous Infusion）

汉语拼音：Gusaiqiyou Dankang Zhusheyeye（Jingmai Shuzhu）

【成份】

主要成份：古塞奇尤单抗。

古塞奇尤单抗是一种使用 DNA 重组技术在中国仓鼠卵巢（CHO）细胞中产生的全人源免疫球蛋白 G1 λ （IgG1 λ ）单克隆抗体（mAb）。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、聚山梨酯 80、蔗糖、甲硫氨酸、依地酸二钠、注射用水。

【性状】

透明的无色至浅黄色液体。

【适应症】

克罗恩病：

本品适用于治疗对传统治疗或生物制剂应答不充分、失应答或不耐受的中度至重度活动性克罗恩病成人患者。

溃疡性结肠炎：

本品适用于治疗对传统治疗或生物制剂应答不充分、失应答或不耐受的中度至重度活动性溃疡性结肠炎成人患者。

【规格】

200 mg/20 mL/瓶

【用法用量】

本品仅用于静脉给药。如需皮下给药时，请使用皮下制剂。

本品应在医生的指导下及监督下使用，医生应具备本品适应症的诊断及治疗经验。

剂量

克罗恩病：

古塞奇尤单抗用于克罗恩病的诱导治疗和维持治疗。

诱导治疗：

用于诱导治疗的推荐剂量为第 0、4 和 8 周时静脉给药 200 mg，静脉给药时间为至少 1 小时。

维持治疗：

在完成诱导治疗后，本品用于维持治疗的推荐剂量为第 16 周时皮下给药 100 mg，之后每 8 周接受一次相同剂量维持。

对于诱导治疗未显示充分治疗获益的患者，根据临床判断，可考虑在第 12 周时皮下给药 200 mg，之后每 4 周接受一次相同剂量维持（参见【临床试验】）。

本品治疗期间可继续使用免疫调节剂和/或皮质类固醇。对本品治疗有应答的患者可根据标准治疗实践降低皮质类固醇剂量或停用皮质类固醇。

溃疡性结肠炎：

古塞奇尤单抗用于溃疡性结肠炎的诱导治疗和维持治疗。

诱导治疗：

用于诱导治疗的推荐剂量为第 0、4 和 8 周时静脉给药 200 mg，静脉给药时间为至少 1 小时。

维持治疗：

在完成诱导治疗后，本品用于维持治疗的推荐剂量为第 16 周时皮下给药 100mg，之后每 8 周接受一次相同剂量维持。

对于诱导治疗未显示充分治疗获益的患者，根据临床判断，可考虑在第12周时皮下给药200mg，之后每4周接受一次相同剂量维持（参见【临床试验】）。第24周后仍未显示治疗获益的患者应考虑停止用药。

本品治疗期间可继续使用免疫调节剂和/或皮质类固醇。对本品治疗有应答的患者可根据标准治疗实践降低皮质类固醇剂量或停用皮质类固醇。

肾功能/肝功能损伤

尚未在这些患者中研究过本品。因此无法提供推荐剂量。

儿童患者

参见【儿童用药】。

老年患者

参见【老年用药】。

体重

无需根据体重进行剂量调整（参见【临床药理】）。

给药方法

本品仅可用于静脉输注。本品应由有资质的医务人员进行静脉给药。

本品 200 mg 静脉输注的稀释说明（克罗恩病和溃疡性结肠炎）

古塞奇尤单抗（静脉输注）必须由医务人员采用无菌技术稀释、配制和输注。古塞奇尤单抗不含防腐剂。每瓶仅供一次性使用。

给药前，目视检查本品是否有颗粒物或变色。古塞奇尤单抗是一种透明的无色至浅黄色液体，可能含有较小的半透明颗粒。如果液体中含有较大颗粒、变色或浑浊，请勿使用。

按如下所示，将古塞奇尤单抗添加到含 250 mL 0.9%氯化钠注射液的静脉输液袋中：

1. 从 250 mL 输液袋中抽出 20 mL 0.9%氯化钠注射液，然后丢弃，抽取体积与古塞奇尤单抗添加体积相等。
2. 从西林瓶中抽取 20 mL 古塞奇尤单抗，添加到含 0.9%氯化钠注射液的 250 mL 静脉输液袋中，使最终浓度为 0.8 mg/mL。轻轻混合稀释溶液。西林瓶中如有剩余溶液，应丢弃。

3. 输液前，目视检查稀释后的溶液有无颗粒物和变色。稀释溶液输注时间为至少 1 小时。
4. 只能使用带有在线、无菌、无热原、低蛋白结合过滤器（孔径为 0.2 微米）的输液器。
5. 请勿将古塞奇尤单抗与其他药物在同一静脉通路中同时输注。
6. 按照当地要求处置任何未使用的药品。

稀释输注溶液的储存：

- 稀释输注溶液可在最高 25℃ 的室温下储存 10 小时。在稀释溶液配制完成时，室温下的储存时间即开始。应在输液袋中稀释后 10 小时内完成输注。
- 请勿冷冻。
- 请丢弃任何未使用的输注溶液。

【不良反应】

成人受试者中的临床研究数据

古塞奇尤单抗的安全性特征是基于在 5926 例受试者（包括克罗恩病和溃疡性结肠炎等适应症）中进行的 II 期研究以及 III 期研究的数据。表 1 列出了古塞奇尤单抗的暴露持续时间。

表 1：II 期和 III 期临床研究中古塞奇尤单抗的长期暴露

| 暴露持续时间 | 受试者例数 |
|--------|-------|
| ≥1 年 | 4632 |
| ≥2 年 | 1953 |
| ≥3 年 | 1482 |
| ≥4 年 | 1393 |
| ≥5 年 | 950 |

不良反应

古塞奇尤单抗的药物不良反应参见表 2。不良反应的发生频率是基于克罗恩病和溃疡性结肠炎等研究在安慰剂对照试验期间发生的不良反应。总体而言，安全性特征在不同剂量和不同适应症之间大体一致。在各发生频率分组中，在指定的系统器官分类范围内，使用下列标准，按照发生频率降序排列显示不良反应：

十分常见（≥1/10）

常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)

偶见 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)

罕见 ($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)

表 2：临床研究中的不良反应总结

| | |
|----------------|---|
| 感染及侵染类疾病 | 十分常见：呼吸道感染 ^a 偶见：单纯疱疹感染 ^b 、癣菌感染 ^c 、胃肠炎 |
| 各类检查 | 常见：转氨酶升高 ^d 偶见：中性粒细胞计数降低 |
| 神经系统病变 | 常见：头痛 |
| 胃肠系统疾病 | 常见：腹泻 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 常见：关节痛 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 偶见：注射部位反应 ^e |
| 皮肤和皮下组织类疾病 | 常见：皮疹 ^f |

^a 呼吸道感染：支气管炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道感染、鼻窦炎、上呼吸道感染、COVID-19、流行性感

^b 单纯疱疹感染：生殖器疱疹、生殖器单纯疱疹、单纯疱疹、疱疹病毒感染、鼻疱疹、口腔疱疹

^c 癣菌感染：体癣、股癣、癣菌感染、手癣、足癣、花斑癣

^d 转氨酶升高：丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、肝酶升高、高转氨酶血症、肝功检查异常、肝脏功能检查值升高、转氨酶升高、肝功能异常

^e 注射部位反应：注射部位红斑、注射部位疼痛、注射部位反应

^f 皮疹：皮疹、红斑性发疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹

特定的不良反应的描述

转氨酶升高

在合并的 II/III 期克罗恩病临床研究中，在安慰剂对照诱导治疗期（第 0-12 周），古塞奇尤单抗治疗组中转氨酶升高（包括 ALT 升高、AST 升高、肝酶升高、转氨酶升高、肝脏功能检查值升高）不良事件的发生率（1.7%）高于安慰剂组（0.6%）。在合并的 II/III 期克罗恩病临床研究中，在大约 1 年的报告期内，古塞奇尤单抗 200 mg SC q4w 治疗组、古塞奇尤单抗 100 mg SC q8w 治疗组和安慰剂组分别有 3.4%、4.1%和 2.4%的受试者报告转氨酶升高（包括 ALT 升高、AST 升高、肝酶升高、转氨酶升高、肝功能异常、肝脏功能检查值升高）不良事件。

在合并的 II/III 期克罗恩病临床研究中，在大约 1 年的报告期内，古塞奇尤单抗 200 mg SC q4w 治疗组、古塞奇尤单抗 100 mg SC q8w 治疗组和安慰剂组分别有 2.7%、2.6%

和 1.9% 的受试者报告 ALT 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 或 AST 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 。在大多数病例中，转氨酶升高为一过性，且未导致停药。

胃肠炎

在斑块状银屑病研究（VOYAGE 1 和 VOYAGE 2）的安慰剂对照期内，古塞奇尤单抗治疗组胃肠炎的发生率（1.1%）高于安慰剂治疗组（0.7%）。截至第 264 周，接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中有 5.8% 报告了胃肠炎。不良反应胃肠炎为非严重事件，264 周内未导致古塞奇尤单抗停药。

注射部位反应

斑块状银屑病研究（VOYAGE 1 和 VOYAGE 2）至第 48 周的数据表明，0.7% 的古塞奇尤单抗注射和 0.3% 的安慰剂注射发生了注射部位反应。至第 264 周，0.4% 的古塞奇尤单抗注射发生了注射部位反应。注射部位反应的严重程度通常为轻度至中度，无严重事件，均未导致古塞奇尤单抗停药。

免疫原性

抗药抗体的阳性率数据高度依赖于分析方法的灵敏度和特异性。

斑块状银屑病

在 II 期和 III 期研究的合并分析中，在长达 52 周的治疗中 $< 6\%$ 接受古塞奇尤单抗治疗的受试者产生抗药抗体。在产生抗药抗体的受试者中，约 7% 被归类为中和抗体，相当于所有接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中有 0.4% 产生中和抗体。在 III 期研究的合并分析中，在长达 264 周的治疗中，约 15% 接受古塞奇尤单抗治疗的受试者产生了抗药抗体。在产生抗药抗体的受试者中，约 5% 被归类为中和抗体，相当于所有接受古塞奇尤单抗治疗的受试者有 0.76% 产生中和抗体。抗药抗体与疗效降低或注射部位反应的发生无关。

克罗恩病

在合并 II/III 期研究（GALAXI）截至第 48 周的分析中，古塞奇尤单抗治疗组 5%（30/634）的受试者产生抗药抗体。在产生抗药抗体的这些受试者中，7%（2/30）被归类为中和抗体，相当于所有接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中有 0.3%（2/634）产生中和抗体。

在 III 期研究（GRAVITI）截至第 48 周的分析中，古塞奇尤单抗治疗组 9%（24/273）的受试者产生抗药抗体。在产生抗药抗体的这些受试者中，13%（3/24）被归类为中和抗体，相当于所有接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中有 1%（3/273）产生中和抗体。

大部分抗古塞奇尤单抗抗体阳性受试者的抗体滴度较低。抗古塞奇尤单抗抗体与药代动力学和临床疗效的变化以及注射部位反应的发生之间无关。

溃疡性结肠炎

在 IIb/III 期 (QUASAR) 研究截至第 56 周的合并分析中 (n=501)，古塞奇尤单抗治疗组中 12% (n=58) 的受试者产生抗药抗体。在产生抗药抗体的受试者中，16% (n=9) 被归类为中和抗体，相当于所有接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中有 2% 产生中和抗体。

大部分抗古塞奇尤单抗抗体阳性受试者的抗体滴度较低。抗古塞奇尤单抗抗体与药代动力学和临床疗效的变化以及注射部位反应的发生之间无关。

上市后数据

在上市后经验中还报告了以下不良反应。由于这些不良反应事件为自发性报告，且样本量不确定，因此不太可能准确估计不良反应的发生频率或确定其与用药之间的因果关系。

免疫系统疾病：超敏反应，包括速发严重过敏反应^a

皮肤及皮下组织类疾病：荨麻疹^b

a速发严重过敏反应：速发严重过敏反应、过敏性休克、类过敏反应、类过敏性休克、I型超敏反应。

b 荨麻疹：注射部位荨麻疹、机械性荨麻疹、荨麻疹、丘疹性荨麻疹、压力性荨麻疹。

【禁忌】

- 对活性成分或列出的任何辅料有严重超敏反应者禁用。
- 有重要临床意义的活动性感染者禁用（如活动性结核病）。
- 由于缺乏配伍性研究，因此禁止将本品与其他药物混合使用。

【注意事项】

可追踪性

为了提高生物药品的可追踪性，应明确记录所使用药品的名称和批号。

感染

古塞奇尤单抗可能增加感染的风险。对有任何重要临床意义的活动性感染的患者，在感染痊愈后或得以充分治疗后方可开始古塞奇尤单抗治疗。

在斑块状银屑病（古塞奇尤单抗组 23% vs 安慰剂组 21%；两组中严重感染均≤0.2%）的临床试验中观察到感染事件。在克罗恩病和溃疡性结肠炎的安慰剂对照期试验中观察到相似的感染风险。

如果接受古塞奇尤单抗治疗的患者出现具有重要临床意义的慢性或急性感染体征或症状，应指导其立即就医。如果患者出现具有重要临床意义的感染或严重感染或者使用标准治疗后无法缓解，则应对其进行密切监测，且在感染痊愈前不应继续使用古塞奇尤单抗。

治疗前结核病评估

在临床研究中，有潜伏性结核（TB）的受试者在同时接受古塞奇尤单抗治疗和适当的 TB 预防治疗后未发生 TB。开始古塞奇尤单抗治疗之前，应评估患者是否存在 TB 感染。开始古塞奇尤单抗治疗之前，应先开始潜伏性 TB 治疗。在接受古塞奇尤单抗治疗的过程中及结束后，应密切监测患者的活动性 TB 的体征和症状。在使用古塞奇尤单抗治疗前，应考虑对有潜伏性或活动性结核病既往病史且不能确定已接受足够疗程的患者进行抗结核病治疗。活动性 TB 感染患者不能接受古塞奇尤单抗治疗。

超敏反应

上市后报告了严重超敏反应（包括速发严重过敏反应）。部分严重超敏反应发生在古塞奇尤单抗治疗几天后，包括荨麻疹和呼吸困难病例。一旦发生严重超敏反应，应立即停用古塞奇尤单抗，并给予适当的治疗。

肝转氨酶升高

在克罗恩病临床研究中，在接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中观察到肝酶升高的发生率增加（参见【不良反应】章节）。

建议根据常规的患者管理，在基线和治疗中对肝酶进行监测。如果观察到丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高，并且怀疑是药物诱导的肝损伤，则应暂停本品治疗，直至排除该诊断。

免疫作用

在开始古塞奇尤单抗治疗之前，应根据现行的免疫接种指南，考虑完成所有适龄免疫接种。接受古塞奇尤单抗治疗的患者不应同时接种活疫苗。目前尚无对活疫苗或灭活疫苗应答的影响相关数据可用。

古塞奇尤单抗末次给药后至少停药 12 周，方可接种活病毒或活细菌疫苗；接种疫苗至少 2 周后，才可重新开始古塞奇尤单抗治疗。有关接种疫苗后合并使用免疫抑制剂的更多信息和指南，处方医生应参考特定疫苗的产品特征概要。

对驾驶和使用机器能力的影响

未针对古塞奇尤单抗对驾驶和使用机器的能力的影响开展任何研究。

请将本品放在儿童不能接触的地方

【孕妇及哺乳期妇女用药】

有生育能力的女性

在治疗期间及治疗后至少 12 周内，有生育能力的女性应使用有效的避孕措施。

妊娠

尚未对本品在妊娠女性中的使用情况进行研究。尚不清楚本品对人类妊娠的影响。在一项胚胎-胎崽发育毒性和围产期发育毒性联合研究中，在胚胎器官发生期至分娩期间，经皮下注射给予妊娠猴古塞奇尤单抗，在给药剂量达静脉给药 200 mg 后暴露量（AUC）的 4-18 倍和皮下给药 200 mg 后暴露量（AUC）的 7-32 倍的给药组中，观察到有新生猴崽死亡。这些结果的临床意义尚不明确。新生猴崽中未见不良发育影响。此外，与其他 IgG 抗体相同，古塞奇尤单抗可穿过胎盘，且在新生食蟹猴血浆样本中可检测到古塞奇尤单抗，也表明药物可经胎盘转移。

作为预防措施，最好避免在妊娠期间使用本品，除非获益明显超过对母体和胎儿的任何潜在风险。

哺乳

尚无关于人乳中存在古塞奇尤单抗、对母乳喂养婴儿的影响或对产奶影响的信息。在哺乳食蟹猴的乳汁中未检测到古塞奇尤单抗（参见【药理毒理】）。内源性母体 IgG 和单克隆抗体可转移至人乳汁中，尚不清楚哺乳婴儿中局部胃肠道暴露和全身暴露程度的影响。应考虑母乳喂养对发育和健康的益处、母亲对本品的临床需求以及对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

生育力

尚未评价古塞奇尤单抗对人类生育能力的影响。在雌性和雄性豚鼠生育力研究中，未发现古塞奇尤单抗对生育能力有直接或间接的有害作用（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定古塞奇尤单抗用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和疗效。暂无可用数据。

【老年用药】

老年人（≥65岁）无需调整给药剂量。

在 II 期和 III 期临床研究中暴露于古塞奇尤单抗的 5926 例受试者中，共有 339 例受试者年龄在 65 岁及以上，34 例受试者的年龄在 75 岁及以上。在本品不同适应症的临床研究中纳入的≥65 岁的受试者例数不足以确认其对本品的反应是否与年轻受试者有所不同。药代动力学分析未发现年龄影响（见【临床药理】）。

【药物相互作用】

活疫苗

接受本品治疗的患者应避免在治疗期间接种活疫苗。

CYP450 底物

在慢性炎症中，CYP450 酶的形成可因某些细胞因子水平（如 IL-1、IL-6、IL-10、TNF α、干扰素）的升高而发生改变。

一项在中重度银屑病受试者中进行的探索性药物间相互作用研究的结果表明，经 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP1A2 代谢的药物发生与临床相关的药物间相互作用的可能性较低，但不能排除经 CYP2D6 代谢的药物间相互作用的可能性。然而，由于研究中的受试者数量有限，结果具有高度变异性。

对于合并使用 CYP450 底物（特别是治疗指数狭窄的 CYP450 底物）的患者，在开始使用本品之前，应考虑监测药物的治疗效果或药物浓度，并考虑调整剂量。

合并免疫抑制治疗或光疗

在银屑病研究中尚未评估古塞奇尤单抗联合免疫抑制剂（包括生物制剂）或光疗时的安全性和疗效。

在克罗恩病研究中，未发现联用免疫调节剂（例如，硫唑嘌呤）或皮质类固醇对古塞奇尤单抗的安全性或疗效产生影响。

在溃疡性结肠炎研究中，未发现联用免疫调节剂（例如，硫唑嘌呤）或皮质类固醇对古塞奇尤单抗的安全性或疗效产生影响。

【药物过量】

在临床研究中，单次给予古塞奇尤单抗静脉给药剂量最高 1200 mg 以及皮下给药剂量最高 400 mg 时，未发现剂量限制性毒性。如果发生用药过量，监测患者的任何不良反应体征或症状，并立即提供适当的对症治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

在克罗恩病和溃疡性结肠炎受试者中，古塞奇尤单抗治疗后，炎症标记物（包括 CRP、粪便钙卫蛋白）的水平下降维持至诱导治疗第 12 周。最早在第 4 周就观察到血清蛋白 IL-17A、IL-22 和 IFN γ 水平的下降，并且持续下降至诱导治疗第 12 周。第 12 周时，古塞奇尤单抗可降低结肠黏膜活检中的 IL-17A、IL-22 和 IFN γ 的 RNA 水平。

这些药效学标记物与古塞奇尤单抗发挥其临床疗效的机制之间的关系尚不明确。

药代动力学

吸收

健康受试者单次皮下注射 100 mg 药物后，在给药后约 5.5 天时古塞奇尤单抗平均（ \pm SD）血清浓度达到最大（ C_{max} ），为 8.09 ± 3.68 mcg/mL。健康受试者单次皮下注射 100 mg 药物后，古塞奇尤单抗的绝对生物利用度估计约为 49%。

在斑块状银屑病受试者中，第 0 周和第 4 周以及之后每 8 周一次皮下注射 100 mg 古塞奇尤单抗后，至第 20 周时古塞奇尤单抗血清浓度达到稳态。在两项 III 期研究中，平均（ \pm SD）稳态血清古塞奇尤单抗谷浓度为 1.15 ± 0.73 mcg/mL 和 1.23 ± 0.84 mcg/mL。

按照古塞奇尤单抗推荐的静脉诱导给药方案（第 0、4 和 8 周时 200 mg 给药）给药后，第 8 周时，克罗恩病受试者中的平均古塞奇尤单抗血清峰浓度为 70.5 mcg/mL，溃疡性结肠炎受试者中的平均古塞奇尤单抗血清峰浓度为 68.3 mcg/mL。

古塞奇尤单抗 100 mg 每 8 周一次皮下维持给药或 200 mg 每 4 周一次皮下维持给药后，克罗恩病受试者中的平均稳态古塞奇尤单抗血清谷浓度在第 48 周时分别大约为 1.2 mcg/mL 和 10.1 mcg/mL。

古塞奇尤单抗 100 mg 每 8 周一次皮下维持给药或 200 mg 每 4 周一次皮下维持给药后，溃疡性结肠炎受试者中的平均稳态古塞奇尤单抗血清谷浓度在第 48 周时分别大约为 1.4 mcg/mL 和 10.7 mcg/mL。

分布

不同研究中，健康受试者单次静脉给药后，终末期分布容积（ V_z ）的均值范围约为 7-10 L。

代谢

尚未确定古塞奇尤单抗的确切代谢途径。古塞奇尤单抗作为人源化 IgG mAb，预期可通过与内源性 IgG 相同的分解代谢途径降解成小肽和氨基酸。

消除

不同研究中，健康受试者单次静脉给药后，全身清除率（CL）均值的范围为 0.288 - 0.479 L/天。不同研究中，健康受试者的古塞奇尤单抗半衰期（ $T_{1/2}$ ）均值约为 17 天，在斑块状银屑病受试者中约为 15-18 天，在克罗恩病和溃疡性结肠炎受试者中约为 17 天。

剂量线性

在健康受试者或斑块状银屑病受试者中单次皮下注射 10 mg - 300 mg 药物后，古塞奇尤单抗的全身暴露量（ C_{max} 和 AUC）的增加比例接近于剂量的增加比例。克罗恩病和溃疡性结肠炎受试者接受静脉给药后，古塞奇尤单抗血清浓度大致与剂量成比例。

中国健康受试者药代动力学

在中国健康受试者中，古塞奇尤单抗 100 mg 和 200 mg 单次皮下给药或古塞奇尤单抗 200 mg 和 400 mg 单次静脉给药后，观察到 AUC 和 C_{max} 大体与剂量成比例增加。100 mg 或 200 mg 单次皮下给药后，古塞奇尤单抗的平均绝对生物利用度（F）估计约为 52.7%-62.5%。静脉和皮下给药后古塞奇尤单抗的平均 $T_{1/2}$ 基本一致，200 mg 和 400 mg 单次静脉给药的平均 $T_{1/2}$ 分别为 17.2 天、22.1 天，100 mg 和 200 mg 单次皮下给药的平均 $T_{1/2}$ 分别为 16.9 天、19.4 天。

老年人群

未在老年患者中开展专项研究。在暴露于古塞奇尤单抗并纳入群体药代动力学分析的 1384 例斑块状银屑病受试者中，70 例受试者 ≥ 65 岁，其中 4 例受试者 ≥ 75 岁。在临床研究中暴露于古塞奇尤单抗并被纳入群体药代动力学分析的 1009 例克罗恩病受试者中，共 39 例受试者 ≥ 65 岁，其中 5 例受试者 ≥ 75 岁。在临床研究中暴露于古塞奇尤单抗并被纳入群体药代动力学分析的 859 例溃疡性结肠炎受试者中，共 52 例受试者 ≥ 65 岁，其中 9 例受试者 ≥ 75 岁。群体药代动力学分析表明，与 < 65 岁受试者相比， ≥ 65 岁受试者的表观清除率（CL/F）估值无明显变化，表明老年受试者无需调整剂量。

肾功能/肝功能损伤人群

尚未开展确定肾功能或肝功能损伤对古塞奇尤单抗药代动力学影响的专项研究。预期完整古塞奇尤单抗（一种 IgG mAb）的肾脏清除率较低且肾脏清除非主要的清除途径；同样，由于 IgG mAb 主要经细胞内分解代谢清除，预期肝损伤不会影响古塞奇尤单抗的清除率。

体重对药代动力学的影响

群体药代动力学分析发现，体重对清除率和分布容积有显著影响，体重越高，清除率越高。然而，随后的暴露量-效应建模分析表明，无需根据体重进行剂量调整。

药物相互作用

群体药代动力学分析表明，联用非甾体抗炎药（NSAIDs）、口服皮质类固醇和传统改善病情的抗风湿药物（DMARD，例如甲氨蝶呤[MTX]、硫唑嘌呤[AZA]、6-巯基嘌呤[6-MP]）不影响古塞奇尤单抗的清除率。

遗传药理学

尚未开展相关研究。无可利用数据。

【临床试验】

克罗恩病

在两项 III 期研究（GALAXI 2 和 GALAXI 3）中评价了古塞奇尤单抗治疗对皮质类固醇、传统免疫调节剂（AZA、6-MP、MTX）和/或生物制剂治疗（TNF 抑制剂或维得利珠单抗）应答不足、失应答或不耐受的中重度活动性克罗恩病成人受试者的疗效和安全性。这两项研究设计完全相同：48 周多中心、随机、双盲、安慰剂和活性对照（乌司奴单抗）、平行组研究（静脉诱导治疗和皮下[SC]维持治疗）。这两项研究均采用持续治疗设计：被随机分配至古塞奇尤单抗治疗组的受试者在研究期间始终维持该治疗分配。

在 GALAXI 2 和 GALAXI 3 研究中，中重度活动性克罗恩病定义为克罗恩病活动指数（CAI）评分 ≥ 220 分且 ≤ 450 分，CD 简化内镜评分（SES-CD） ≥ 6 分（或对于孤立性回肠疾病受试者为 ≥ 4 分）。

在 GALAXI 2 和 GALAXI 3 研究中，将受试者按照 2:2:2:1 的比例随机分配至以下治疗组之一：第 0、4 和 8 周古塞奇尤单抗 200 mg 静脉诱导给药，之后古塞奇尤单抗 200 mg 每 4 周一次皮下维持给药；或第 0、4 和 8 周古塞奇尤单抗 200 mg 静脉诱导给药，之后古塞奇尤单抗 100 mg 每 8 周一次皮下维持给药；或乌司奴单抗；或安慰剂。安慰剂无应答者从第 12 周开始接受乌司奴单抗治疗。

GALAXI 2（N=508）和 GALAXI 3（N=513）共计评价了 1021 例受试者。中位年龄为 34 岁（范围：18-83 岁），42.4%为女性；74.3%为白人，21.3%为亚洲人，1.5%为黑人或非裔美国人。

在 GALAXI 2 和 GALAXI 3 中，分别有 52.8%和 51.9%的受试者有既往至少一种生物制剂治疗失败史，41.9%和 41.5%的受试者未接受过生物制剂治疗，5.3%和 6.6%的受试者既往接受过生物制剂治疗但未失败。基线时，37.4%和 36.1%的受试者正在接受口服皮质类固醇，29.9%和 30.2%的受试者正在接受传统免疫调节剂。

在 GALAXI 2 和 GALAXI 3 中，复合共同主要终点为与安慰剂比较的（1）第 12 周临床应答且第 48 周临床缓解以及（2）第 12 周临床应答且第 48 周内镜应答（表 3）。次要终点包括与安慰剂短期比较（第 12 周）以及与安慰剂长期比较（至第 48 周）的临床和内镜结局（表 4 和表 5）。对于 GALAXI 2 和 GALAXI 3 的复合终点，同一受试者必须达到终点的两个分项。

表3: GALAXI 2和GALAXI 3中达到共同主要疗效终点的受试者比例

| GALAXI 2 | | | | | |
|--|---------------|---|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 (N=76) | 古塞奇尤单抗 静脉诱导给药 →100 mg q8w 皮下注射 ^a (N=143) | 古塞奇尤单抗 静脉诱导给药 →200 mg q4w 皮下注射 ^b (N=146) | 治疗差异 vs 安慰剂 (95% CI) ^c | |
| | | | | 古塞奇尤 单抗100 mg | 古塞奇尤 单抗200 mg |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的临床缓解^e | | | | | |
| 总人群 | 9 (12%) | 70 (49%) | 80 (55%) | 38% (27%, 49%) ^f | 43% (32%, 54%) ^f |
| 未接受过生物制剂 治疗 ^g | 3/34 (9%) | 35/58 (60%) | 37/63 (59%) | | |
| 既往生物制剂治疗 失败 ^h | 5/39 (13%) | 30/77 (39%) | 38/73 (52%) | | |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的内镜应答ⁱ | | | | | |
| 总人群 | 4 (5%) | 56 (39%) | 56 (38%) | 34% (24%, 43%) ^f | 33% (24%, 42%) ^f |
| 未接受过生物制剂 治疗 ^g | 2/34 (6%) | 26/58 (45%) | 31/63 (49%) | | |
| 既往生物制剂治疗 失败 ^h | 2/39 (5%) | 28/77 (36%) | 19/73 (26%) | | |

表3: GALAXI 2和GALAXI 3中达到共同主要疗效终点的受试者比例

| GALAXI 3 | | | | | |
|--|---------------|---|---|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 (N=72) | 古塞奇尤单抗 静脉诱导给药 →100 mg q8w 皮下注射 ^a (N=143) | 古塞奇尤单抗 静脉诱导给药 →200 mg q4w 皮下注射 ^b (N=150) | 治疗差异 vs 安慰剂 (95% CI) ^c | |
| | | | | 古塞奇尤 单抗100 mg | 古塞奇尤 单抗200 mg |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的临床缓解^e | | | | | |
| 总人群 | 9 (13%) | 67 (47%) | 72 (48%) | 34% (23%, 45%) ^f | 35% (24%, 46%) ^f |
| 未接受过生物制剂 治疗 ^g | 4/27 (15%) | 25/58 (43%) | 33/65 (51%) | | |
| 既往生物制剂治疗 失败 ^h | 5/39 (13%) | 40/76 (53%) | 35/74 (47%) | | |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的内镜应答ⁱ | | | | | |
| 总人群 | 4 (6%) | 48 (34%) | 54 (36%) | 28% (19%, 37%) ^f | 31% (21%, 40%) ^f |
| 未接受过生物制剂 治疗 ^g | 2/27 (7%) | 21/58 (36%) | 25/65 (38%) | | |
| 既往生物制剂治疗 失败 ^h | 2/39 (5%) | 27/76 (36%) | 27/74 (36%) | | |

^a 第0、4和8周时古塞奇尤单抗200 mg静脉输注给药，之后古塞奇尤单抗100 mg每8周一次皮下注射给药，长达48周。

^b 第0、4和8周时古塞奇尤单抗200 mg静脉输注给药，之后古塞奇尤单抗200 mg每4周一次皮下注射给药，长达48周。

^c 使用Mantel-Haenszel分层权重和Sato方差估计值得出基于共同风险差异的校正治疗差异和CI。使用的分层变量为基线CDAI评分（≤300分或>300分）、基线SES-CD评分（≤12分或>12分）、BIO-失败状态（是或否）和基线皮质类固醇使用情况（是或否）。CI=置信区间

^d 临床应答定义为CDAI评分较基线降低≥100分或CDAI评分<150分。

^e 临床缓解定义为CDAI评分<150分。

^f p<0.001。

^g 另有9例安慰剂组受试者、17例古塞奇尤单抗100 mg SC q8w治疗组受试者和21例古塞奇尤单抗200 mg SC q4w治疗组受试者既往接受过生物制剂治疗但未失败。

^h 包括对克罗恩病生物制剂治疗（TNF抑制剂或维得利珠单抗）应答不足、失应答或不耐受。

ⁱ 内镜应答定义为SES-CD评分较基线改善≥50%或SES-CD评分≤2分。

表4: GALAXI 2和GALAXI 3中达到短期疗效终点的受试者比例

| GALAXI 2 | | | |
|--|---------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 (N=76) | 古塞奇尤单抗静脉诱导给药 ^a (N=289) | 治疗差异 vs 安慰剂 (95% CI) ^b |
| 第12周时的临床缓解^c | | | |
| 总人群 | 17 (22%) | 136 (47%) | 25% (14%, 36%) ^d |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 6/34 (18%) | 60/121 (50%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 9/39 (23%) | 67/150 (45%) | |
| 第12周时的内镜应答^g | | | |
| 总人群 | 8 (11%) | 109 (38%) | 28% (19%, 36%) ^d |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 5/34 (15%) | 62/121 (51%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 2/39 (5%) | 40/150 (27%) | |
| 第12周时的疲劳应答^h | | | |
| 总人群 | 22 (29%) | 131 (45%) | 16% (5%, 28%) ⁱ |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 11/34 (32%) | 58/121 (48%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 10/39 (26%) | 62/150 (41%) | |
| 第12周时的临床缓解^c且第12周时的内镜应答^g | | | |
| 总人群 | 3 (4%) | 62 (21%) | 18% (11%, 24%) ^d |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 0/34 | 36/121 (30%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 2/39 (5%) | 22/150 (15%) | |

表4: GALAXI 2和GALAXI 3中达到短期疗效终点的受试者比例

| GALAXI 3 | | | |
|--|---------------|--|--------------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 (N=72) | 古塞奇尤单抗静脉 诱导给药 ^a (N=293) | 治疗差异 vs 安慰剂 (95% CI) ^b |
| 第12周时的临床缓解^c | | | |
| 总人群 | 11 (15%) | 138 (47%) | 31% (21%, 41%) ^d |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 4/27 (15%) | 61/123 (50%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 6/39 (15%) | 71/150 (47%) | |
| 第12周时的内镜应答^g | | | |
| 总人群 | 10 (14%) | 106 (36%) | 22% (12%, 32%) ^d |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 6/27 (22%) | 51/123 (41%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 3/39 (8%) | 47/150 (31%) | |
| 第12周时的疲劳应答^h | | | |
| 总人群 | 13 (18%) | 127 (43%) | 26% (15%, 36%) ^d |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 5/27 (19%) | 56/123 (46%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 7/39 (18%) | 64/150 (43%) | |
| 第12周时的临床缓解^c且第12周时的内镜应答^g | | | |
| 总人群 | 2 (3%) | 64 (22%) | 19% (12%, 25%) ^d |
| 未接受过生物制剂治疗 ^e | 1/27 (4%) | 33/123 (27%) | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^f | 1/39 (3%) | 29/150 (19%) | |

^a 第0、4和8周时古塞奇尤单抗200 mg静脉输注给药。在该列中将两个古塞奇尤单抗治疗组进行了合并，因为这两组受试者接受了相同的治疗。

^b 使用Mantel-Haenszel分层权重和Sato方差估计值得出基于共同风险差异的校正治疗差异和CI。使用的分层变量为基线CDAI评分（≤300分或>300分）、基线SES-CD评分（≤12分或>12分）、BIO-失败状态（是或否）和基线皮质类固醇使用情况（是或否）。CI=置信区间。

^c 临床缓解定义为CDAI评分<150分。

^d p<0.001。

^e 另有9例安慰剂组受试者和38例古塞奇尤单抗200 mg静脉给药组受试者之前接受过生物制剂治疗但未失败。

^f 包括对克罗恩病生物制剂治疗（TNF抑制剂或维得利珠单抗）应答不足、失应答或不耐受。

^g 内镜应答定义为SES-CD评分较基线改善≥50%或SES-CD评分≤2分。

^h 疲劳应答定义为PROMIS疲劳简表7a评分的改善≥7分。

ⁱ p<0.05。

在 GALAXI 2 和 GALAXI 3 中，古塞奇尤单抗 200 mg 静脉诱导治疗组中达到第 4 周临床应答(通过 CDAI 评估)以及达到第 12 周内镜缓解的受试者比例高于安慰剂组。

表5: GALAXI 2和GALAXI 3中达到长期疗效终点的受试者比例

| GALAXI 2 | | | | | |
|--|---------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 (N=76) | 古塞奇尤单抗静脉诱导 给药→100 mg q8w皮 下注射 ^a (N=143) | 古塞奇尤单抗静脉诱导 给药→200 mg q4w皮下 注射 ^b (N=146) | 治疗差异 vs 安慰剂 (95% CI) ^c | |
| | | | | 古塞奇尤单抗 100 mg | 古塞奇尤单抗 200 mg |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的无皮质类固醇临床缓解^e | | | | | |
| 总人群 | 7 (9%) | 67 (47%) | 74 (51%) | 39% (28%, 49%) ^f | 41% (31%, 52%) ^f |
| 未接受过生物 制剂治疗 ^g | 2/34 (6%) | 34/58 (59%) | 33/63 (52%) | | |
| 既往生物制剂 治疗失败 ^h | 4/39 (10%) | 28/77 (36%) | 36/73 (49%) | | |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的内镜缓解ⁱ | | | | | |
| 总人群 | 2 (3%) | 38 (27%) | 48 (33%) | 24% (16%, 32%) ^f | 30% (21%, 39%) ^f |
| 未接受过生物 制剂治疗 ^g | 1/34 (3%) | 19/58 (33%) | 27/63 (43%) | | |
| 既往生物制剂 治疗失败 ^h | 1/39 (3%) | 19/77 (25%) | 15/73 (21%) | | |

表5: GALAXI 2和GALAXI 3中达到长期疗效终点的受试者比例

| GALAXI 3 | | | | | |
|--|---------------|--|--|--------------------------------------|--------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 (N=72) | 古塞奇尤单抗静脉诱导 给药→100 mg q8w皮 下注射 ^a (N=143) | 古塞奇尤单抗静脉诱导 给药→200 mg q4w皮下 注射 ^b (N=150) | 治疗差异 vs 安慰剂 (95% CI) ^c | |
| | | | | 古塞奇尤单抗100 mg | 古塞奇尤单抗200 mg |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的无皮质类固醇临床缓解^e | | | | | |
| 总人群 | 9 (13%) | 65 (45%) | 67 (45%) | 33% (22%, 44%) ^f | 31% (20%, 43%) ^f |
| 未接受过生物制剂治疗 ^g | 4/27 (15%) | 23/58 (40%) | 30/65 (46%) | | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^h | 5/39 (13%) | 40/76 (53%) | 33/74 (45%) | | |
| 第12周时的临床应答^d且第48周时的内镜缓解ⁱ | | | | | |
| 总人群 | 4 (6%) | 34 (24%) | 34 (23%) | 18% (10%, 27%) ^f | 17% (8%, 25%) ^f |
| 未接受过生物制剂治疗 ^g | 2/27 (7%) | 15/58 (26%) | 19/65 (29%) | | |
| 既往生物制剂治疗失败 ^h | 2/39 (5%) | 19/76 (25%) | 14/74 (19%) | | |

^a 第0、4和8周时古塞奇尤单抗200 mg静脉输注给药，之后古塞奇尤单抗100 mg每8周一次皮下注射给药，长达48周。

^b 第0、4和8周时古塞奇尤单抗200 mg静脉输注给药，之后古塞奇尤单抗200 mg每4周一次皮下注射给药，长达48周。

^c 使用Mantel-Haenszel分层权重和Sato方差估计值得出基于共同风险差异的校正治疗差异和CI。使用的分层变量为基线CDAI评分（≤300分或>300分）、基线SES-CD评分（≤12分或>12分）、BIO-失败状态（是或否）和基线皮质类固醇使用情况（是或否）。CI=置信区间。

^d 临床应答定义为CDAI评分较基线降低≥100分或CDAI评分<150分。

^e 90天无皮质类固醇临床缓解定义为CDAI评分<150分且在相关访视前至少90天未接受皮质类固醇治疗。

^f p<0.001。

^g 另有9例安慰剂组受试者、21例古塞奇尤单抗200 mg SC q4w治疗组受试者和17例古塞奇尤单抗100 mg SC q8w治疗组受试者既往接受过生物制剂治疗但未失败。

^h 包括对克罗恩病生物制剂治疗（TNF抑制剂或维得利珠单抗）应答不足、失应答或不耐受。

ⁱ 内镜缓解（全球定义）定义为SES-CD≤4分，且较基线降低≥2分，且所有单个分项评分均≤1分。

基于合并的 GALAXI 2 和 GALAXI 3 研究数据（包括未接受过生物制剂治疗和既往生物制剂治疗失败亚组人群），两个古塞奇尤单抗维持治疗组与乌司奴单抗相比第 48 周时的长期疗效终点结果见表 6。

表6：合并的GALAXI 2和GALAXI 3中与乌司奴单抗相比达到长期疗效终点的受试者比例

| 合并的GALAXI 2和GALAXI 3 | | | | | |
|--|---|--|--|--|-------------------------------|
| 终点 | 乌司奴单抗 ~6 mg/kg 静脉诱导给药 →90 mg q8w 皮下注射 ^a (N=291) | 古塞奇尤单抗静脉诱导给药→ 100 mg q8w 皮下注射 ^b (N=286) | 古塞奇尤单抗静脉诱导给药→ 200 mg q4w 皮下注射 ^c (N=296) | 治疗差异 vs 乌司奴单抗 (95% CI) ^d | |
| | | | | 古塞奇尤单抗 100 mg | 古塞奇尤单抗 200 mg |
| 第48周时的内镜应答^e | | | | | |
| 总人群 | 108 (37%) | 137 (48%) | 156 (53%) | 11% (3%, 18%) ^f | 16% (8%, 23%) ^g |
| 未接受过生物制剂治疗 ^h | 52/121 (43%) | 68/116 (59%) | 76/128 (59%) | | |
| 既往生物制剂治疗失败 ⁱ | 49/156 (31%) | 66/153 (43%) | 69/147 (47%) | | |
| 第48周时的内镜缓解^j | | | | | |
| 总人群 | 72 (25%) | 95 (33%) | 110 (37%) | 8% (1%, 16%) ^f | 12% (5%, 20%) ^f |
| 未接受过生物制剂治疗 ^h | 36/121 (30%) | 51/116 (44%) | 59/128 (46%) | | |
| 既往生物制剂治疗失败 ⁱ | 32/156 (21%) | 43/153 (28%) | 42/147 (29%) | | |
| 第48周时的深度缓解^k | | | | | |
| 总人群 | 65 (22%) | 85 (30%) | 100 (34%) | 7% (0%, 15%) ^f | 11% (4%, 19%) ^f |
| 未接受过生物制剂治疗 ^h | 35/121 (29%) | 45/116 (39%) | 56/128 (44%) | | |
| 既往生物制剂治疗失败 ⁱ | 27/156 (17%) | 39/153 (25%) | 36/147 (24%) | | |
| 第48周时的临床缓解^l且第48周时的内镜应答^e | | | | | |
| 总人群 | 98 (34%) | 119 (42%) | 140 (47%) | 8% (0%, 16%) ^f | 14% (6%, 21%) ^g |

表6: 合并的GALAXI 2和GALAXI 3中与乌司奴单抗相比达到长期疗效终点的受试者比例

| 合并的GALAXI 2和GALAXI 3 | | | | | |
|-------------------------|---|--|--|--|---------------|
| 终点 | 乌司奴单抗 ~6 mg/kg 静脉诱导给药 →90 mg q8w 皮下注射 ^a (N=291) | 古塞奇尤单抗静脉诱导给药→ 100 mg q8w 皮下注射 ^b (N=286) | 古塞奇尤单抗静脉诱导给药→ 200 mg q4w 皮下注射 ^c (N=296) | 治疗差异 vs 乌司奴单抗 (95% CI) ^d | |
| | | | | 古塞奇尤单抗 100 mg | 古塞奇尤单抗 200 mg |
| 未接受过生物制剂治疗 ^h | 52/121 (43%) | 59/116 (51%) | 70/128 (55%) | | |
| 既往生物制剂治疗失败 ⁱ | 40/156 (26%) | 57/153 (37%) | 60/147 (41%) | | |

a 第0周时乌司奴单抗约 6 mg/kg 静脉诱导给药，之后乌司奴单抗 90 mg 每8周一次皮下注射给药，长达48周。

b 第0、4和8周时古塞奇尤单抗200 mg静脉输注给药，之后古塞奇尤单抗100 mg每8周一次皮下注射给药，长达48周。

c 第0、4和8周时古塞奇尤单抗200 mg静脉输注给药，之后古塞奇尤单抗200 mg每4周一次皮下注射给药，长达48周。

d 使用Mantel-Haenszel分层权重和Sato方差估计值得出基于共同风险差异的校正治疗差异和CI。使用的分层变量为基线CDAI评分（≤300分或>300分）、基线SES-CD评分（≤12分或>12分）、BIO-失败状态（是或否）和基线皮质类固醇使用情况（是或否）。CI=置信区间。

e 内镜应答定义为SES-CD评分较基线改善≥50%或SES-CD评分≤2分。

f p<0.05。

g p<0.001。

h 另有14例乌司奴单抗组受试者、21例古塞奇尤单抗200 mg SC q4w治疗组受试者和17例古塞奇尤单抗100 mg SC q8w治疗组受试者既往接受过生物制剂治疗但未失败。

i 包括对克罗恩病生物制剂治疗（TNF抑制剂或维得利珠单抗）应答不足、失应答或不耐受。

j 内镜缓解（全球定义）定义为SES-CD≤4分，且较基线降低≥2分，且所有单个分项评分均≤1分。

k 深度缓解定义为同时达到临床缓解和内镜缓解。

l 临床缓解定义为CDAI评分<150分。

在 GALAXI 2 和 GALAXI 3 中，古塞奇尤单抗的疗效和安全性在不同年龄、性别、人种、体重中均得到证实。古塞奇尤单抗对未接受过生物制剂治疗以及既往生物制剂治疗失败的受试者均有效。

排便次数和腹痛

在接受古塞奇尤单抗 200 mg 静脉治疗的受试者中，早在第 4 周就观察到排便次数和腹痛单项评分降低的受试者比例高于安慰剂组，并且在两个古塞奇尤单抗维持治疗组中均观察到改善持续至第 48 周。

其他健康相关结局

使用患者报告结果测量信息系统 (PROMIS) -疲劳量表-7a (PROMIS-疲劳 SF-7a) 评估 GALAXI 2 和 GALAXI 3 中的疲劳。在 GALAXI 2 和 GALAXI 3 试验中，与安慰剂组相比，古塞奇尤单抗 200 mg 静脉治疗组的受试者在第 12 周疲劳应答(根据 PROMIS 疲劳量表 SF-7a 评估)有显著提升且有临床意义的改善 (≥ 7 分) (GALAXI 2: 45% vs 29%, $p < 0.05$; GALAXI 3: 43% vs 18%, $p < 0.001$)，并且疲劳应答改善持续至第 48 周。

溃疡性结肠炎

在两项 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究 (QUASAR 诱导治疗研究和 QUASAR 维持治疗研究) 中评价了古塞奇尤单抗治疗对皮质类固醇、传统免疫调节剂、生物制剂治疗 (TNF 抑制剂、维得利珠单抗) 和/或 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂应答不足、失应答或不耐受的中重度活动性溃疡性结肠炎成人受试者的疗效和安全性。

使用改良 Mayo 评分 (mMS) 评估疾病活动度，改良 Mayo 评分包含 3 个单项 Mayo 评分 (0-9 分)，为以下单项评分的总和 (每个单项评分 0-3 分)：排便次数 (SFS)、便血 (RBS) 和通过中心阅片的内镜结果 (ES)。中重度活动性溃疡性结肠炎定义为 mMS 评分 5-9 分，RBS ≥ 1 分且 ES 为 2 分 (定义为明显红斑、血管纹理消失、易脆性和/或糜烂) 或 ES 为 3 分 (定义为自发性出血和溃疡)。

QUASAR 诱导治疗研究: QUASAR IS

在诱导治疗研究 QUASAR IS 中，受试者以 3:2 的比例进行随机分配，在第 0、第 4 和第 8 周接受古塞奇尤单抗 200 mg 或安慰剂静脉输注。共对 701 例受试者进行了评价。基线 mMS 中位数为 7 分，35.5% 的受试者基线 mMS 为 5-6 分，64.5% 的受试者基线 mMS 为 7-9 分，67.9% 的受试者基线 ES 为 3 分。中位年龄为 39 岁 (范围: 18-79 岁)；43.1% 为女性；72.5% 为白种人，21.4% 为亚洲人，1% 为黑人，0.1% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，0.1% 为多种族。

入组受试者允许使用稳定剂量的口服氨基水杨酸、甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤 (6-MP)、硫唑嘌呤 (AZA) 和/或口服皮质类固醇。基线时，72.5% 的受试者正在接受氨基水杨酸，20.8% 的受试者正在接受免疫调节剂 (MTX、6-MP 或 AZA)，43.1% 的受试者正在接受皮质类固醇。不允许合并使用生物制剂或 JAK 抑制剂。

共有49.1%的受试者既往至少一种生物制剂治疗和/或JAK抑制剂治疗失败。在这些受试者中，既往TNF抑制剂、维得利珠单抗或JAK抑制剂治疗失败的受试者比例分别为88%、54%和18%，既往2种或以上此类治疗失败的受试者比例为47%。共有48.4%的受试者未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗，2.6%的受试者既往接受过生物制剂或JAK抑制剂治疗但未失败。

主要终点是根据mMS定义的第12周临床缓解。第12周的次要终点包括症状缓解、内镜愈合（内镜改善）、临床应答、组织学-内镜黏膜愈合（组织学-内镜黏膜改善）、疲劳应答和炎症性肠病问卷（IBDQ）缓解（见表7）。

第12周时，古塞奇尤单抗治疗组达到临床缓解的受试者比例显著高于安慰剂组。

表7： QUASAR IS中第12周时达到疗效终点的受试者比例

| 终点 | 安慰剂 (N=280) | 古塞奇尤单抗 200 mg静脉输注 ^a (N=421) | 治疗差异 (95% CI) |
|---|----------------|--|-----------------------------|
| 临床缓解^b | | | |
| 总人群 | 22 (8%) | 95 (23%) | 15% (10%, 20%) ^c |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^d | 16/137 (12%) | 64/202 (32%) | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^e | 5/136 (4%) | 26/208 (13%) | |
| 症状缓解^f | | | |
| 总人群 | 58 (21%) | 210 (50%) | 29% (23%, 36%) ^c |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^d | 36/137 (26%) | 122/202 (60%) | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^e | 19/136 (14%) | 80/208 (38%) | |
| 内镜愈合（内镜改善）^g | | | |
| 总人群 | 31 (11%) | 113 (27%) | 16% (10%, 21%) ^c |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^d | 23/137 (17%) | 77/202 (38%) | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^e | 7/136 (5%) | 31/208 (15%) | |
| 临床应答^h | | | |
| 总人群 | 78 (28%) | 259 (62%) | 34% (27%, 41%) ^c |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^d | 48/137 (35%) | 144/202 (71%) | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^e | 27/136 (20%) | 107/208 (51%) | |
| 组织学-内镜黏膜愈合（组织学-内镜黏膜改善）ⁱ | | | |
| 总人群 | 21 (8%) | 99 (24%) | 16% (11%, 21%) ^c |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^d | 15/137 (11%) | 66/202 (33%) | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^e | 6/136 (4%) | 28/208 (13%) | |
| 疲劳应答^j | | | |
| 总人群 | 60 (21%) | 173 (41%) | 20% (13%, 26%) ^c |

表7: QUASAR IS中第12周时达到疗效终点的受试者比例

| 终点 | 安慰剂 (N=280) | 古塞奇尤单抗 200 mg静脉输注 ^a (N=421) | 治疗差异 (95% CI) |
|----------------------------------|----------------|--|-----------------------------|
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^d | 40/137 (29%) | 84/202 (42%) | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^e | 18/136 (13%) | 80/208 (38%) | |
| IBDQ缓解^k | | | |
| 总人群 | 83 (30%) | 216 (51%) | 22% (15%, 29%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^d | 47/137 (34%) | 126/202 (62%) | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^e | 33/136 (24%) | 82/208 (39%) | |

^a 第0、4和8周时，古塞奇尤单抗200 mg静脉给药。

^b 排便次数单项评分为0或1分且较基线未增加，便血单项评分为0分，内镜单项评分为0或1分且内镜检查无易脆性。

^c $p < 0.001$ ，基于Cochran-Mantel-Haenszel方法校正的治疗差异（95% CI）（用于校正的分层因素：生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败状态和基线时合并使用皮质类固醇的情况）

^d 另有7例安慰剂组受试者和11例古塞奇尤单抗组受试者既往接受过生物制剂或JAK抑制剂治疗，但治疗未失败。

^e 包括生物制剂治疗（TNF抑制剂、维得利珠单抗）和/或JAK抑制剂治疗溃疡性结肠炎的应答不足、失应答或不耐受。

^f 排便次数单项评分为0或1分且较基线未增加，便血单项评分为0分。

^g 内镜单项评分为0或1分且内镜检查无易脆性。

^h 改良Mayo评分较诱导治疗基线降低 $\geq 30\%$ 且 ≥ 2 分，便血单项评分较基线降低 ≥ 1 分或便血单项评分为0或1分。

ⁱ 同时达到组织学愈合（组织学改善）（根据Geboes分级系统隐窝中性粒细胞浸润 $< 5\%$ ，无隐窝破坏，无糜烂、溃疡和肉芽组织）和内镜愈合（内镜改善）。

^j 采用PROMIS-疲劳简表7a评估疲劳。疲劳应答定义为PROMIS-疲劳-SF7a较诱导治疗基线改善 ≥ 7 分，评估为具有临床意义。

^k 炎症性肠病问卷总分 ≥ 170 分

便血单项评分和排便次数单项评分

在接受古塞奇尤单抗治疗的受试者中，早在第4周就观察到便血和排便次数单项评分降低，并持续降低至第12周。

维持治疗研究: QUASAR MS

维持治疗研究（QUASAR MS）针对在QUASAR 诱导治疗研究或QUASAR诱导剂量范围探索研究（一项IIb期研究）中经过古塞奇尤单抗静脉给药后第12周达到临床应答的568例受试者进行了评估。这些受试者被随机分配接受古塞奇尤单抗100 mg每8周一次、古塞奇尤单抗200 mg每4周一次或安慰剂的皮下给药维持治疗方案，持续44周。

主要终点是根据mMS定义的第44周临床缓解。第44周次要终点包括症状缓解、内镜愈合（内镜改善）、无皮质类固醇临床缓解、组织学-内镜黏膜愈合（组织学-内镜黏膜改善）、疲劳应答和IBDQ缓解（见表8）。

第44周时，两个古塞奇尤单抗维持治疗组中达到临床缓解的受试者比例均显著高于安慰剂组。

| 表8: QUASAR MS中第44周时达到疗效终点的受试者比例 | | | | | |
|--|--------------|--|--|--------------------------------|--------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 N=190 | 古塞奇尤单抗 100 mg q8w 皮下注射 ^a N=188 | 古塞奇尤单抗 200 mg q4w 皮下注射 ^b N=190 | 治疗差异 vs.安慰剂 (95% CI) | |
| | | | | 古塞奇尤单抗 100 mg | 古塞奇尤单抗 200 mg |
| 临床缓解^c | | | | | |
| 总人群 ^d | 36 (19%) | 85 (45%) | 95 (50%) | 25% (16%, 34%) ^e | 30% (21%, 38%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 28/108 (26%) | 53/105 (50%) | 56/96 (58%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 6/75 (8%) | 31/77 (40%) | 35/88 (40%) | | |
| 症状缓解^h | | | | | |
| 总人群 ^d | 71 (37%) | 132 (70%) | 131 (69%) | 32% (23%, 41%) ^e | 31% (21%, 40%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 50/108 (46%) | 78/105 (74%) | 73/96 (76%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 18/75 (24%) | 50/77 (65%) | 53/88 (60%) | | |
| 无皮质类固醇临床缓解ⁱ | | | | | |
| 总人群 ^d | 35 (18%) | 85 (45%) | 93 (49%) | 26% (17%, 34%) ^e | 29% (20%, 38%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 28/108 (26%) | 53/105 (50%) | 54/96 (56%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 5/75 (7%) | 31/77 (40%) | 35/88 (40%) | | |
| 内镜愈合（内镜改善）^j | | | | | |
| 总人群 ^d | 36 (19%) | 93 (49%) | 98 (52%) | 30% (21%, 38%) ^e | 31% (22%, 40%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 28/108 (26%) | 56/105 (53%) | 57/96 (59%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 6/75 (8%) | 35/77 (45%) | 37/88 (42%) | | |
| 组织学内镜黏膜愈合（组织学-内镜黏膜改善）^k | | | | | |
| 总人群 ^d | 32 (17%) | 82 (44%) | 91 (48%) | 26% (17%, 34%) ^e | 30% (21%, 38%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 25/108 (23%) | 52/105 (50%) | 54/96 (56%) | | |

| 表8: QUASAR MS中第44周时达到疗效终点的受试者比例 | | | | | |
|---|--------------|--|--|--------------------------------|--------------------------------|
| 终点 | 安慰剂 N=190 | 古塞奇尤单抗 100 mg q8w 皮下注射 ^a N=188 | 古塞奇尤单抗 200 mg q4w 皮下注射 ^b N=190 | 治疗差异 vs.安慰剂 (95% CI) | |
| | | | | 古塞奇尤单抗 100 mg | 古塞奇尤单抗 200 mg |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 6/75 (8%) | 29/77 (38%) | 34/88 (39%) | | |
| 维持治疗基线时达到临床应答的受试者在第M-44周时仍维持临床应答^l | | | | | |
| 总人群 ^d | 82 (43%) | 146 (78%) | 142 (75%) | 34% (25%, 43%) ^e | 31% (21%, 40%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 58/108 (54%) | 87/105 (83%) | 78/96 (81%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 21/75 (28%) | 54/77 (70%) | 59/88 (67%) | | |
| 诱导治疗后12周达到临床缓解的受试者在第44周维持临床缓解 | | | | | |
| 总人群 ^d | 20/59 (34%) | 40/66 (61%) | 50/69 (72%) | 26% (9%, 43%) ^m | 38% (23%, 54%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 14/41 (34%) | 28/43 (65%) | 38/48 (79%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 4/15 (27%) | 12/20 (60%) | 10/18 (56%) | | |
| 内镜正常化ⁿ | | | | | |
| 总人群 ^d | 29 (15%) | 65 (35%) | 64 (34%) | 18% (10%, 27%) ^e | 17% (9%, 25%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 22/108 (20%) | 40/105 (38%) | 40/96 (42%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 6/75 (8%) | 24/77 (31%) | 21/88 (24%) | | |
| 疲劳应答^o | | | | | |
| 总人群 ^d | 56 (29%) | 95 (51%) | 82 (43%) | 20% (11%, 29%) ^e | 13% (3%, 22%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 39/108 (36%) | 54/105 (51%) | 51/96 (53%) | | |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 14/75 (19%) | 36/77 (47%) | 28/88 (32%) | | |
| IBDQ缓解^p | | | | | |
| 总人群 ^d | 71 (37%) | 121 (64%) | 122 (64%) | 26% (17%, 36%) ^e | 26% (16%, 35%) ^e |
| 未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗 ^f | 53/108 (49%) | 71/105 (68%) | 71/96 (74%) | | |

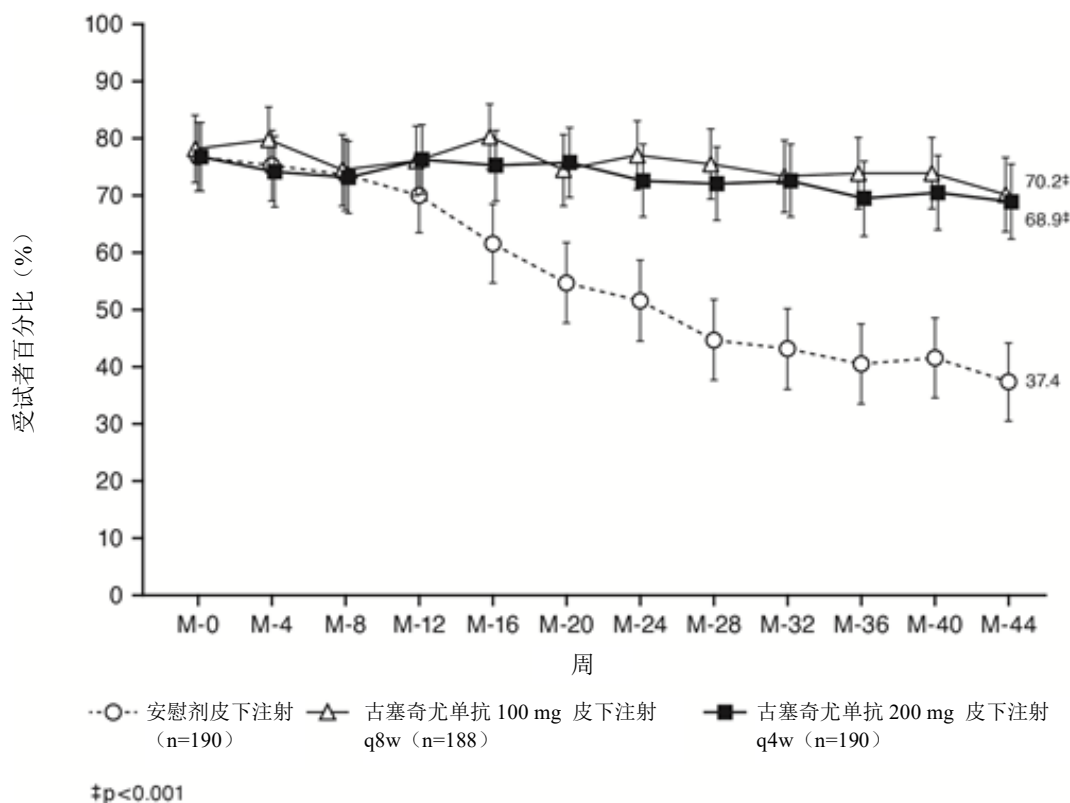
| 终点 | 安慰剂 N=190 | 古塞奇尤单抗 100 mg q8w 皮下注射 ^a N=188 | 古塞奇尤单抗 200 mg q4w 皮下注射 ^b N=190 | 治疗差异 vs.安慰剂 (95% CI) | |
|----------------------------------|--------------|--|--|----------------------------|------------------|
| | | | | 古塞奇尤单抗 100 mg | 古塞奇尤单抗 200 mg |
| 既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败 ^g | 14/75 (19%) | 45/77 (58%) | 47/88 (53%) | | |

- ^a 在诱导治疗结束后，每8周一次皮下注射古塞奇尤单抗100 mg。
- ^b 在诱导治疗结束后，每4周一次皮下注射古塞奇尤单抗200 mg。
- ^c 排便次数单项评分为0或1分且较基线未增加，便血单项评分为0分，内镜单项评分为0或1分且内镜检查无易脆性。
- ^d 在QUASAR诱导治疗研究或QUASAR诱导剂量范围探索研究中，古塞奇尤单抗静脉给药后12周达到临床应答的受试者。
- ^e $p < 0.001$ ，基于Cochran-Mantel-Haenszel方法根据随机化分层因素校正的治疗差异（95% CI）
- ^f 另有7例安慰剂组受试者、6例古塞奇尤单抗100 mg组受试者和6例古塞奇尤单抗200 mg组受试者之前接受过生物制剂或JAK抑制剂治疗，但治疗未失败。
- ^g 包括对用于溃疡性结肠炎的生物制剂（TNF抑制剂、维得利珠单抗）和/或JAK抑制剂治疗应答不足、失应答或不耐受。
- ^h 排便次数单项评分为0或1分且较基线未增加，便血单项评分为0分。
- ⁱ 在第44周前至少8周不需要皮质类固醇治疗，并且也符合第44周时的临床缓解标准。
- ^j 内镜单项评分为0或1分且内镜检查无易脆性。
- ^k 同时达到组织学愈合（组织学改善）（根据Geboes分级系统隐窝中性粒细胞浸润 $< 5\%$ ，无隐窝破坏，无糜烂、溃疡和肉芽组织）和内镜愈合（内镜改善）。
- ^l 改良Mayo评分较诱导治疗基线降低 $\geq 30\%$ 且 ≥ 2 分，便血单项评分较基线降低 ≥ 1 分或便血单项评分为0或1分。
- ^m $p < 0.01$ ，基于Cochran-Mantel-Haenszel方法根据随机化分层因素校正的治疗差异（95%CI）。
- ⁿ 内镜单项评分为0分。
- ^o 采用PROMIS-疲劳简表7a评估疲劳。疲劳应答定义为PROMIS-疲劳-SF7a较诱导治疗基线改善 ≥ 7 分，评估为具有临床意义。
- ^p 炎症性肠病问卷总分 ≥ 170 分。

缓解随时间的变化

在QUASAR维持治疗研究中，两个古塞奇尤单抗维持治疗组的症状缓解（定义为排便次数单项评分为0或1分，且较诱导治疗基线未增加，以及便血单项评分为0分）可持续至第44周，而安慰剂组则观察到下降（图1）：

图1: QUASAR MS中截至第44周达到症状缓解的受试者比例



在QUASAR 诱导治疗研究和QUASAR维持治疗研究中，古塞奇尤单抗的疗效和安全性在不同年龄、性别、人种、体重和既往接受过生物制剂或JAK抑制剂治疗中均得到证实。古塞奇尤单抗对未接受过生物制剂和JAK抑制剂治疗的以及既往生物制剂和/或JAK抑制剂治疗失败的受试者均有效。

在QUASAR维持治疗研究中，在完成诱导治疗后，与100 mg皮下注射q8w相比，炎症负荷较高的受试者在接受本品200 mg 皮下注射q4w治疗中有额外获益。在完成诱导治疗后CRP水平>3 mg/L的受试者中，本品200 mg q4w组和100 mg q8w组分别有56例和63例，在第44周终点上观察到以下差异：临床缓解（200 mg q4w组48% vs.100 mg q8w组 30%）、维持临床缓解（200 mg q4w组88% vs. 100 mg q8w组50%）、无皮质类固醇临床缓解（200 mg q4w组46% vs.100 mg q8w组30%）、内镜愈合（内镜改善）（200 mg q4w组52% vs.100 mg q8w组35%）和组织学-内镜黏膜愈合（组织学-内镜黏膜改善）（200 mg q4w组46% vs.100 mg q8w组29%）。

古塞奇尤单抗第24周时应答者

古塞奇尤单抗诱导治疗第12周未达到临床应答的受试者，在诱导治疗的第12、16和20周接受古塞奇尤单抗200 mg 皮下注射治疗。古塞奇尤单抗治疗组诱导治疗第12周时未达到临床应答的受试者中有55%（66/120）在诱导治疗的第24周达到临床应答。第24周时对古塞奇尤单抗有应答的受试者进入QUASAR维持治疗研究，接受古塞奇尤单

抗200 mg 皮下注射每4周一次治疗。在QUASAR维持治疗研究的第44周，这些受试者中83/123（68%）维持临床应答，37/123（30%）达到临床缓解。

古塞奇尤单抗失应答后的疗效恢复

在QUASAR维持治疗研究中，19例（10%）接受古塞奇尤单抗100 mg 皮下注射每8周一次治疗的受试者在第8周至第32周期间首次出现失应答时，在盲态下接受古塞奇尤单抗200 mg 皮下注射每4周一次治疗，12周后，11例受试者（58%）达到症状应答，5例受试者（26%）达到症状缓解。

【药理毒理】

药理作用

古塞奇尤单抗是一种人源单克隆 IgG1 λ 抗体，可选择性结合白介素 23（IL-23）的 p19 亚单位并抑制其与 IL-23 受体的相互作用。IL-23 是一种天然存在的细胞因子，参与正常的炎症和免疫反应。古塞奇尤单抗抑制促炎细胞因子和趋化因子的释放。

体外研究中，古塞奇尤单抗可通过 CD64 与炎性单核细胞结合，并捕获其释放的 IL-23。

毒理研究

生殖毒性

雄性豚鼠每周 2 次皮下给予古塞奇尤单抗 25 mg/kg（相当于人静脉给药 200 mg 后暴露量[AUC]的 6 倍和皮下给药 200 mg 后暴露量[AUC]的 10 倍），未见对生育力参数的影响。雌性豚鼠每周 2 次皮下给予古塞奇尤单抗 100 mg/kg（相当于人静脉给药 200 mg 后暴露量[AUC]的 12 倍和皮下给药 200 mg 后暴露量[AUC]的 21 倍），未见对生育力参数的影响。

在胚胎-胎崽发育毒性及围产期发育毒性联合研究中，妊娠食蟹猴从器官发生期至分娩期间每周皮下给予古塞奇尤单抗，对照组 1 只，10 mg/kg 和 50 mg/kg 组（分别相当于人静脉给药 200 mg 后暴露量[AUC]的 4、18 倍，皮下给药 200 mg 后暴露量[AUC]的 7、32 倍）各有 3 只动物的新生崽死亡。这些结果的临床意义尚不明确。猴幼崽从出生到 6 月龄期间，未见与古塞奇尤单抗相关的功能发育或免疫发育的影响。

产后第 28 天的母体食蟹猴乳汁中未检测到古塞奇尤单抗。

【贮藏】

请勿振摇。请将本品放在儿童不能接触的地方。2~8℃冷藏。请勿冷冻。置于外包装盒中避光保存。

【包装】

成品存放于配有弹性密封件和带易掀盖铝盖的 25R I 型玻璃西林瓶中。

包装规格：1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

药品注册标准：JS20250005

【批准文号】

国药准字 SJ20250006

【上市许可持有人】

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, 比利时

【生产企业】

企业名称：Cilag AG

生产地址：Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, 瑞士

【境内责任人】

名称：西安杨森制药有限公司

注册地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号，陕西省西安市高新区高新五路 4 号汇诚国际 17F

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码: (029) 8257 6616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>