

核准日期: 2025年11月12日

修改日期: 2025年12月30日

古塞奇尤单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

本品仅用于皮下给药。

如需静脉给药时, 请使用静脉制剂。

【药品名称】

通用名称: 古塞奇尤单抗注射液

商品名称: 特诺雅/Tremfya

英文名称: Guselkumab Injection

汉语拼音: Gusaiqiyu Dankang Zhusheye

【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G1λ(IgG1λ)单克隆抗体(mAb)。

辅料: 组氨酸、盐酸组氨酸、聚山梨酯80、蔗糖、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/2 mL/支 (预充自动笔式注射器)

【用法用量】

本品仅用于皮下给药。如需静脉给药时，请使用静脉制剂。

本品应在医生的指导及监督下使用，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：

本品用于诱导治疗的推荐剂量为以下二者之一：

- 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（参见 200 mg 静脉制剂说明书）。
- 第 0、4 和 8 周时皮下给药 400 mg（需连续注射两支 200mg 皮下制剂）。

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（参见 100mg 皮下制剂说明书）。

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】）。

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：

本品用于诱导治疗的推荐剂量为以下二者之一：

- 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（参见 200 mg 静脉制剂说明书）。
- 第 0、4 和 8 周时皮下给药 400mg（需连续注射两支 200mg 皮下制剂）。

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（参见 100mg 皮下制剂说明书）。

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

本品仅可用于皮下给药。请勿在触痛、青肿、发红、有鳞屑、增厚或变硬的皮肤区域注射。避开有瘢痕或膨胀纹的区域。

在经过适当的皮下注射技术培训后，若医生认为适合，患者可自行注射本品。然而，医生仍要确保对患者进行适当的医学随访。应按照纸盒中提供的“使用指南”指导患者进行本品全剂量注射。

如果错过一次用药，应尽快给药。此后，恢复在规定时间内的定期给药。

【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 6257 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（频繁； ≥1/100 至 <1/10）

偶见（不频繁； ≥1/1000 至 <1/100）

罕见（≥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	常见：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、流行性感冒

^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，5%（30/634）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, 9% (24/273) 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 期研究 (QUASAR) 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。

在 III 期研究 (ASTRO) 截至第 24 周的分析中, 古塞奇尤单抗治疗组有 9% (24/279) 的受试者产生抗药抗体。在产生抗药抗体的受试者中, 12% (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% (3/279) 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: 萎麻疹^b, 皮疹^c

全身性疾病及给药部位各种反应: 注射部位反应^d

^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 萎麻疹: 注射部位萎麻疹、机械性萎麻疹、萎麻疹、丘疹性萎麻疹、压力性萎麻疹。

^c 皮疹: 皮疹、红斑性发疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹

^d 注射部位反应: 注射部位红斑、注射部位疼痛、注射部位反应

【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。

废弃物处置和其他操作注意事项

将预充自动笔式注射器从冰箱中取出后，将预充自动笔式注射器放在包装盒内，并在注射古塞奇尤单抗前等待 30 分钟，以达到室温。不得振摇预充自动笔式注射器。

在使用前，建议目视检查预充自动笔式注射器。古塞奇尤单抗溶液为透明的无色至浅黄色液体，可能含有少量白色或透明颗粒。如古塞奇尤单抗溶液混浊或变色，或颗粒较大，请勿使用。

每个古塞奇尤单抗包装均提供一份“使用指南”，其中详细描述了预充自动笔式注射器的制备和给药。

未用完的药品或废料应按当地要求进行处理。

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，在给药剂量达人静脉给药 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 6257 例受试者中, 共有 367 例受试者年龄在 65 岁及以上, 38 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 $8.09 \pm 3.68 \text{ mcg/mL}$ 。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 $1.15 \pm 0.73 \text{ mcg/mL}$ 和 $1.23 \pm 0.84 \text{ mcg/mL}$ 。

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 。

按照古塞奇尤单抗推荐的皮下诱导给药方案（第 0、4 和 8 周时 400 mg 给药）后，克罗恩病受试者的平均血清峰浓度估计为 27.7 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估计为 28.8 mcg/mL 。按照推荐的皮下诱导给药方案和静脉诱导给药方案给药后，总全身暴露量（AUC）相似。

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]）不影响吉塞奇尤单抗的清除率。

遗传药理学

尚未开展相关研究。无可用数据。

【临床试验】

克罗恩病

在三项 III 期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 (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。其中两项研究 (GALAXI 2 和 GALAXI 3) 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)，另一项研究 (GRAVITI) 为 48 周、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究 (皮下诱导治疗和皮下维持治疗)。这三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。

研究 GALAXI 2 和 GALAXI 3

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 (CDAI) 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%)		
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%)	

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%)		
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200mgSCq4w治疗组受试者和17例古塞奇尤单抗100mgSCq8w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受试者比例

终点	合并的GALAXI 2和GALAXI 3				
	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	
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 ^a 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
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 200mg 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) - 疲劳简表-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。

研究 GRAVITI

在 GRAVITI 研究中，中重度活动性克罗恩病定义为克罗恩病活动指数（CDAI）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 GRAVITI 研究中，将受试者以 1:1:1 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 400 mg 皮下诱导给药，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 400 mg 皮下诱导给药，之后古塞奇尤单抗 100 mg 每 8 周一次皮下维持给药；或安慰剂。安慰剂组所有符合补救标准的受试者均接受古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱导给药，随后古塞奇尤单抗 100 mg 每 8 周一次皮下维持给药。

共计评价了 347 例受试者。受试者的中位年龄为 36 岁（范围：18-83 岁）；41.5% 为女性；66% 为白人，21.9% 为亚洲人，2.6% 为黑人或非裔美国人。

在 GRAVITI 中，46.4% 的受试者有既往至少一种生物制剂治疗失败史，46.4% 的受试者未接受过生物制剂治疗，7.2% 的受试者既往接受过生物制剂治疗但未失败。基线时，29.7% 的受试者正在接受口服皮质类固醇，28.5% 的受试者正在接受传统免疫调节剂。

在 GRAVITI 中，共同主要终点为与安慰剂比较的第 12 周时临床缓解和第 12 周时内镜应答（表 7）。第 12 周、第 24 周或第 48 周的其他多重性控制终点见表 7 和表 8。

表 7: GRAVITI 中达到第 12 周疗效终点的受试者比例

终点	安慰剂 (N=117)	古塞奇尤单抗 400 mg 皮下注射 ^a (N=230)	治疗差异 vs 安慰剂 (95% CI) ^b
第 12 周时的临床缓解^c			
总人群	25 (21%)	129 (56%)	35% (25%, 45%) ^d
未接受过生物制剂治疗 ^e	14/56 (25%)	52/105 (50%)	
既往生物制剂治疗失败 ^f	9/53 (17%)	65/108 (60%)	
第 12 周的内镜应答^g			
总人群	25 (21%)	95 (41%)	20% (10%, 30%) ^d
未接受过生物制剂治疗 ^e	15/56 (27%)	51/105 (49%)	
既往生物制剂治疗失败 ^f	9/53 (17%)	36/108 (33%)	
第 12 周时的临床应答^h			
总人群	39 (33%)	169 (73%)	40% (30%, 51%) ^d
未接受过生物制剂治疗 ^e	21/56 (38%)	71/105 (68%)	
既往生物制剂治疗失败 ^f	15/53 (28%)	84/108 (78%)	

^a 第 0、4 和 8 周时古塞奇尤单抗 400 mg 皮下注射给药。

^b 基于共同风险差异, 使用 Mantel-Haenszel 分层权重和 Sato 方差估计值得出校正治疗差异和 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) 和 BIO-失败状态 (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 8 例安慰剂组受试者和 17 例古塞奇尤单抗 400 mg 皮下治疗组受试者既往接受过生物制剂治疗但未失败。

^f 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: SES-CD 评分较基线改善 ≥50%。

^h 临床应答: CDAI 评分较基线降低 ≥100 分或 CDAI 评分 <150 分。

在接受古塞奇尤单抗诱导治疗的受试者中, 在第 4 周就观察到达到基于 CDAI 的临床应答和临床缓解的受试者比例高于安慰剂组。

表 8: GRAVITI 中达到第 24 周或第 48 周疗效终点的受试者比例

终点	安慰剂 (N=117)	古塞奇尤单抗 400 mg 皮下 诱导给药→ 100 mg 皮下注射 q8w ^a (N=115)	古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱 导给药→ 200 mg 皮下注射 q4w ^b (N=115)	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 24 周时的临床缓解^d					
总人群	25 (21%)	70 (61%)	67 (58%)	39% (28%, 51%) ^e	37% (26%, 48%) ^e
未接受过生物 制剂治疗 ^f	14/56 (25%)	32/53 (60%)	33/52 (63%)		
既往生物制剂 治疗失败 ^g	10/53 (19%)	35/55 (64%)	28/53 (53%)		
第 48 周时的临床缓解^d					
总人群	20 (17%)	69 (60%)	76 (66%)	43% (32%, 54%) ^e	49% (38%, 60%) ^e
未接受过生物 制剂治疗 ^f	13/56 (23%)	33/53 (62%)	35/52 (67%)		
既往生物制剂 治疗失败 ^g	5/53 (9%)	32/55 (58%)	33/53 (62%)		
第 48 周时的内镜应答^h					
总人群	8 (7%)	51 (44%)	59 (51%)	37% (27%, 48%) ^e	45% (34%, 55%) ^e
未接受过生物 制剂治疗 ^f	7/56 (13%)	28/53 (53%)	26/52 (50%)		
既往生物制剂 治疗失败 ^g	0/53 (0%)	20/55 (36%)	29/53 (55%)		

^a 第 0、4 和 8 周时古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱导给药, 之后古塞奇尤单抗 100 mg 每 8 周一次皮下给药。

^b 第 0、4 和 8 周时古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱导给药, 之后古塞奇尤单抗 200 mg 每 4 周一次皮下给药。

^c 基于共同风险差异, 使用 Mantel-Haenszel 分层权重和 Sato 方差估计值得出校正治疗差异和 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) 和 BIO-失败状态 (是或否)。CI=置信区间。

^d 临床缓解定义为 CDAI 评分<150 分。

^e p<0.001。

^f 另有 8 例安慰剂组受试者、7 例古塞奇尤单抗 100 mg SC q8w 治疗组受试者和 10 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。

^g 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。

^h 内镜应答: SES-CD 评分较基线改善≥50%。

排便次数和腹痛

在接受古塞奇尤单抗 400 mg 皮下治疗的受试者中, 第 4 周就可以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, 并且诱导治疗期的改善持续至第 48 周。

其他健康相关结局

第 12 周，古塞奇尤单抗治疗改善了患者报告结局（腹痛和排便次数）和健康相关生活质量（通过炎症性肠病问卷[IBDQ]和患者报告结局测量信息系统[PROMIS]-29 进行评估），并且此类疗效可维持至第 48 周。

溃疡性结肠炎

在三项 III 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（QUASAR 静脉诱导治疗研究、QUASAR 维持治疗研究和 ASTRO 皮下诱导治疗研究）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 9）。

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 9：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
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%) ^c
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 10)。

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 10: 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%)		

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¹					
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%)		
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。

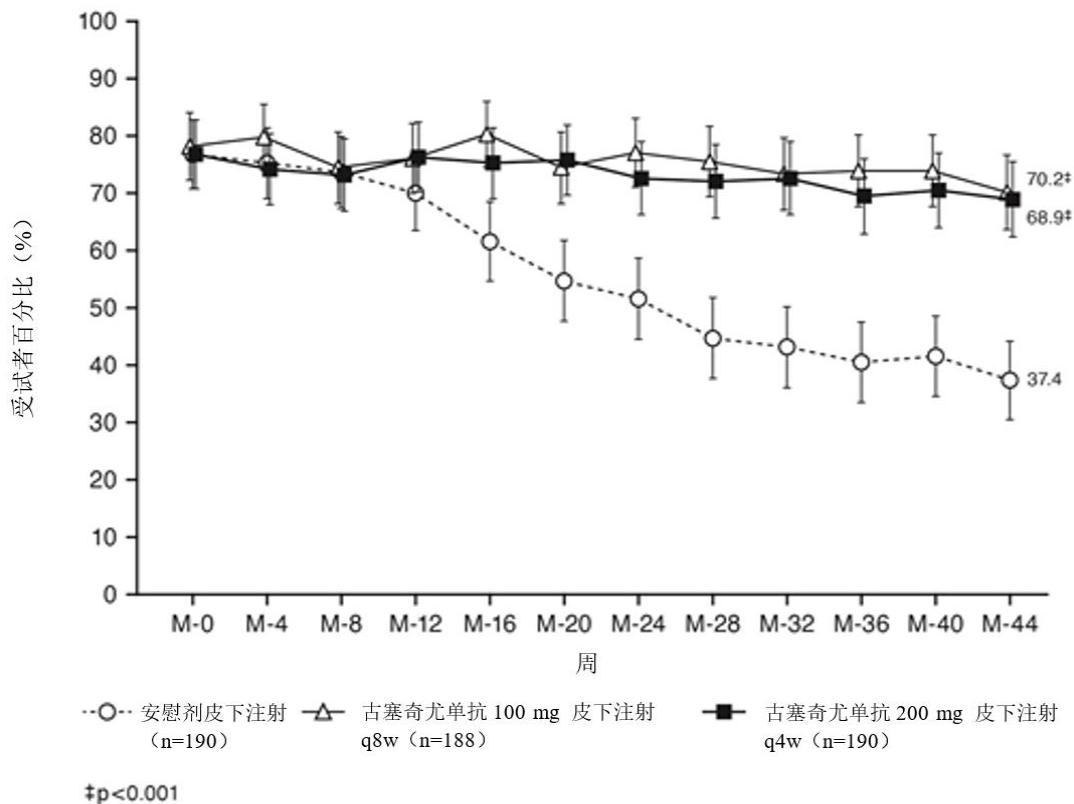
^b 在诱导治疗结束后，每 4 周一次皮下注射古塞奇尤单抗 200 mg。

-
- 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，吉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。吉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。

ASTRO 研究

在 ASTRO 研究中，将受试者以 1:1:1 的比例随机分配至以下治疗组：第 0、4 和 8 周时古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱导给药，随后每 4 周一次古塞奇尤单抗 200 mg 皮下维持给药；或第 0、4 和 8 周时古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱导给药，随后每 8 周一次古塞奇尤单抗 100 mg 皮下维持给药；或安慰剂。

研究共评价了 418 例受试者。受试者的中位年龄为 40 岁（范围为 18-80 岁）；38.8% 为女性；64.6% 为白人，28.9% 为亚洲人，3.1% 为黑人或非裔美国人。

允许入组受试者使用稳定剂量的口服氨基水杨酸、免疫调节剂（硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤）和/或口服皮质类固醇（最高 20 mg/天泼尼松或等效药物剂量）。基线时，77.3% 的受试者正在接受氨基水杨酸，20.1% 的受试者正在接受免疫调节剂，32.8% 的受试者正在接受皮质类固醇。不允许合并使用生物制剂治疗、JAK 抑制剂或 1-磷酸鞘氨醇受体调节剂 (S1PRM)。共有 40.2% 的受试者既往有至少一种生物制剂、JAK 抑制剂和/或 S1PRM 治疗失败史，58.1% 的受试者未接受过生物制剂、JAK 抑制剂和 S1PRM 治疗，1.7% 的受试者既往接受过生物制剂、JAK 抑制剂或 S1PRM 治疗但未失败。

在 ASTRO 中，主要终点为第 12 周时根据 mMS 定义的临床缓解。第 12 周的次要终点包括症状缓解、内镜改善、临床应答和组织学-内镜黏膜改善（见表 11）。第 24 周的次要终点包括临床缓解和内镜改善（见表 12）。

表 11: ASTRO 研究中达到第 12 周疗效终点的受试者比例

终点	安慰剂 (N=139)	古塞奇尤单抗 400 mg 皮下给药 ^a (N=279)	与安慰剂相比的治疗 差异 (95% CI) ^b
临床缓解^c			
总人群	9 (6%)	77 (28%)	21% (15%, 28%) ^d
未接受过生物制剂、 JAK抑制剂和S1PRM治 疗 ^e	7/79 (9%)	59/164 (36%)	
既往生物制剂、JAK抑 制剂和/或S1PRM治疗失 败 ^f	2/56 (4%)	18/112 (16%)	
症状缓解^g			
总人群	29 (21%)	143 (51%)	30% (22%, 39%) ^d
未接受过生物制剂、 JAK抑制剂和S1PRM治 疗 ^e	20/79 (25%)	97/164 (59%)	
既往生物制剂、JAK抑 制剂和/或S1PRM治疗失 败 ^f	8/56 (14%)	46/112 (41%)	
内镜改善^h			
总人群	18 (13%)	104 (37%)	24% (17%, 32%) ^d
未接受过生物制剂、 JAK抑制剂和S1PRM治 疗 ^e	14/79 (18%)	75/164 (46%)	
既往生物制剂、JAK抑 制剂和/或S1PRM治疗失 败 ^f	4/56 (7%)	27/112 (24%)	
临床应答ⁱ			
总人群	48 (35%)	183 (66%)	31% (22%, 40%) ^d
未接受过生物制剂、 JAK抑制剂和S1PRM治 疗 ^e	33/79 (42%)	117/164 (71%)	
既往生物制剂、JAK抑 制剂和/或S1PRM治疗失 败 ^f	14/56 (25%)	64/112 (57%)	
组织学-内镜黏膜改善^j			
总人群	15 (11%)	85 (30%)	20% (12%, 27%) ^d
未接受过生物制剂、 JAK抑制剂和S1PRM治 疗 ^e	11/79 (14%)	63/164 (38%)	
既往生物制剂、JAK抑 制剂和/或S1PRM治疗失 败 ^f	4/56 (7%)	21/112 (19%)	

^a 第0、4、8周时古塞奇尤单抗400 mg皮下诱导给药。

-
- ^b 使用Mantel-Haenszel分层权重和Sato方差估计方法得出基于共同风险差异的校正治疗差异和CI。使用的分层变量为既往生物制剂、JAK抑制剂和/或S1PRM治疗失败状态（是或否）和基线Mayo内镜单项评分（中度[2]或重度[3]）。
 - ^c 排便次数单项评分为0分或1分且较基线未增加，便血项评分为0分，内镜单项评分为0或1分且内镜未观察到易脆性。
 - ^d $p < 0.001$ 。
 - ^e 安慰剂组另外4例受试者和古塞奇尤单抗治疗组3例受试者既往接受过生物制剂、JAK抑制剂或S1PRM治疗，但未失败。
 - ^f 包括对用于治疗溃疡性结肠炎的生物制剂（TNF抑制剂、维得利珠单抗）、JAK抑制剂和/或S1PRM应答不足、失应答或不耐受。
 - ^g 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。
 - ^h 内镜单项评分为0或1分，且内镜未观察到易脆性。
 - ⁱ 改良Mayo评分较基线降低 $\geq 30\%$ 且 ≥ 2 分，且便血单项评分较基线降低 ≥ 1 分或者便血单项评分为0或1分。
 - ^j 内镜单项评分为0或1分，且内镜未观察到易脆性，Geboes评分 ≤ 3.1 （表示 $< 5\%$ 的隐窝出现中性粒细胞浸润，无隐窝破坏，无糜烂、溃疡形成或肉芽组织）。

表 12: ASTRO 研究中达到第 24 周疗效终点的受试者比例

终点	安慰剂 (N=139)	古塞奇尤单抗 400 mg SC诱 导给药→ 100 mg q8w 皮下给药 ^a (N=139)	古塞奇尤单抗 400 mg SC诱 导给药→ 200 mg q4w 皮下给药 ^b (N=140)	与安慰剂相比的治疗差异 (95% CI) ^c	
				古塞奇尤单 抗100 mg	古塞奇尤单 抗200 mg
临床缓解^d					
总人群	13 (9%)	49 (35%)	51 (36%)	26% (17%, 35%)	27% (18%, 36%) ^e
未接受过生物制剂、JAK抑制剂和S1PRM治疗 ^f	10/79 (13%)	40/81 (49%)	36/83 (43%)		
既往生物制剂、JAK抑制剂和/或S1PRM治疗失败 ^g	3/56 (5%)	9/57 (16%)	15/55 (27%)		
内镜改善^h					
总人群	17 (12%)	56 (40%)	63 (45%)	28% (18%, 38%)	33% (23%, 42%) ^e
未接受过生物制剂、JAK抑制剂和S1PRM治疗 ^f	14/79 (18%)	44/81 (54%)	43/83 (52%)		
既往生物制剂、JAK抑制剂和/或S1PRM治疗失败 ^g	3/56 (5%)	11/57 (19%)	20/55 (36%)		

^a 第0、4和8周时古塞奇尤单抗400 mg SC诱导给药, 之后每8周一次古塞奇尤单抗100 mg SC维持给药。

^b 第0、4和8周时古塞奇尤单抗400 mg SC诱导给药, 之后每4周一次古塞奇尤单抗200 mg SC维持给药。

^c 使用Mantel-Haenszel分层权重和Sato方差估计方法得出基于共同风险差异的校正治疗差异和CI。使用的分层变量为既往生物制剂、JAK抑制剂和/或S1PRM治疗失败状态(是或否)和基线Mayo内镜单项评分(中度[2]或重度[3])。

^d 排便次数单项评分为0分或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分且内镜未观察到易脆性。

^e p<0.001。

^f 安慰剂组另外4例受试者、古塞奇尤单抗100 mg组1例受试者和古塞奇尤单抗200 mg组2例受试者既往接受过生物制剂、JAK抑制剂或S1PRM治疗, 但未失败。

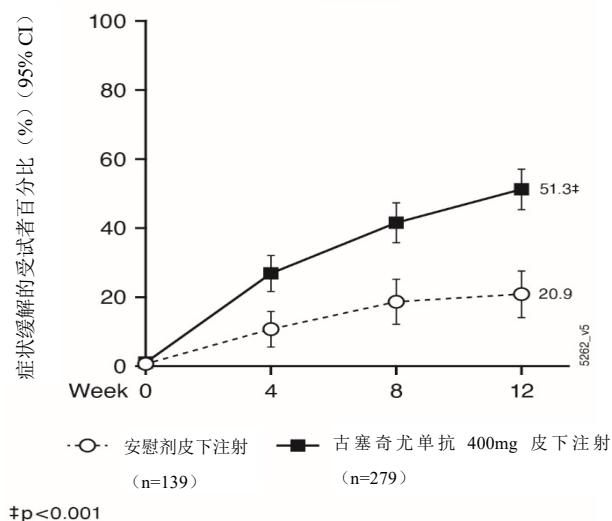
^g 包括对用于治疗溃疡性结肠炎的生物制剂(TNF抑制剂、维得利珠单抗)、JAK抑制剂和/或S1PRM应答不足、失应答或不耐受。

^h 内镜单项评分为0或1分, 且内镜未观察到易脆性。

症状缓解随时间的变化

在 ASTRO 研究中, 第 12 周时古塞奇尤单抗治疗组达到的症状缓解(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)的受试者比例高于安慰剂组(见图 2):

图 2: ASTRO 研究中截至 12 周达到症状缓解的受试者比例



便血和排便次数单项评分

与安慰剂相比，早在第 2 周就观察到古塞奇尤单抗治疗组受试者便血和排便次数评分降低。

组织学和内镜评估

组织学缓解定义为 Geboes 组织学评分 \leq 2B.0 (根据 Geboes 分级系统，黏膜[固有层和上皮]中无中性粒细胞，无隐窝破坏且无糜烂、溃疡或肉芽组织)。在 ASTRO 研究的第 12 周，接受古塞奇尤单抗 400 mg 皮下注射诱导治疗达到组织学缓解的受试者比例为 44%，安慰剂组为 20%。

内镜正常化(内镜缓解)定义为 ES 为 0。在 ASTRO 研究第 12 周时，接受古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱导治疗的受试者中有 17% 达到内镜正常化，而接受安慰剂治疗的受试者中有 4% 达到内镜正常化。在 ASTRO 研究第 24 周时，在接受古塞奇尤单抗 400 mg 皮下诱导治疗并在第 16 周及之后每 8 周一次接受古塞奇尤单抗 100 mg 皮下给药或在第 12 周及之后每 4 周一次接受古塞奇尤单抗 200 mg 皮下给药的受试者中，分别有 21% 和 26% 达到内镜正常化，而接受安慰剂治疗的受试者中有 4% 达到内镜正常化。

【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 400 mg 后暴露量[AUC]的 5 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 400 mg 后暴露量[AUC]的 10 倍），未见到对生育力参数的影响。

在胚胎-胎仔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 50mg/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 400mg 后暴露量[AUC]的 4、16 倍）各有 3 只动物的新生仔死亡。这些结果的临床意义尚不明确。猴幼仔从出生到 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】

2~8°C避光贮存。置于外包装盒中保存。请勿冷冻。请勿振摇。

【包装】

古塞奇尤单抗（200 mg）注射液，预充自动笔式注射器。

2 mL 溶液装在带固定针头和针头保护罩的预装玻璃注射器中，组装成设备递送系统。

1 支/盒（预充自动笔式注射器）。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

药品注册标准：JS20250044

【批准文号】

国药准字 SJ20250025

【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

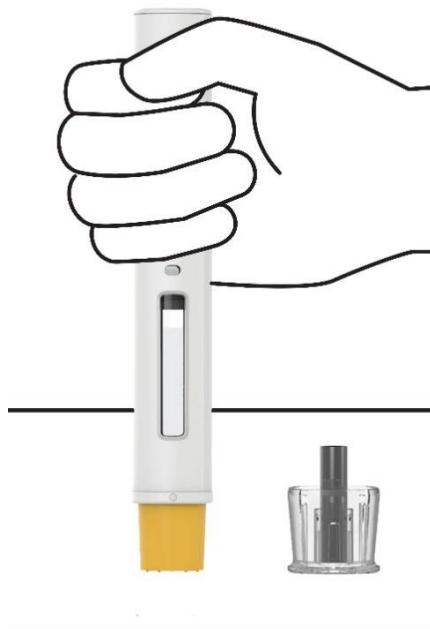
邮政编码: 710304

电话号码: 400 888 9988

传真号码: (029) 8257 6616

网址: <http://www.xian-janssen.com.cn>

使用指南
古塞奇尤单抗
200 mg预充自动笔式注射器



单次使用

重要信息

本品是一种单次使用预充自动笔式注射器，含 200 mg 剂量。

您的医务人员将告诉您需要使用1支还是2支预充自动笔式注射器。

如果您的医务人员决定可由您或您的护理者在家注射本品，您应该接受培训，在使用预充自动笔式注射器前了解如何正确准备和注射本品。

在使用预充自动笔式注射器前以及每次获得一支新的预充自动笔式注射器时，请阅读本使用指南。因为可能会有新信息。此使用指南不能替代您与您的医务人员关于您的医疗情况或治疗的谈话。

每支预充自动笔式注射器仅供单次使用。无论是否有药物残留，均应将使用过的预充自动笔式注射器丢弃（参见步骤 4）。请勿重复使用预充自动笔式注射器。



储存信息

储存在2°C-8°C（36°F-46°F）冰箱中。

请勿冷冻预充自动笔式注射器。

请勿摇晃预充自动笔式注射器。

请将预充自动笔式注射器储存在原始包装中，以便避光或防止物理损坏。

请将预充自动笔式注射器和所有药物放置在儿童无法接触的地方。



帮助

如有任何问题，请致电您的医务人员。如需其他帮助或分享反馈意见，请联系您的当地代表。

预充自动笔式注射器部件

您需要:

- 根据您的医务人员开处的剂量，使用1支或2支预充自动笔式注射器

纸盒中未提供:

- 酒精棉签
- 棉球或纱布
- 创可贴
- 锐利物品收集盒（参见步骤4）

使用前



使用后



在您准备好注射之前，请勿取下针帽
(见步骤3)

1. 注射前准备

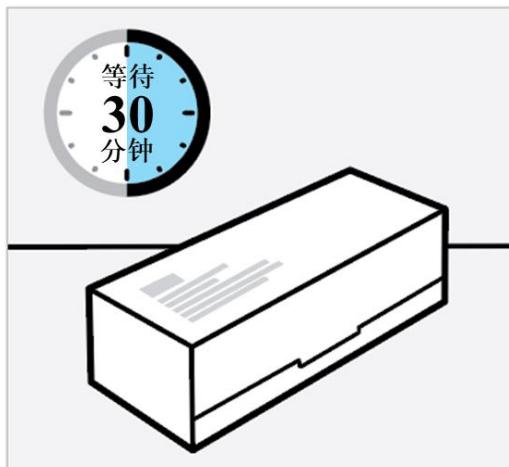


检查您的处方剂量，以确定您需要使用1支还是2支预充自动笔式注射器，并检查纸盒

从冰箱中取出预充自动笔式注射器。

检查纸盒上的有效期

如果超过有效期或纸盒上的穿孔破损，请勿使用预充自动笔式注射器。如需新的预充自动笔式注射器，请联系医务人员或药剂师。

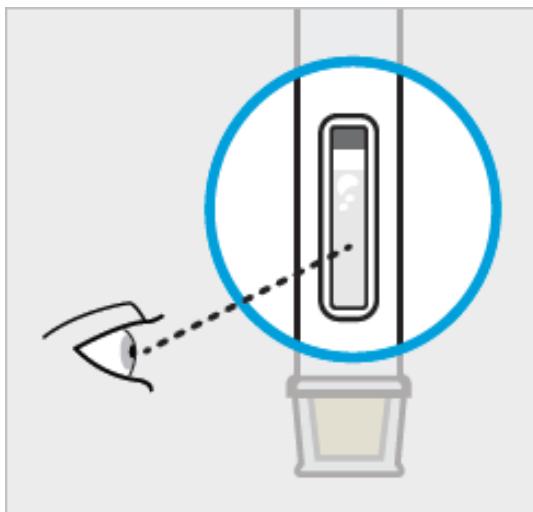


将本品恢复至室温

将纸盒放在平坦的表面上，在室温下放置约 **30 分钟**。

请勿以任何其他方式加热预充自动笔式注射器。

2.准备注射



通过观察窗检查液体是否为澄清至淡黄色

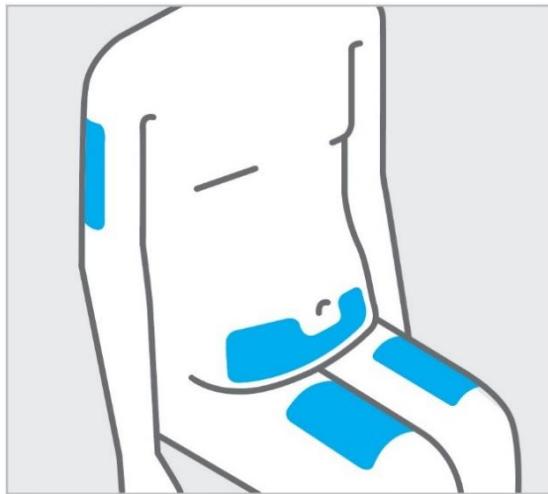
从纸盒中取出预充自动笔式注射器。

通过观察窗检查液体。应为澄清至淡黄色，可能含有极小的白色或澄清颗粒。也可能看到气泡。这是正常现象。

如果液体出现以下情况，请勿注射：

- 浑浊，或
- 变色，或
- 有较大颗粒

如需新的预充自动笔式注射器，请联系医务人员或药剂师。



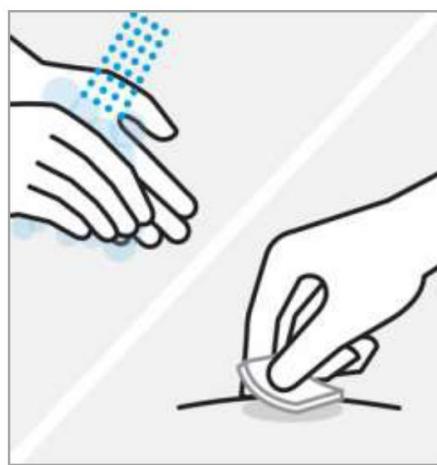
选择注射部位

选择以下部位进行注射：

- 大腿前部
- 胃下部区域（下腹部），请勿在肚脐周围 2 英寸（5 厘米）区域内注射
- 上臂后侧（仅适用于护理者为您注射的情况）

如果您需要注射 2 次以完成给药，请选择不同的区域或在两次注射部位之间至少间隔 2 英寸（5 厘米）。

请勿在触痛、青肿、发红、有鳞屑、增厚或变硬的皮肤区域注射。避开有瘢痕或膨胀纹的区域。



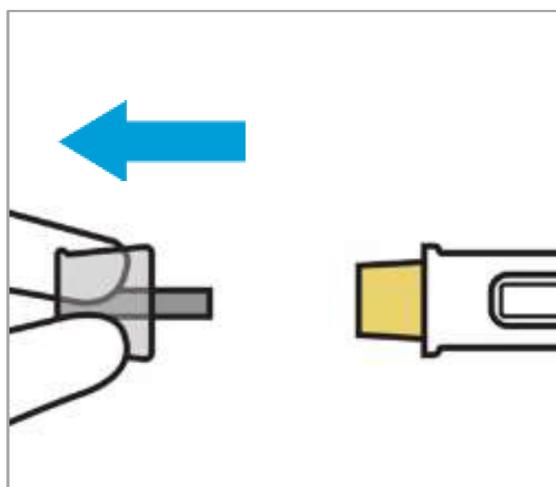
洗手并清洁注射部位

仔细用肥皂和温水清洗双手。

用酒精棉签擦拭注射部位，晾干。

清洁后，请勿触碰注射部位或对其吹风或扇风。

3. 使用预充自动笔式注射器注射古塞奇尤单抗



准备注射时取下针帽

请勿触摸黄色针头保护装置！

这可能会开始注射，您将不会接受该剂量的药物。

将针帽直接拔出。如有几滴液体漏出，属于正常现象。

请在取下针帽后 5 分钟内注射药物。

请勿将针帽重新装回去，因为这可能会损坏针头。

如果在取下针帽后预充自动笔式注射器掉落，请勿使用。

如需新的预充自动笔式注射器，请联系医务人员或药剂师。



将预充自动笔式注射器垂直置于注射部位，然后推动并握住预充自动笔式注射器

注射过程中，请勿抬起预充自动笔式注射器！

否则，黄色针头保护装置将锁定，不能递送全剂量的药物。

将预充自动笔式注射器垂直放置在注射部位上，黄色针头保护装置紧贴皮肤，观察窗朝向您。

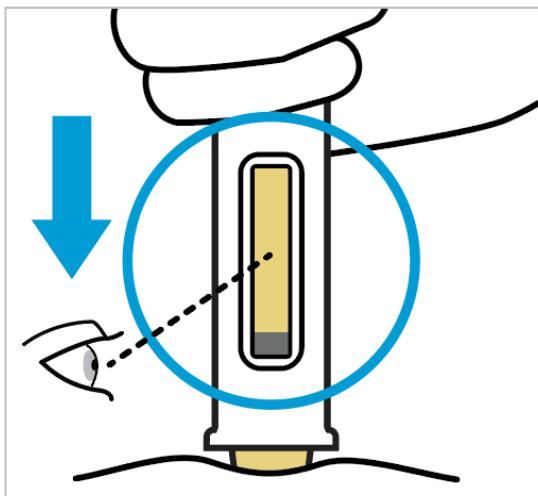
按下预充自动笔式注射器并保持向下按压在皮肤上。

您将听到第一声咔哒声。



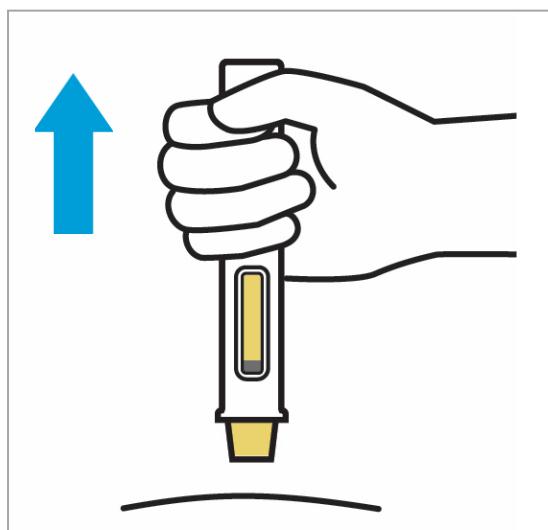
保持预充自动笔式注射器紧贴皮肤约 10 秒，您将听到第二声咔哒声

这代表您即将完成注射。



紧贴皮肤，确认注射完成。

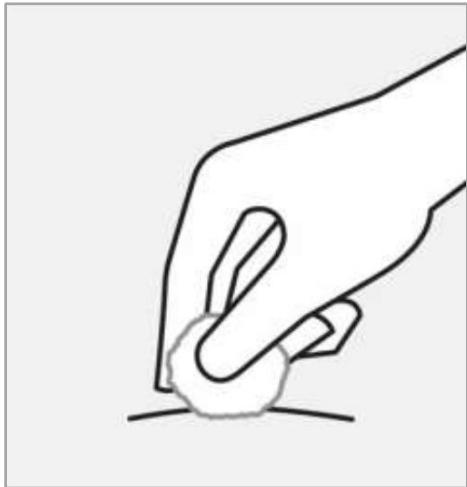
当推杆停止移动并充满观察窗时，注射完成。



垂直向上拿起

如果您的处方剂量需要进行两次注射，则使用第二支预充自动笔式注射器重复步骤 2-4。

4.注射后



检查注射部位

注射部位可能有少量出血或液体渗出。用棉球或纱布轻轻按住注射部位皮肤，直至停止出血。

请勿揉擦注射部位。如果需要，在注射部位贴上创口贴。



丢弃预充自动笔式注射器和针帽

使用后，立即将用过的预充自动笔式注射器和针帽置于锐利物品收集盒中。

当锐利物品收集盒装满时，确保您按照医生或护士的指示进行处置。

请勿将预充自动笔式注射器置于（丢弃于）生活垃圾中。

请勿回收您使用过的锐利物品收集盒。