核准日期：
修改日期：

注射用英夫利西单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语：严重感染和恶性肿瘤

严重感染

使用本品进行治疗的患者发生严重感染的风险增高，可导致住院或死亡。发生感染的多数患者正在合并使用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤或糖皮质激素。

如果患者发生严重感染或脓毒症，应停用本品。

报告的感染包括：

- 活动性结核病，包括潜伏性结核病的复发。结核病患者经常伴随出现弥散性或肺外疾病。需在本品治疗前及治疗期间检测患者是否存在潜伏性结核病。如检查结果为阳性，则应在本品用药前对潜伏性结核病进行治疗。
- 侵袭性真菌感染，包括：组织胞浆菌病、球孢子菌病、念珠菌病、曲霉病、芽生菌病和肺囊虫病。组织胞浆菌病或其它侵袭性真菌感染患者多表现为弥散性，而非局灶性的疾病。在某些存在活动性感染的患者中，组织胞浆菌病的抗原和抗体检测结果可能是阴性的。若重度系统性疾病患者存在发生侵袭性真菌感染的危险，应考虑进行经验性的抗真菌治疗。
- 细菌、病毒及其它条件致病菌导致的感染，包括军团杆菌和李斯特菌。

对慢性或复发性感染患者治疗前，应慎重考虑本品治疗的风险和获益。

在本品治疗期间及治疗后，应密切监测患者是否出现感染的症状和体征，包括开始治疗前潜伏性结核病感染检测结果为阴性的患者。

恶性肿瘤

有报告显示，儿童和青少年患者使用包括本品在内的肿瘤坏死因子（TNF）抑制剂治疗时，有淋巴瘤和其它恶性肿瘤的发生，其中有些是致命的。

本品上市后，已经有报告在接受包括本品在内的 TNF 抑制剂治疗的患者中出现了肝脾 T-细胞淋巴瘤（HSTCL）病例，这是一种罕见的 T-细胞淋巴瘤。这些病例的病程呈侵袭性，可以导致死亡，绝大多数发生在克罗恩病或溃疡性结肠炎患者中，且大多

数为青少年或青年男性。几乎上述所有患者均在接受 TNF 抑制剂时或之前短时间内接受过硫唑嘌呤或 6-巯基嘌呤的治疗。

【药品名称】

通用名称：注射用英夫利西单抗

商品名称：类克®

英文名称：Infliximab for Injection

汉语拼音：Zhusheyong Yingfulixi Dankang

【成份】

主要成份：英夫利西单抗

辅料：蔗糖、吐温 80、磷酸二氢钠（或磷酸二氢钠一水合物）、磷酸氢二钠（或磷酸氢二钠一水合物）

【性状】

本品为白色固体，溶解后为无色至淡黄色液体，泛乳白色光，无异物。

【适应症】

类风湿关节炎

本品是疾病控制性抗风湿药物。对于中重度活动性类风湿关节炎患者，本品与甲氨蝶呤合用可用于：

- 减轻症状和体征；
- 改善身体机能，预防患者残疾。

成人及 6 岁以上儿童克罗恩病

本品可用于对于接受传统治疗效果不佳的中重度活动性克罗恩病的成人和 6 岁及以上的儿童患者，用于：

- 减轻症状和体征；
- 诱导并维持临床缓解；
- 诱导成人患者的粘膜愈合；
- 改善生活质量；
- 使成人患者减少皮质激素用量或停止使用皮质激素。

瘘管性克罗恩病

对于瘘管性克罗恩病患者，本品可用于：

- 减少肠-皮肤瘘管和直肠-阴道瘘管的数量，促进并维持瘘管愈合；
- 减轻症状和体征；

- 改善生活质量。

强直性脊柱炎

对于活动性强直性脊柱炎患者，本品可用于：

- 减轻症状和体征，包括增加活动幅度；
- 改善身体机能；
- 改善生活质量。

银屑病

本品用于需系统治疗且对环孢霉素、甲氨蝶呤或光化学疗法等其它系统治疗无效、禁忌或不耐受的慢性重度斑块型银屑病成年患者。本品仅用于能在医师的密切监测下进行治疗并由医生进行定期随访的患者。

成人溃疡性结肠炎

对于接受传统治疗效果不佳、不耐受或有医学禁忌的中重度活动性溃疡性结肠炎成年患者，本品可用于：减轻症状和体征、诱导并维持临床缓解和粘膜愈合、使患者减少或停止使用糖皮质激素。

【规格】

100mg/瓶

【用法用量】

用法：静脉输注。

用量：

类风湿关节炎

首次给予本品 3mg/kg，然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周各给予一次相同剂量。本品应与甲氨蝶呤合用。对于疗效不佳的患者，可考虑将剂量调整至 10mg/kg，和/或将用药间隔调整为 4 周。

成人中重度活动性克罗恩病、瘘管性克罗恩病

首次给予本品 5mg/kg，然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周各给予一次相同剂量。对于疗效不佳的患者，可考虑将剂量调整至 10mg/kg。

儿童中重度活动性克罗恩病（6 至 17 岁）

首次给予本品 5mg/kg，然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周各给予一次相同剂量。现有数据不支持在治疗最初 10 周内未产生应答的儿童和青少年中继续给予本品治疗。

某些患者可能需要一个更短的给药间隔以维持其临床获益，而对于另一些患者而

言延长给药间隔也可以产生足够的临床获益。增加剂量至超过 5 mg/kg，每 8 周给予一次的儿童克罗恩病患者发生不良反应的风险可能升高。对于剂量调整后没有获得更多治疗获益的患者，应仔细考虑是否采用调整后的剂量继续治疗。

本品的安全性和疗效尚未在 6 岁以下克罗恩病患儿中进行研究。目前现有的药代动力学数据在药代动力学特征中进行了介绍，但无法对 6 岁以下儿童给出用法用量建议。

强直性脊柱炎

首次给予本品 5mg/kg，然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 6 周各给予一次相同剂量。

斑块型银屑病

首次给予本品 5mg/kg，然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周各给予一次相同剂量。若患者在第 14 周后（即 4 次给药后）没有应答，不应继续给予本品治疗。

银屑病患者再次给药

银屑病患者相隔 20 周后再次单次给药的经验有限，与最初的诱导治疗相比，提示本品的有效性降低，且轻到中度输液反应增加。

疾病复发后，有限的反复诱导治疗经验表明，与 8 周维持治疗相比，输液反应增加（包括严重反应）。

如维持治疗中断，不推荐再次启动诱导治疗，应按照维持治疗再次给药。

成人溃疡性结肠炎

首次给予本品 5mg/kg，然后在首次给药后的第 2 周和第 6 周及以后每隔 8 周各给予一次相同剂量。

输液反应用药说明

本品静脉给药时间不得少于 2 小时。接受本品给药的所有患者应在输注后至少观察 1~2 小时，以观察急性输液相关反应。医院需配备肾上腺素、抗组胺药、糖皮质激素及人工气道等急救物品。

根据医生判断，患者可接受如抗组胺药、氢化可的松和/或对乙酰氨基酚预处理，同时降低输注速度，以减少输液相关反应的风险，特别是对于以前曾发生过输液相关反应的患者更应慎重。

输液期间，可以通过减慢输液速度或者暂停输液来改善轻中度输液反应，一旦反应得到缓解，可以按照较低的输液速度重新开始输液，和/或给予抗组胺药、对乙酰氨基酚和/或糖皮质激素等治疗性药物。对于经过上述干预后仍无法耐受药物输注的患者，

应立即停药。

输液期间或输液后，对于出现重度输液相关性超敏反应的患者，应停止本品治疗。根据所出现的输液反应的症状和体征对重度输液反应进行处理。应配备适当的人员和药物，以备发生过敏反应时给予及时的治疗。

使用指导

应进行无菌操作。

1. 计算剂量，确定本品的使用瓶数：本品每瓶含英夫利西单抗100mg，计算所需配制的本品溶液总量。
2. 使用配有21号（0.8mm）或更小针头的注射器，将每瓶药品用10ml无菌注射用水溶解：除去药瓶的翻盖，用医用酒精棉签擦拭药瓶顶部，将注射器针头插入药瓶胶盖，将无菌注射用水沿着药瓶的玻璃壁注入。如药瓶内的真空状态已被破坏，则该瓶药品不能使用。轻轻旋转药瓶，使药粉溶解。避免长时间或用力摇晃，严禁振荡。溶药过程中可能出现泡沫，放置5分钟后，溶液应为无色或淡黄色，泛乳白色光。由于英夫利西单抗是一种蛋白质，溶液中可能会有一些半透明微粒。如果溶液中出现不透明颗粒、变色或其它物质，则不能继续使用。
3. 用0.9%氯化钠注射液将本品的无菌注射用水溶液稀释至250ml：从250ml 0.9%氯化钠注射液瓶或袋中抽出与配制的本品溶液总量相同的液体量，之后，将配置好的本品溶液总量全部注入该输液瓶或袋中，轻轻混合。最终获得的输注溶液浓度范围应在0.4mg/ml至4mg/ml之间。请勿使用其他溶剂对本品溶液进行稀释。
4. 本品输注应在复溶并稀释后3小时内进行。输液时间不得少于2小时：输液装置上应配有一个内置的、无菌、无热原、低蛋白结合率的滤膜（孔径≤1.2μm）。本品不含抗菌防腐剂，未用完的输液不应再贮存使用。
5. 未进行本品与其它药物合用的物理生化兼容性研究，本品不应与其它药物同时进行输液。

经胃肠道外给药的产品在给药前应目检是否存在微粒物质或变色现象。如果发现存在不透明颗粒、变色或其它异物，则该药品不可使用。

【不良反应】

临床试验中报告的最常见的药物不良反应（ADR）是上呼吸道感染，英夫利西单抗组与对照组的发生率分别为25.3%和16.5%。与包括本品在内的TNF抑制剂使用有关的最严重的药物不良反应包括乙型肝炎病毒（HBV）再激活、充血性心力衰竭（CHF）、严重感染（包括脓毒症、机会性感染和结核病）、血清病（迟发性超敏反应）、血液系统反应、系统性红斑狼疮/狼疮样综合征、脱髓鞘性疾病、肝胆事件、淋巴瘤、

肝脾T细胞淋巴瘤（HSTCL）、白血病、Merkel细胞癌、黑色素瘤、儿童恶性肿瘤、结节病/肉瘤样反应、肠道或肛周脓肿（在克罗恩病中）和严重的输液反应。

表1列出了基于临床研究及上市后经验的药物不良反应（其中一些为致死性病例）。在器官系统分类内，根据发生频率将不良反应分类如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；偶见（≥1/1000，<1/100）；罕见（≥1/10000，<1/1000）；十分罕见（<1/10000）；未知（无法从现有数据估算）。在每个频率组中，不良反应按严重程度以降序排列。

表1：临床研究和上市后经验中发现的不良反应

感染及侵染类疾病	
十分常见：	病毒感染（如流感、疱疹病毒感染）
常见：	细菌感染（如脓毒症、蜂窝织炎、脓肿）
偶见：	结核、真菌感染（如念珠菌病）
罕见：	脑膜炎，机会性感染[如侵袭性真菌感染（肺囊虫病、组织胞浆菌病、曲霉病、球孢子菌病、隐球菌病、芽生菌病）、细菌感染（非典型分枝杆菌病、李斯特菌病、沙门氏菌病）及病毒感染（巨细胞病毒）]、寄生虫感染、乙型肝炎再激活
未知：	疫苗突破感染（子宫内暴露英夫利西单抗后）*。
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	
罕见：	淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金病、白血病、黑色素瘤、宫颈癌
未知：	肝脾T细胞淋巴瘤（主要发生于青少年和青壮年克罗恩病患者和溃疡性结肠炎患者）、Merkel细胞癌
血液及淋巴系统疾病	
常见：	中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、淋巴结病
偶见：	血小板减少症、淋巴细胞减少症、淋巴细胞增多症
罕见：	粒细胞缺乏症（包括婴儿于宫内暴露于英夫利西单抗）、血栓性血小板减少性紫癜、全血细胞减少症、溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜
免疫系统疾病	
常见：	过敏性呼吸道症状
偶见：	速发过敏反应、狼疮样综合征、血清病或血清病样反应
罕见：	速发过敏反应性休克、血管炎、肉瘤样反应
精神病类	
常见：	抑郁、失眠
偶见：	健忘、情绪激动、意识错乱、嗜睡、精神紧张
罕见：	情感淡漠
各类神经系统疾病	
十分常见：	头痛
常见：	眩晕、头晕、感觉减退、感觉异常
偶见：	癫痫发作、神经病
罕见：	横贯性脊髓炎、中枢神经系统脱髓鞘疾病（多发性硬化症类疾病和视神经炎）、外周脱髓鞘性疾病（如格林-巴利综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病及多灶性运动神经病）
眼器官疾病	
常见：	结膜炎
偶见：	角膜炎、眶周水肿、睑腺炎
罕见：	眼内炎
未知：	输液过程中或完成后两小时内发生一过性的视力丧失、缺血性视神经病变**

心脏器官疾病	
常见：	心动过速、心悸
偶见：	心力衰竭（新发或恶化）、心律失常、晕厥、心动过缓
罕见：	紫绀、心包积液
未知：	开始输液后 24 小时内发生心肌缺血/心肌梗死、开始输液后 24 小时内发生心率不齐
血管与淋巴管类疾病	
常见：	低血压、高血压、瘀斑、潮热、潮红
偶见：	末梢缺血、血栓性静脉炎、血肿
罕见：	循环衰竭、瘀点、血管痉挛
呼吸系统、胸及纵隔疾病	
十分常见：	上呼吸道感染、鼻窦炎
常见：	下呼吸道感染（如支气管炎、肺炎）、呼吸困难、鼻出血
偶见：	肺水肿、支气管痉挛、胸膜炎、胸腔积液
罕见：	间质性肺疾病（包括急进性疾病、肺纤维化和肺炎）
胃肠系统疾病	
十分常见：	腹痛、恶心
常见：	胃肠道出血、腹泻、消化不良、胃食管反流、便秘、呕吐
偶见：	肠穿孔、肠狭窄、憩室炎、胰腺炎、唇炎
未知	肠梗阻
肝胆系统疾病	
常见：	肝功能异常、转氨酶上升
偶见：	肝炎、肝细胞损害、胆囊炎
罕见：	自身免疫性肝炎、黄疸
未知：	肝功能衰竭
皮肤及皮下组织类疾病	
常见：	新发或恶化银屑病，包括脓疱型银屑病（主要是手掌及脚底）、荨麻疹、皮疹、皮肤瘙痒、多汗、皮肤干燥、真菌性皮炎、湿疹、脱发
偶见：	大疱疹、甲癣、皮脂溢、酒渣鼻、皮肤乳头状瘤、角化过度、异常的皮肤色素沉着
罕见：	中毒性表皮坏死松解症、史蒂文斯-约翰逊综合征、多形性红斑、疖病、线状 IgA 大疱性皮肤病、急性全身发疹性脓疱病
未知：	皮肌炎症状的恶化
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
常见：	关节痛、肌痛、背痛
肾脏及泌尿系统疾病	
常见：	尿路感染
偶见：	肾盂肾炎
生殖系统及乳腺疾病	
偶见：	阴道炎
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见：	输液相关反应、疼痛
常见：	胸痛、疲劳、发热、注射部位反应、寒战、水肿
偶见：	延迟愈合
罕见：	肉芽肿病变
各类检查	
偶见：	自身抗体阳性
罕见：	补体因子异常

*包括牛结核病（播散性 BCG 感染），见【注意事项】

**在一项中国临床试验中，在使用本品治疗溃疡性结肠炎的患者中报告了 1 例中度缺血性视神经病变，症状持续未缓解，与本品的相关性不明确。

输液反应

输液相关反应在临床试验中被界定为输液过程中或输液后 1 小时内发生的任何不良事件。在 III 期临床试验中，输液中和输液结束后的 1 小时内，英夫利西单抗组和安慰剂组患者的输液相关反应发生率分别为 18%与 5%。在诱导期发生输液反应的英夫利西单抗组患者中有 27%的患者在维持期也发生了输液反应。而在诱导期未发生输液反应的患者中 9%的患者在维持期发生了输液反应。

在所有的本品输注中，3%的患者会伴随出现发热或寒战等非特异性症状，1%的患者伴随出现心肺反应（主要表现为胸痛、低血压、高血压或呼吸困难），低于 1%的患者伴随出现瘙痒、荨麻疹，或同时出现瘙痒/荨麻疹症状及心肺反应。低于 1%的患者出现了严重输液反应，包括：过敏反应、惊厥、红斑和低血压。约 3%的患者因与输液相关的反应而中断治疗。所有发生上述反应的患者经过治疗和/或停止输液后均康复。总体上多次药物输注并不会使上述事件的发生率增加。在银屑病研究 I（EXPRESS）中，输液反应发生率在银屑病患者一年的治疗中保持稳定。在银屑病研究 II（EXPRESS II）中，发生率随时间有所变化，最终输液后的发生率略高于最初输液后。在 3 项银屑病研究中，导致输液反应的输注占总输注次数的百分比（即 1 小时内发生的不良事件）在 3mg/kg 组是 7%，5mg/kg 组是 4%，安慰剂组是 1%。

与阴性患者相比，英夫利西单抗抗体呈阳性的患者更可能（大约 2~3 倍）出现输液反应。合并使用免疫抑制剂显示会降低英夫利西单抗抗体的出现以及输液反应发生率。

在一项类风湿关节炎临床试验（ASPIRE）中，最初 3 次输液时间超过 2 小时，未发生严重输液反应的患者后续输液时间可缩短，但不短于 40 分钟。该试验中 66%（1040 名中有 686 名）的患者至少接受过一次不超过 90 分钟的短时间输注，44%（1040 名中有 454 名）的患者至少接受过一次不超过 60 分钟的短时间输注。至少接受过一次短时间输注的英夫利西单抗组有 15%（74/494）的患者发生了输液反应，0.4%（2/494）的患者发生了严重输液反应。尚未进行剂量大于 6mg/kg 的短时间输注研究。

克罗恩病患者临床研究（SONIC）中，英夫利西单抗单药治疗患者的输液相关反应发生率为 16.6%（27/163），英夫利西单抗与硫唑嘌呤（AZA）合用患者与 AZA 单用患者的输液相关反应发生率分别为 5%（9/179）和 5.6%（9/161）。英夫利西单抗单用患者中发生 1 例严重输液反应（<1%）。

上市后监测中，有与使用本品相关的类似速发过敏反应的报告，包括喉水肿、咽部水肿、重度支气管痉挛和惊厥发作。在输注英夫利西单抗的过程中或 2 小时内，已有瞬时性视觉丧失的报道。已有开始本品输注后 24 小时内脑血管意外、心肌缺血/梗死

（有些是致命的）和心率不齐发生的报道。

再次给药后的输液反应

在类风湿关节炎、克罗恩病和银屑病临床试验中，停药一段时间后再次给予本品输液反应的发生率高于常规的维持治疗。

一项在中重度银屑病患者中进行的临床试验评价了本品长期维持治疗与诱导治疗后再次给予本品治疗的疗效和安全性（最多输注 4 次，分别在第 0、2、6 和 14 周）。试验中，间歇给药组中 4%（8/219）的患者发生严重输液反应，而维持治疗组只有<1%（1/222）的患者发生严重输液反应。入组本试验的患者不接受任何免疫抑制剂的合并治疗。间歇给药组定义为诱导治疗（最多在第 0、2、6 和 14 周 4 次输注）后，经过一段时间无治疗，根据疾病的复发再次给予本品。本试验中，主要的严重输液反应发生在第 2 周的第 2 次输注。症状包括但不仅限于呼吸困难、荨麻疹、面部浮肿和低血压。在这些病例中，停止本品治疗和/或使用其它疗法后体征和症状完全消退。

迟发性超敏反应

临床试验中迟发性超敏反应不常见，且发生在本品停药期间不足一年的患者中。银屑病研究中，大约 1%的本品治疗组患者出现了迟发性超敏反应，该反应发生于治疗早期。症状和体征包括肌肉疼痛和/或关节痛、出现发热和/或皮疹，部分患者出现皮肤瘙痒、面部水肿、手或唇水肿、吞咽困难、荨麻疹、喉痛和头痛。

本品停药间期超过一年的迟发性超敏反应发生率数据不充足，但有限的临床研究显示，随着本品停药间期的延长，迟发性超敏反应风险增高。

为期一年的临床研究中，克罗恩病患者重复输液（ACCENT I）的血清病样反应发生率为 2.4%。

免疫原性

使用本品治疗时可能会出现英夫利西单抗抗体。测量患者样本中英夫利西单抗抗体所用的检测方法可能会受到血清中英夫利西单抗的干扰，从而低估患者抗体发生率。

在接受 3 剂诱导方案治疗后进行维持用药 1~2 年的患者中，英夫利西单抗抗体的发生率大约是 10%。在经过>16 周的无药期后接受本品治疗的克罗恩病患者中，观察到英夫利西单抗抗体的发生率增高。在一项银屑病关节炎研究中，有 191 名患者在使用或不使用甲氨蝶呤（MTX）的情况下接受了 5mg/kg 剂量用药。结果显示，15%的患者出现了英夫利西单抗抗体，大多数抗体呈阳性的患者其滴度较低，与抗体阴性患者相比，抗体阳性患者更可能具有较高的清除率，因而可能降低疗效，出现输液反应。在接受 6-巯基嘌呤/硫唑嘌呤（6-MP/AZA）或 MTX 等免疫抑制剂治疗的类风湿关节炎和克罗恩病患者中，抗体的出现较少见。

银屑病研究 II 包括了 5mg/kg 和 3mg/kg 剂量组，在按照 5mg/kg 剂量、每 8 周用药一次进行了一年治疗的患者中，观察到 36%的患者产生抗体；在按照 3mg/kg 剂量、每 8 周用药一次进行了一年治疗的患者中，这一比例是 51%。银屑病研究 III（SPIRIT）也包括了 5mg/kg 和 3mg/kg 剂量组，在按照 5mg/kg 剂量诱导方案（0、2 和 6 周）进行治疗的患者中，观察到 20%的患者产生抗体；在按照 3mg/kg 剂量进行诱导治疗的患者中，这一比例是 27%。虽然抗体形成增多，但银屑病研究 I 和研究 II 中（按照 5mg/kg 剂量进行诱导治疗之后每 8 周一次进行为期一年的维持治疗的患者）以及银屑病研究 III（按照 5mg/kg 剂量进行诱导治疗的患者）中患者输液反应的发生率（14.1%~23.0%）和严重输液反应的发生率（<1%）与在其它研究人群中观察到的比例近似。银屑病患者与其它疾病患者相比，在长期接受本品治疗后，尚不知免疫原性的增高是否对疗效以及输液反应发生率有影响。

感染

在接受本品治疗的患者中曾观察到有结核、包括脓毒症和肺炎的细菌感染、侵袭性真菌感染、病毒感染和其它机会性感染，其中部分感染是致命的。死亡率超过 5%的最常报告的机会性致病菌感染包括肺囊虫病、念珠菌病、李斯特菌病和曲霉病。

在临床研究中，英夫利西单抗组患者的感染率为 36%，安慰剂组患者的感染率为 25%。

在类风湿关节炎临床试验中，英夫利西单抗与甲氨蝶呤合用组患者严重感染发生率（包括肺炎）高于甲氨蝶呤单用组，剂量在 6mg/kg 或以上时更为突出。

上市后自发报告中，最常见的严重不良事件为感染，部分为致死性病例。近 50%的死亡报告与感染相关。已报告的结核病例包括粟粒性结核和肺外结核。

肝胆系统

根据本品上市后经验，已有黄疸和非传染性肝炎（其中一些具有自身免疫性肝炎的特征）病例的报告。

在临床试验中，观察到了使用本品的患者出现轻度或中度谷丙转氨酶（ALT）和谷草转氨酶（AST）升高，但未导致重度肝损伤。ALT 升高至正常范围上限（ULN）的 5 倍或以上（见表 2）。英夫利西单抗组（单用或与其它免疫抑制剂合用）患者转氨酶（ALT 比 AST 更常见）升高比例高于对照组（见表 2）。大多数转氨酶异常是一过性的，但少数患者转氨酶升高的时间较长。一般情况下，ALT 和 AST 升高的患者均未出现症状，在继续使用本品、停用本品或调整合并用药后，该异常现象可减轻或消除。

表 2：临床试验中 ALT 活性升高患者的比例

	患者数量[1]	随访中位数（周）[2]	ALT 活性升高患者的比例		
			>1 至<3×ULN	≥3×ULN	≥5×ULN

	安慰剂	本品	安慰剂	本品	安慰剂	本品	安慰剂	本品	安慰剂	本品
类风湿关节炎[3]	375	1087	58.1	58.3	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
克罗恩病[4]	324	1034	53.7	54.0	24.1%	34.9%	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
儿童克罗恩病[5]	n/a	139	n/a	53.0	n/a	18.2%	n/a	4.4%	n/a	1.5%
溃疡性结肠炎[6]	242	482	30.1	30.8	12.4%	17.4%	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
儿童溃疡性结肠炎[7]	n/a	60	n/a	49.4	n/a	16.7%	n/a	6.7%	n/a	1.7%
强直性脊柱炎[8]	76	275	24.1	101.9	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
银屑病关节炎	98	191	18.1	39.1	16.3%	49.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
斑块型银屑病[9]	281	1175	16.1	50.1	23.8%	49.4%	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

[1]ALT 评估的患者数。
[2]随访中位数是依据经本品治疗患者的数据。
[3]安慰剂组只接受甲氨蝶呤，英夫利西单抗组合用甲氨蝶呤。
[4]在 2 项治疗克罗恩病的 3 期试验 C0168T21、C0168T26 中，安慰剂组患者在试验开始接受了本品 5mg/kg 后，在维持期一直接受安慰剂。进行 ALT 分析时，随机分入安慰剂维持组后又交叉使用本品的患者数据也属于英夫利西单抗组。在 1 项治疗克罗恩病的 3b 期试验 c0168t67，安慰剂组患者除了注射安慰剂外还接受硫唑嘌呤 2.5 mg/kg/day。
[5]患者来源于治疗儿童克罗恩病的 T23、T55 和 T47 试验。随访中位数为 53 周。
[6]患者来源于治疗溃疡性结肠炎的 C0168T37 和 C0168T46 试验。随访中位数在安慰剂组为 30 周，合用本品治疗组为 31 周。
[7]数据来自 C0168T72 试验。
[8]数据来自 C0168T51 试验。
[9]ALT 值由 2 项治疗银屑病的 3 期试验 C0168T38 和 C0168T44 中获得。

恶性肿瘤和淋巴增生性疾病

英夫利西单抗临床治疗中，5780 例患者（5494 患者-年）中发现 5 例淋巴瘤和 26 例非淋巴瘤恶性肿瘤，而安慰剂组的 1600 例患者（941 患者-年）发现 1 例非淋巴瘤恶性肿瘤，无淋巴瘤。

在长达 5 年的英夫利西单抗长期安全性随访研究中，3210 例患者（6234 患者-年）报告了 5 例淋巴瘤和 38 例非淋巴瘤恶性肿瘤。

上市后用药经验中报告了包括淋巴瘤的恶性肿瘤病例。

在一项中重度慢性阻塞性肺病（COPD）探索性临床研究中（现吸烟者或有吸烟史患者），本品给药剂量类似于类风湿关节炎和克罗恩病成人患者的治疗剂量，9 例发生恶性肿瘤（包括 1 例淋巴瘤），随访期中位值为 0.8 年[发生率 5.7%（95%置信区间 2.65%~10.6%）]。对照组 77 例患者中有 1 例恶性肿瘤报告，随访期中位值为 0.8 年[发生率 1.3%（95%置信区间 0.03%~7.0%）]。大多数恶性肿瘤为肺癌或头颈部癌。一项基于人群的回顾性队列研究发现，与未接受过生物制剂组或普通人群（包括 60 岁以上）相比，使用英夫利西单抗的类风湿性关节炎女性患者中宫颈癌的发生率升高。

此外，上市后使用本品所报告的肝脾 T 细胞淋巴瘤病例绝大多数发生在克罗恩病或溃疡性结肠炎患者中，且大多数为青少年或青年男性。

抗核抗体（ANA）/抗双链脱氧核糖核酸（dsDNA）抗体

临床试验中，基线时抗核抗体（ANA）阴性的英夫利西单抗组患者约有一半在治疗中 ANA 呈阳性，此现象在安慰剂组患者中的发生率约为 20%。在英夫利西单抗组患者中抗 dsDNA 抗体的转阳率约为 17%，而在安慰剂组患者中为 0%。少见狼疮及狼疮样综合征的报告。

充血性心力衰竭

在中重度心力衰竭[纽约心脏学会心功能分级（NYHAIII/IV）级，且左心室射血分数<35%]患者参加的临床试验中，有 150 名患者随机分为英夫利西单抗 10mg/kg、5mg/kg 或安慰剂组，在第 0、2 和 6 周接受三次药物输注。结果显示，在接受 10mg/kg 剂量本品治疗的患者中观察到了较高的死亡率，且因心力衰竭导致的住院发生率增高。到一年时，8 名 10mg/kg 本品组患者死亡，5mg/kg 本品组和安慰剂组各有 4 名患者死亡。与安慰剂组相比，在 10mg/kg 和 5mg/kg 本品治疗组中，发生呼吸困难、低血压、心绞痛和头晕的几率有增高的趋势。尚未在轻度心力衰竭（NYHA 分类 I/II）患者中进行本品研究。

上市后经验显示，使用本品的患者（无论有无明显诱发因素）有心力衰竭加重的报告。

已有初发性心力衰竭（包括无已知既往心血管疾病的患者出现的心力衰竭）报告，其中一些患者的年龄在 50 岁以下。

儿童克罗恩病患者的不良反应

总体上，接受本品治疗的儿童克罗恩病患者发生的不良事件的频率和类型与成人克罗恩病患者类似。以下段落描述了与成人之间的差异及其他特殊考虑事项。

在 103 例随机接受本品 5 mg/kg（截至 54 周）治疗的儿童克罗恩病患者中，以下不良事件的报告频率高于 385 例接受类似治疗方案的成人克罗恩病患者：贫血（10.7%）、便血（9.7%）、白细胞减少症（8.7%）、潮红（8.7%）、病毒感染（7.8%）、中性粒细胞减少症（6.8%）、骨折（6.8%）、细菌性感染（5.8%）和呼吸道过敏反应（5.8%）。

REACH 研究中有 56.3%的随机分组受试者报告了感染，ACCENT 1 研究中有 50.3%接受本品 5 mg/kg 的受试者报告了感染。在 REACH 研究中，每 8 周输液的受试者报告感染的频率高于每 12 周输液的受试者（分别为 73.6%和 38.0%），每 8 周维持治疗组和每 12 周维持治疗组分别有 3 例和 4 例受试者报告了严重感染。最常报告的感染为上呼吸道感染和咽炎，最常报告的严重感染为脓肿。有 3 例患者报告了肺炎，其中每 8 周维持治疗组有 2 例，每 12 周维持治疗组有 1 例。每 8 周维持治疗组有 2 例患者报告了带状疱疹。

总体而言，在 REACH 研究中，17.5%的随机分组患者发生了 1 次或多次的输液反应，在每 8 周和每 12 周维持治疗组中分别为 17.0%和 18.0%。REACH 研究中没有严重输液反应，有 2 例受试者发生了非严重的速发过敏反应。

有 3 例（2.9%）儿童患者产生了本品的抗体。

老年患者（≥65 岁）

类风湿关节炎的临床研究中，65 岁及以上患者合用本品与甲氨蝶呤治疗比 65 岁以下患者的严重感染发病率高，分别为 11.3%和 4.6%。65 岁及以上患者单用甲氨蝶呤治疗比 65 岁以下患者的严重感染发病率高，分别为 5.2%和 2.7%。

上市后用药经验

本品上市后，在成人和儿童患者中报告有不良反应。由于这些事件为自发性报告，且样本量不确定，因此，很难确定其发生率，也不能明确事件与使用本品的因果关系。

在本品上市后的使用过程中，报告了以下不良反应，某些甚至为死亡，具体包括：中性粒细胞减少（包括尚未出生但在子宫中暴露于本品的婴儿）、间质性肺病（包括肺纤维变性/间质性肺炎和快速进展性疾病）、特发性血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、心包积液、全身和皮肤脉管炎、多形性红斑、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死溶解、外周脱髓鞘病（如：格-巴二氏综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病和多灶性运动性神经病变）、开始本品输注后大约 24 小时内发生的脑血管意外、新发的和加重的银屑病（包括脓疱样的所有亚型，主要见于掌跖）、横贯性脊髓炎和神经病变（也观察到了其它神经病学反应）、急性肝功能衰竭、黄疸、肝炎和胆汁郁积、严重感染、原虫感染、（在子宫中暴露于本品后）由疫苗注射爆发的感染（包括弥散性卡介苗感染的牛结核）和恶性肿瘤（包括黑色素瘤、宫颈癌和 Merkel 细胞癌）。

儿童用药的上市后经验中最常报告的严重不良事件为感染（有些致死），包括机会性感染和结核病、输液反应和超敏反应。本品用于儿童的上市后经验中，自发性严重不良事件也包括恶性肿瘤、一过性肝酶异常、狼疮样综合征和自身抗体阳性。

接受本品治疗的患者中曾报告过肝脾 T 细胞淋巴瘤的上市后病例，绝大多数病例发生于克罗恩病和溃疡性结肠炎，其中大部分为青少年或年轻成年男性。接受本品治疗的患者中罕有嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症的报道。

输液相关性反应：

在上市后使用中，曾出现过敏反应病例，包括喉/咽部水肿、重度支气管痉挛以及癫痫。

在本品治疗中，输液期间或者输液后 2 小时内曾报告短暂性视力丧失病例以及开始输注后 24 小时内曾报告心肌缺血/梗死和心率不齐病例。

【禁忌】

- 对英夫利西单抗、其它鼠源蛋白或本品中任何成份过敏的患者。
- 患有结核病或其它活动性感染（包括脓毒症、脓肿、机会性感染等）的患者。
- 患有中重度心力衰竭（纽约心脏学会心功能分级 III/IV 级）的患者。

【注意事项】

严重感染

在接受本品治疗的患者中，发生严重感染的风险会增高，其中涉及了不同器官系统和部位，可能导致住院或死亡。

已经有报告在使用 TNF 抑制剂时，患者会出现因细菌、分枝杆菌、侵袭性真菌、病毒或寄生虫导致的机会性感染，包括曲霉病、芽生菌病、念珠菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病、军团杆菌、李斯特氏菌病、肺囊虫病和结核病。患者多表现为弥散性，而非局灶性的病变。

活动性感染的患者不应使用本品治疗，包括临床上重要的局部感染。对于年龄大于 65 岁，存在合并疾病和/或同时服用糖皮质激素或甲氨蝶呤等免疫抑制剂的患者，其发生感染的风险会增高。在以下患者中，应在本品治疗开始前考虑治疗的风险和收益：

- 有慢性或复发性感染；
- 接触过结核病患者；
- 存在机会性感染病史；
- 在结核病或霉菌病的流行地区居住或旅行过的，如组织胞浆菌病、球孢子菌病或芽生菌病；
- 罹患易于感染的病症。

结核病

在接受本品治疗的患者中，包括之前接受过潜伏性或活动性结核病治疗的患者中，已观察到活动性结核病病例，包括结核病复发或者新发结核感染。应注意报告的活动性结核病大多发生在肺外，有局灶性也有弥散性疾病。接受本品治疗的患者中，有在治疗潜伏性结核病期间发生活动性结核病的病例。

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。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）。如确诊有活动性结核，不可使用本品治疗。

如果怀疑有潜伏性结核病，应咨询有结核病治疗专业知识的医生。如确诊有潜伏性结核病，应于本品治疗前遵从当地建议采用抗结核疗法治疗潜伏性结核病。已有显示在接受 TNF 抑制剂治疗前对潜伏性结核感染进行治疗可以降低治疗期间结核病复发的风险。在评价是否需要于本品治疗前对患潜伏性结核病的患者进行治疗时，即使是之前接种过卡介苗（BCG）的患者，若结核菌素皮肤试验显示存在 5 mm 或更大的硬结，应考虑检测结果属于阳性。需提醒处方医师，结核菌素皮试结果有假阴性风险，尤其是那些病重或免疫功能低下的患者更易得出假阴性结果。

对于既往有潜伏性或者活动性结核病史、但无法证实是否进行了足够疗程治疗的患者，以及潜伏性结核病检测结果为阴性、但存在结核感染危险因素的患者，应在开始本品用药前考虑接受抗结核治疗。在决定抗结核治疗是否适用于某一个体患者时，建议咨询在结核病治疗方面具有专业经验的医师。

对于本品治疗期间出现的新发感染，尤其是在之前或最近曾到过结核病高发国家旅行过的或者曾密切接触过患有活动性结核病患者的患者，强烈建议考虑结核病。应告知所有患者，如在本品治疗过程中或治疗后发生结核性体征/症状（即持续咳嗽、消瘦/体重下降、低热），则应寻求医疗救治。

监测

在接受本品治疗期间及治疗后，应密切监测患者是否出现感染的症状和体征，包括对开始治疗前潜伏性结核感染检测结果为阴性的患者。在本品治疗期间，潜伏性结核感染检测结果也可能呈假阴性。

在接受本品治疗期间，应定期评估结核风险，警惕肺外结核和播散性结核。治疗期间一旦诊断活动性结核，应立即停用本品，并予适当的抗结核治疗。

如果患者发生严重感染或脓毒症，应停用本品。对于本品治疗期间出现新发感染的患者，应采用一套适用于免疫缺陷患者的快捷、完整的诊断工序给予密切监测，同时应开始适当的抗菌治疗。

侵袭性真菌感染

对于在存在地方性霉菌病的地区居住或旅行过的患者，如果发生了严重的系统性疾病，应怀疑侵袭性真菌感染。应考虑在诊断期间对患者进行适当的经验性抗真菌治疗。某些存在活动性感染的患者中，组织胞浆菌病的抗原和抗体试验结果可能为阴性。如果可行，应咨询在侵袭性真菌感染诊断和治疗方面具有专业经验的医师来决定是否对该类患者进行抗真菌治疗，并考虑重度真菌感染与抗真菌治疗的风险。

恶性肿瘤

在接受包括本品在内的 TNF 抑制剂治疗的儿童、青少年和年轻成人中（治疗开始

时的年龄≤18 岁）已经报告出现过恶性肿瘤病例，有些致死。其中大约一半的病例为淋巴瘤，包括霍奇金和非霍奇金淋巴瘤。剩余的病例可表现为其它恶性肿瘤，包括通常与免疫抑制有关的、罕见的恶性肿瘤以及不常在儿童和青少年中观察到的恶性肿瘤。恶性肿瘤的中位发生时间是首剂 TNF 抑制剂治疗后的 30 个月（范围：1~84 个月）。多数患者正在接受合并的免疫抑制剂治疗。这些病例多在药品上市后报告，来自多个国家，包括登记的和自发的上市后报告。

淋巴瘤

在所有 TNF 抑制剂临床试验的对照研究中，与对照组相比，在接受 TNF 抑制剂治疗的患者中观察到了较多的淋巴瘤病例。在本品临床试验的对照研究和开放性研究中，5707 名接受本品治疗的患者中，有 5 名患者出现了淋巴瘤（中位随访持续时间是 1.0 年），而在 1600 名对照组患者中，无患者出现淋巴瘤（中位随访持续时间是 0.4 年）。在类风湿关节炎患者中，在每 100 患者-年的随访时间中观察到了 2 例淋巴瘤病例，发病率为 0.08，与普通人群中预期的数值相比大约高出 3 倍。在汇总的类风湿关节炎、克罗恩病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎和斑块型银屑病临床试验人群中，在每 100 患者-年的随访时间中观察到了 5 例淋巴瘤病例，发病率为 0.10，与普通人群中预期的数值相比大约高出 4 倍。克罗恩病、类风湿关节炎或斑块型银屑病患者，尤其是罹患高度活动性疾病和/或长期接受免疫抑制剂治疗的患者，即使是在无 TNF 抑制剂治疗时，其发生淋巴瘤的危险可能要高于普通人群（高达几倍）。在 TNF 抑制剂上市后应用于类风湿关节炎和其它适应症时，曾报告过急性和慢性白血病病例。即使是在无 TNF 抑制剂治疗的情况下，类风湿关节炎患者发生白血病的危险也可能要高于普通人群（大约 2 倍）。

儿童恶性肿瘤

接受 TNF 抑制剂（治疗开始时≤18 岁）（包括本品）用于治疗青少年特发性关节炎（JIA）、克罗恩病或其他病况的儿童、青少年和年轻成人（最大至 22 岁）患者中曾报告过上市后的恶性肿瘤病例，其中一些导致死亡。大约一半的报告为淋巴瘤。其他病例涉及多种不同的恶性肿瘤，包括不常见于儿童和青少年的恶性肿瘤。大部分患者合并使用免疫抑制剂，例如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤或 6-巯嘌呤。TNF 抑制剂在儿童和青少年恶性肿瘤发生过程中发挥的作用仍然不明。

肝脾 T-细胞淋巴瘤（HSTCL）

本品上市后，已经有报告在接受包括本品在内的 TNF 抑制剂治疗的患者中出现了肝脾 T-细胞淋巴瘤（HSTCL）病例，这是一种罕见的 T-细胞淋巴瘤。这些病例的病程呈侵袭性，可以导致死亡，绝大多数发生在克罗恩病或溃疡性结肠炎患者中，且大多

数为青少年或青年男性。几乎上述所有患者均在接受TNF抑制剂时或之前短时间内接受过硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤的治疗。目前尚不确定HSTCL的发生是否与TNF抑制剂或TNF抑制剂与上述其它免疫抑制剂的联用有关。在对炎性肠病患者进行治疗时，特别是在青少年和年轻成人中，基于临床试验数据中获得的本品单药治疗时观察到的免疫原性与过敏反应增高的风险，以及联合治疗可能导致HSTCL的发生危险增高，应考虑选择本品单用还是与其它免疫抑制剂联用。当考虑给予患者英夫利西单抗单药治疗还是与其他免疫抑制剂如硫唑嘌呤或6-巯基嘌呤联合治疗时，根据临床试验数据，需要权衡以下可能性，即联合治疗的HSTCL风险更高，反之观察到英夫利西单抗单药治疗的免疫原性和超敏反应风险增加。

皮肤癌

在已经使用TNF抑制剂治疗包括使用本品的患者中已有黑色素瘤和Merkel细胞癌的报告。建议病人做定期的皮肤检查，特别是皮肤癌风险高的患者。

宫颈癌

一项基于人群的回顾性队列研究发现，与未接受过生物制剂组或普通人群（包括60岁以上）相比，使用英夫利西单抗的类风湿性关节炎女性患者中宫颈癌的发生率升高。不排除本品与宫颈癌的因果关系。包括60岁以上的女性患者使用本品需进行定期筛查。

其它恶性肿瘤

在包括本品在内的某些TNF抑制剂临床试验的对照部分，与对照组患者相比，在接受TNF抑制剂治疗的患者中观察到了较多的恶性肿瘤病例[不包括淋巴瘤和非黑色素瘤皮肤癌（NMSC）]。在中重度类风湿关节炎、克罗恩病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、溃疡性结肠炎和斑块型银屑病患者中进行的本品试验的对照部分，4019名接受本品治疗的患者中，有14名患者被确诊为恶性肿瘤（不包括淋巴瘤和NMSC），而在1597名对照组患者中，只有1名患者出现恶性肿瘤（本品治疗组患者的发生率为0.52/100患者-年，对照组患者的发生率为0.11/100患者-年），本品治疗组患者的中位随访持续时间是0.5年，对照组为0.4年。其中，最常见的恶性肿瘤是乳腺癌、结肠直肠癌和黑色素瘤。本品治疗组患者中恶性肿瘤的发生率与普通人群中预期的发生率近似，而对照组患者低于普通人群的预期发生率。

在中重度慢性阻塞性肺病（COPD）临床试验中，与对照组患者相比，本品治疗组患者报告了更多的恶性肿瘤病例，其中大多数为肺部或头颈部。所有的患者均存在重度吸烟史。在中重度COPD患者中使用本品时，处方医师应谨慎用药。

应监测银屑病患者是否出现非黑色素瘤皮肤癌（NMSCs），特别是那些既往接受过

长期光照治疗的患者。在本品临床试验的维持治疗部分，显示 NMSCs 更常见于之前进行过光照治疗的患者。

TNF 抑制剂治疗在恶性肿瘤发生中可能起到的作用尚不清楚。本品临床试验中所显示的疾病发生率无法与其它 TNF 抑制剂临床试验中的发生率相比较，也不可以用于预测更广泛患者群中观察到的发生率。在考虑对存在恶性肿瘤病史的患者进行本品治疗，或者是考虑对本品治疗期间发生了恶性肿瘤的患者继续治疗时，应慎重。

结肠不典型增生或结肠癌风险增加（例如长期溃疡性结肠炎或原发性硬化性胆管炎患者）或有不典型增生或结肠癌病史的所有溃疡性结肠炎患者，应在治疗前和整个病程中定期筛查不典型增生。按照当地建议，此评价应包括结肠镜和活组织检查。现有数据未明确本品治疗是否会影响发生不典型增生或结肠癌的风险。由于接受本品治疗的新发不典型增生的患者发生癌症风险增加的可能性尚未建立，因此应谨慎评价患者个体的风险和获益，并应考虑停药。

乙型肝炎病毒再激活

在慢性病毒携带者（如表面抗原阳性）中，使用包括本品在内的 TNF 抑制剂，曾出现过乙型肝炎病毒（HBV）再激活的病例。某些情况下，伴随 TNF 抑制剂治疗出现的 HBV 再激活可能是致死性的。其中大多数的报告发生在同时接受其它系统性免疫抑制药物治疗的患者中，这些药物也会导致 HBV 再激活。

在开始包括本品在内的 TNF 抑制剂治疗前，应根据国内现行指南检测患者是否出现 HBV 感染。对于乙型肝炎表面抗原检测结果呈阳性的患者，建议咨询在乙型肝炎治疗方面具有专业经验的医师，预防性使用适当的药物抗病毒治疗。对于 HBV 携带者，联合抗病毒治疗与 TNF 抑制剂治疗的安全性或疗效尚未获得充足的数据。对于需要接受 TNF 抑制剂治疗的 HBV 携带者，在整个治疗期间应密切监测是否出现活动性 HBV 感染的临床和实验室指征，并在治疗结束后的几个月继续进行监测。在发生 HBV 再激活的患者中，应停用 TNF 抑制剂，并开始抗病毒治疗以及适当的支持治疗。目前尚不清楚 HBV 再激活后重新开始 TNF 抑制剂治疗的安全性。因此，此种情况下处方医师应谨慎考虑恢复 TNF 抑制剂的治疗并给与患者密切监测。

肝脏毒性

在接受本品治疗的患者中，上市后数据中已有报告重度肝脏反应，包括急性肝功能衰竭、黄疸、肝炎和胆汁淤积，其中某些病例被确诊为自身免疫性肝炎。一些肝脏反应发生于本品开始治疗后的 2 周至超过一年，其中的许多病例在发现肝脏损伤前并未观察到肝转氨酶水平的增高，某些病例是致死性的或必须进行肝脏移植。对于出现肝功能不全症状或体征的患者，应评估是否存在肝损伤的证据。如果出现黄疸和/或显

著的肝酶增高（例如，大于 5 倍的正常范围上限），应停用本品，并对异常进行全面的检查。在临床试验中，已经在接受本品治疗的患者中观察到了轻度或中度的 ALT 和 AST 增高，但没有进展至重度肝损伤的病例。

心力衰竭患者

在心力衰竭患者中，本品治疗会伴随出现不良结果，只在其它治疗不可行时才可在心力衰竭患者中使用本品。在评价心力衰竭（NYHA 心功能分级为 III/IV 级）患者使用本品的随机分组研究中，接受 10mg/kg 本品治疗的患者死亡率增高，5mg/kg 和 10mg/kg 剂量组心血管不良事件的发生率增高。已有过本品用药患者出现心力衰竭加重的上市后报告（存在或不存在可鉴别的预测因素）。新发心力衰竭上市后罕有报告，包括对既有心血管疾病不知情的患者，其中某些患者年龄小于 50 岁。如果决定对心力衰竭患者使用本品，则应在治疗期间给予密切监测，且在出现新的心力衰竭症状或症状加重时停用本品。

输液反应/过敏反应

本品治疗可能伴随出现过敏反应（包括过敏性休克和迟发性超敏反应），但发生时间较为多变，某些病例可能需要住院。多数过敏反应（包括荨麻疹、呼吸困难和/或支气管痉挛、喉水肿、咽部水肿和低血压）发生于本品输注期间或者输注后 2 小时内。

不过，在某些病例中，于最初的英夫利西单抗治疗后（即早在第二剂后），以及在长时间本品治疗停止后重新开始本品治疗时，在患者中观察到了血清病样反应。伴随上述反应会出现以下症状：发热、皮疹、头痛、咽喉痛、肌痛、多关节痛、手面部水肿和/或吞咽困难。这些反应会伴随出现显著的英夫利西单抗抗体增高、无法检测到英夫利西单抗的血清浓度以及可能丧失药物疗效。

若出现重度过敏反应，应停用本品。医院需配备治疗过敏反应的药物（例如，对乙酰氨基酚、抗组胺药、糖皮质激素和/或肾上腺素）。

在类风湿关节炎、克罗恩病和银屑病临床试验中，与规律的维持治疗相比，经过一个阶段停药后，重新给予本品会使输液反应的发生率增高。经过一段时间停药后重新给予本品，特别是决定重新开始 0、2 和 6 周诱导方案时，应认真考虑收益-风险比。如银屑病患者维持治疗中断，不推荐再次启动诱导治疗，应按照维持治疗再次给药。

自身免疫

使用本品治疗可能会促使自身抗体的形成以及狼疮样综合征的出现。若患者在接受本品治疗时出现狼疮样综合征征兆，则应立即停药。

神经系统

本品和其它 TNF 抑制剂的用药中会伴随出现系统性脉管炎、癫痫、中枢神经系统

性脱髓鞘病新发临床症状或原有症状加重和/或出现放射学证据（包括多发性硬化、视神经炎）以及外周性脱髓鞘病（包括格林-巴利综合征）。处方医师应慎重考虑在出现上述神经学异常的患者中使用本品，并应在发生该类异常时停用本品。

与阿那白滞素合用

在阿那白滞素与TNFα抑制剂依那西普合用的临床试验中，曾观察到严重感染及中性粒细胞减少症的病例，与单独使用依那西普相比，联合用药并未增加疗效。根据阿那白滞素与依那西普合用发现的不良反应的性质，可推测出阿那白滞素与其它TNFα抑制剂合用可能产生类似的不良反应。因此，不建议本品与阿那白滞素合并使用。

与阿巴西普合用

在临床试验中，TNFα抑制剂与阿巴西普合用与单独使用TNFα抑制剂相比，其感染（包括严重感染）的风险增加，而疗效并未加强。因此，不建议本品与阿巴西普合用。

与其它生物制剂疗法合用

尚无本品与其相同适应症的其它生物制剂合用的充分信息。不建议本品与其具有相同适应症的生物制剂合用，因合用可能增加感染风险。

与生物制剂疗法间的转换

应慎重从一种生物制剂转换为另一种，因为生物活性叠加可进一步增加感染的风险。

如果更换生物制剂，需要继续对患者进行感染的监测。

对血液系统的影响

在接受本品治疗的患者中，已经有白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少症和全血细胞减少症的病例报告，某些可致死。但事件与本品治疗的因果关系仍不明确。虽然尚未确立高危人群，但对于正在患有或者有过显著血液学异常病史的患者，在接受本品治疗时应慎重。建议所有的患者若在本品治疗期间出现提示血恶液质或感染的症状或体征（例如，持续发热）时，应立即寻求医疗救治。如果患者出现显著的血液学异常，应考虑停止本品治疗。

疫苗接种/治疗用感染性制剂

在接受TNF抑制剂治疗的患者中，有关活疫苗接种后的反应或者活疫苗接种后继发性感染传播的数据有限。活疫苗接种可能引起包括弥散性感染在内的临床感染。建议患者不要同时接种活疫苗。妊娠期间接受过本品治疗的女性患者的婴儿在接种活疫苗时应慎重，因为本品可通过胎盘，已经于妊娠期间接受过本品治疗的女性患者的婴儿血清中检测到过本品，持续时间最长可达6个月。

报告一例在子宫中暴露于英夫利西单抗的婴儿出生后接受卡介苗导致弥散性卡介苗感染而死亡。建议婴儿如在子宫中暴露于英夫利西单抗，在出生后至少6个月后方可接受活疫苗。

治疗用感染性制剂的其他应用，如减毒活细菌（例如，治疗肿瘤的膀胱内灌注的卡介苗）的使用也可能引起包括弥散性感染在内的临床感染。建议不要将治疗用感染性制剂与本品同时使用。建议所有患者在开始英夫利西单抗治疗之前，接种现阶段所需的所有疫苗。接种疫苗与开始英夫利西单抗治疗之间的间隔应按照目前的疫苗接种指南。

其它

接受本品治疗又接受外科手术（包括关节成形术）的患者的安全性资料有限。如计划实施外科手术，应考虑到英夫利西单抗的半衰期较长的因素。在外科手术后应密切监测使用本品治疗患者的感染情况，并采取适当措施。

克罗恩病治疗无效可能表明患者有顽固的纤维化狭窄，可能需要手术治疗。未有证据显示英夫利西单抗会使其恶化或引发纤维化狭窄。

本品与其未被认为可互换的生物类似药的转换或替代使用的安全性和有效性尚未确立。因此不建议本品与其生物类似药之间的转换或替代使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄妇女

育龄妇女在接受本品治疗期间必须采取有效的避孕措施，且本品末次治疗后至少要避孕6个月。

妊娠

在收集到的中等规模（约450例）的曾经暴露于本品而且已知妊娠结果的妊娠期患者中，有限数量（约230例）的妇女在妊娠早期就暴露于本品，但未发现对妊娠结果的不良效应。由于本品对TNFα的抑制作用，妊娠期间给予本品可能对新生儿的正常免疫应答有影响。在小鼠中使用选择性抑制鼠TNFα活性的类似抗体进行了一项发育毒性试验，没有发现母体毒性、胚胎毒性或致畸性。

由于现有的临床经验有限，尚不能排除本品在妊娠期间的风险，因而不推荐妊娠妇女使用本品。

本品可通过胎盘屏障，在妊娠期间接受本品治疗的妇女，其婴儿在子宫中暴露于本品，出生后6个月仍可在血清中检测到本品。因此，这些婴儿可能会有增加感染的风险，包括可致命的弥散性感染。建议婴儿如在子宫中暴露于本品，在出生后至少6

个月后方可接受活疫苗。

哺乳

目前尚不清楚本品是否从人乳汁中分泌以及哺乳后是否会被吸收。由于人类的免疫球蛋白可经母乳分泌，因而母亲在本品末次治疗后至少 6 个月内应停止哺乳。

生育力

由于临床前研究数据不足，无法做出本品对人类的生育力和生殖系统功能有影响的结论。

【儿童用药】

本品适用于减轻儿童中重度活动性克罗恩病患者的体征和症状，同时诱导并维持临床缓解。应当注意的是，III 期试验（REACH）的所有患者均要求维持稳定剂量的 6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤或甲氨蝶呤（见[临床试验]）。

本品尚未在 6 岁以下儿童克罗恩病患者中进行研究。尚未在其它适应症的中国儿童患者中评价使用本品的安全性和有效性。

在 21 例儿童克罗恩病患者（年龄 6～17 岁）中评价了本品单次给药的药代动力学。5 mg/kg 给药后，本品在儿童（6～17 岁）和成人克罗恩病患者的药代动力学特征（包括峰浓度和谷浓度以及终末半衰期）基本相似。

【老年用药】

尚未进行老年患者使用本品的特定研究。

在类风湿关节炎和斑块型银屑病临床试验中，与年轻患者相比，接受本品的 65 岁及 65 岁以上患者（类风湿关节炎患者 181 例，斑块型银屑病患者 75 例）的总体疗效和安全性无显著性差异，但本品组和安慰剂组 65 岁及 65 岁以上患者的严重不良反应发生率与年轻患者相比均更高。在克罗恩病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎和银屑病关节炎研究中，65 岁及 65 岁以上患者数量不足以确定与 18~65 岁之间患者的应答是否存在差异。总体而言，老年人群中感染发生率更高。接受本品治疗的 65 岁及 65 岁以上患者的严重感染发生率比 65 岁以下患者更高，因此在治疗老年患者时应特别谨慎。

【药物相互作用】

与阿那白滞素或阿巴西普联用

在其它 TNFα抑制剂与阿那白滞素或阿巴西普联用的临床试验中，观察到发生严重感染的风险增高，但未显示临床获益增加。鉴于 TNFα抑制剂联合治疗中所观察到的不良反应的发生机理，联合使用阿那白滞素或阿巴西普和其它 TNFα抑制剂可能会导致类

似的毒性。因此，不建议本品和阿那白滞素或阿巴西普联合使用。

与托珠单抗联用

托珠单抗与生物性改善病情抗风湿药（DMARDs）（如 TNF 抑制剂，包括本品）联合使用，潜在发生免疫抑制的可能和感染的风险会增高。应避免托珠单抗与本品合用。

与其它生物制剂联用

不建议本品与其具有相同适应症的其它生物制剂合用。

甲氨蝶呤（MTX）和其它合并用药

尚未进行特定的药物（包括 MTX）相互作用研究。在类风湿关节炎或克罗恩病临床试验中，大多数的患者接受了一种或者多种合并用药。在类风湿关节炎研究中，除 MTX 外的合并用药包括：非甾体类抗炎药（NSAIDs）、叶酸、糖皮质激素和/或麻醉药。克罗恩病研究的合并用药包括：抗生素、抗病毒药、糖皮质激素、6-MP/AZA 和氨基水杨酸盐。在银屑病关节炎临床试验中，合并用药包括：MTX（大约一半的患者）、NSAIDs、叶酸和糖皮质激素。合并使用 MTX 可能会减少抗英夫利西单抗抗体的产生，使英夫利西单抗浓度升高。

免疫抑制剂

与不接受免疫抑制剂的患者相比，接受免疫抑制剂治疗的克罗恩病患者有出现较少输液反应的趋势。基线时使用克罗恩病治疗药物没有出现对英夫利西单抗血清浓度明显的影响，涉及的药物包括：糖皮质激素、抗生素（甲硝唑或环丙沙星）和氨基水杨酸盐。

细胞色素 P450 底物（CYP450）

慢性炎症时，CYP450 酶的形成可能会因细胞因子水平[例如，TNFα、白介素-1（IL-1）、白介素-6（IL-6）、白介素-10（IL-10）和干扰素（IFN）]的增高而受到抑制。因此，能够拮抗细胞因子活性的分子（如英夫利西单抗）预计可以使 CYP450 酶的形成趋于正常。若在接受治疗指数狭窄的 CYP450 底物药物治疗的患者中开始或停用本品，建议监测这类药品的疗效（例如，华法林）或药物浓度（例如，环孢霉素或茶碱），并根据需要调整此类药品的剂量。

活疫苗/治疗用感染性制剂

建议使用本品的患者不要同时接种活疫苗或使用治疗用感染性制剂。

同时也建议宫内暴露于英夫利西单抗的婴儿在出生后至少 6 个月后再接种活疫苗。

【药物过量】

单次给药剂量达到 20mg/kg 时未出现直接的毒性反应。当过量给药时，建议监测

患者不良反应或有效性的任何症状或体征，并及时采取恰当的对症治疗。

【临床试验】

类风湿关节炎

经 ATTRACT（合并用药治疗类风湿关节炎的抗 TNF 试验）和 ASPIRE（使用本品治疗类风湿关节炎早期发作的活性对照试验）两个多中心、随机、双盲临床试验，对本品的安全性和有效性进行了评价。在试验中可以合并使用稳定剂量的叶酸、糖皮质激素口服制剂（≤10mg/日）和/或非甾体抗炎药。终点的主要指标为根据美国风湿病学会（ACR）标准评定症状和体征的减轻、预防关节结构损害和改善身体机能。

在 428 名活动性类风湿关节炎患者（合用甲氨蝶呤）参加的安慰剂对照 ATTRACT 试验中，对第 30、54 和 102 周时的疗效进行了评价。入组患者的年龄中位值为 54 岁，患病期中位值为 8.4 年，肿胀关节数和触痛关节数中位值分别为 20 和 31。约 50%患者的身体机能为 III 级。患者被分为安慰剂组、3mg/kg 英夫利西单抗组或 10mg/kg 英夫利西单抗组，分别于第 0、2 和 6 周给药，随后每隔 4 周或 8 周给药。全部患者在入组前均使用 6 个月稳定剂量的甲氨蝶呤（剂量中位值为 15mg/周），并在试验过程中维持该稳定剂量。

ASPIRE 试验评价了 1004 名未用甲氨蝶呤的早期（患病期<3 年）活动性类风湿关节炎患者在第 54 周的疗效。入组患者年龄中位值为 51 岁，患病期中位值为 0.6 年，肿胀关节数和触痛关节数中位值分别为 19 和 31。全部患者在第 0、2 和 6 周以及以后每 8 周时接受安慰剂、3mg/kg 本品或 6mg/kg 本品，同时合用甲氨蝶呤（在第 8 周前将剂量优化至 20mg/周）。在上述试验中，前 3 次的输注时间应超过 2 小时，未出现严重输液反应的患者可以将之后的输注时间缩短，但不得少于 40 分钟。

临床疗效

症状和体征的减轻定义为在关节肿痛方面和以下 5 个标准中的 3 个都有至少 20%的改善，即 ACR20。这 5 个标准是：医师总体评定、患者总体评定、功能/残疾评估、视觉模拟疼痛量表、红细胞沉降率（ESR）或 C-反应蛋白（CRP）。

在 ATTRACT 试验中，合用甲氨蝶呤的本品全部剂量及疗程组在 54 周中对症状和体征的改善均达到了美国风湿病学会标准的 ACR20（图 1）。对症状和体征具有统计学意义的改善（ACR20）可持续至第 102 周。

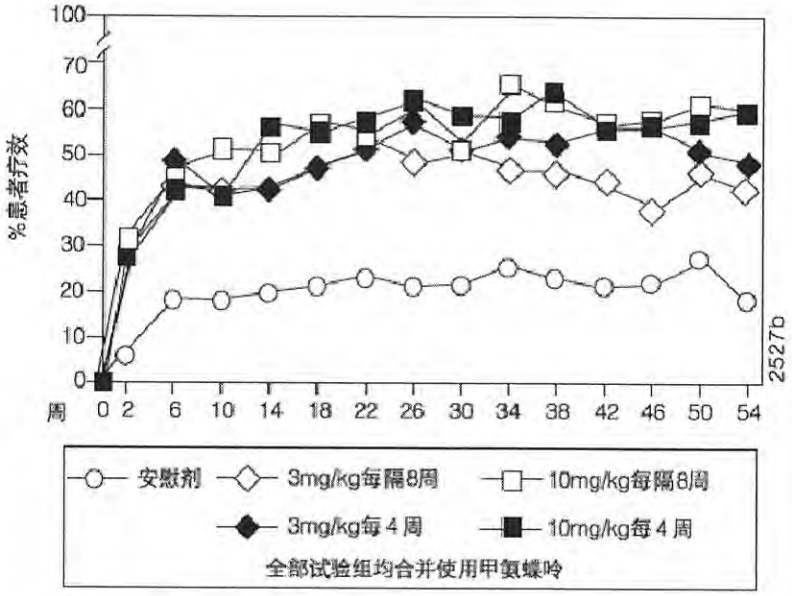


图 1：达到 ACR20 标准的患者比例

在 ATTRACT 试验中，英夫利西单抗组中达到 ACR50 和 ACR70 的患者多于安慰剂组（表 3）。在获得显著疗效（定义为 6 个月维持 ACR70 的效果）的患者比例上，英夫利西单抗组约为 10%，而安慰剂组为 0%（p<0.018）。

表 3：ATTRACT 试验中 ACR 效果（患者比例）

效果	安慰剂+甲氨蝶呤	本品+甲氨蝶呤			
		3mg/kg* 每 8 周	3mg/kg* 每 4 周	10mg/kg* 每 8 周	10mg/kg* 每 4 周
	(n=88)	(n=86)	(n=86)	(n=87)	(n=81)
ACR50					
第 30 周	5%	27%	29%	31%	26%
第 54 周	9%	21%	34%	40%	38%
第 102 周	6%	21%	30%	36%	20%
ACR70					
第 30 周	0%	8%	11%	18%	11%
第 54 周	2%	11%	18%	26%	19%
第 102 周	1%	10%	21%	20%	10%
* p<0.05 与安慰剂比较的每个结果					

在 ASPIRE 试验中，治疗 54 周后，在改善患者症状体征达到 ACR20、ACR50 和 ACR70 的比例上，本品各剂量组均显著高于甲氨蝶呤单独用药组（表 4）。在获得显著疗效的患者比例上，英夫利西单抗组为 15%，而甲氨蝶呤单独用药组为 8%（p=0.003）。

表 4：ASPIRE 试验中 ACR 效果（患者比例）

效果	甲氨蝶呤	本品+甲氨蝶呤

	(n=274)	3mg/kg 每 8 周 (n=351)	6mg/kg 每 8 周 (n=355)
ACR20			
第 54 周	54%	62%[a]	66%[b]
ACR50			
第 54 周	32%	46%[b]	50%[b]
ACR70			
第 54 周	21%	33%[c]	37%[b]
[a]p<0.05，[b]p≤0.001，[c]p=0.002			

放射学检查显示的疗效

在第 54 周，通过放射学检查对手部和足部的关节结构损害（侵蚀及关节腔狭窄）进行 van der Heijde-modified Sharp 评分，该评分是对手/腕部和足部关节侵蚀数量和程度以及关节腔狭窄程度等结构损害进行评价的一种合成分数。

在 ATTRACT 试验中，约 80%患者有放射学对照资料，结果列于表 5。在第 54 周获得的具有统计学意义的防止关节损害发展的疗效可持续至第 102 周。

表 5：ATTRACT 试验 54 周时放射学改变情况

中位值 (10、90 百分数)	安慰剂+甲氨蝶呤	本品+甲氨蝶呤				p 值*
		3mg/kg 每 8 周	3mg/kg 每 4 周	10mg/kg 每 8 周	10mg/kg 每 4 周	
第 54 周	(n=64)	(n=71)	(n=71)	(n=77)	(n=66)	
总分数						
基线	55 (14、188)	57 (15、187)	45 (8、162)	56 (6、143)	43 (7、178)	
改变量	4.0 (-1.0、19.0)	0.5 (-3.0、5.5)	0.1 (-5.2、9.0)	0.5 (-4.8、5.0)	-0.5 (-5.7、4.0)	p<0.001
侵蚀分数						
基线	25 (8、110)	29 (9、100)	22 (3、91)	22 (3、80)	26 (4、104)	
改变量	2.0 (-1.0、9.7)	0.0 (-3.0、4.3)	–0.3 (-3.1、2.5)	0.5 (-3.0、2.5)	-0.5 (-2.7、2.5)	p<0.001
JSN 分数						
基线	26 (3、88)	29 (4、80)	20 (3、83)	24 (1、79)	25 (3、77)	
改变量	1.5 (-0.8、8.0)	0.0 (-2.5、4.5)	0.0 (-3.4、5.0)	0.0 (-3.0、2.5)	0.0 (-3.0、3.5)	p≤0.001
* 每个剂量与安慰剂比较						

在 ASPIRE 试验中，90%以上患者有至少 2 个可评价的放射学影像资料。在第 30 和 54 周（表 6），可观察到本品+甲氨蝶呤合用组和甲氨蝶呤单用组对关节损害发展的抑制效果分别为 97%和 86%。在维持关节免于侵蚀的效果上（表 7），本品+甲氨蝶呤

合用组（79%）明显优于甲氨蝶呤单用组（57%）。在关节新生侵蚀的患者比例上（表8），本品+甲氨蝶呤合用组（47%）明显少于甲氨蝶呤单用组（59%）。

表 6：ASPIRE 试验 54 周时放射学改变情况

中位值 (10、90 百分数)	甲氨蝶呤	本品+甲氨蝶呤		p 值*
		3mg/kg 每 8 周	6mg/kg 每 8 周	
第 54 周	(n=279)	(n=355)	(n=360)	
总分数				
基线	5.05 (1.40、14.50)	5.15 (1.75、15.05)	5.25 (1.75、14.20)	
改变量	0.43 (0.00、4.53)	0.00 (-0.75、1.25)	0.00 (-1.00、1.25)	p<0.001
侵蚀分数				
基线	3.00 (0.50、10.50)	3.75 (1.00、11.00)	3.75 (1.00、10.75)	
改变量	0.25 (0.00、3.75)	0.00 (-0.75、1.25)	0.00 (-1.00、1.00)	p<0.001
JSN 分数				
基线	1.00 (0.00、3.90)	1.00 (0.00、3.80)	1.00 (0.00、3.80)	
改变量	0.00 (0.00、0.40)	0.00 (0.00、0.00)	0.00 (0.00、0.20)	p=0.004
*本品+甲氨蝶呤剂量组与安慰剂比较				

表 7：ASPIRE 试验中基线及第 54 周无关节侵蚀的患者情况

	甲氨蝶呤 (n=282)	本品+甲氨蝶呤		
		3mg/kg 每 8 周 (n=359)	6mg/kg 每 8 周 (n=363)	剂量合并 (n=722)
基线时侵蚀分数为 0 的患者数 [a]	40	50	48	98
第 54 周时侵蚀分数为 0 的患者数	23 (57%)	39 (78%)	38 (79%)	77 (79%)
P 值		0.037	0.028	0.012

表 8：ASPIRE 试验中基线及第 54 周关节新生侵蚀的情况

	甲氨蝶呤 (n=282)	本品+甲氨蝶呤		
		3mg/kg 每 8 周 (n=359)	6mg/kg 每 8 周 (n=363)	剂量合并 (n=722)
先前关节侵蚀分数≥1 的患者数	227	306	306	612
无新生关节侵蚀的患者数	93 (41%)	155 (51%)	168 (55%)	323 (53%)
p 值		0.027	0.001	0.002

身体机能的改善

在 ATTRACT 试验的 102 周中，在改善身体机能方面，本品+甲氨蝶呤的各剂量/疗程组的效果明显优于安慰剂+甲氨蝶呤组。经简明健康调查问卷（SF-36）对与健康相关的生活质量进行了评价。SF-36 的 8 个次级评定并入 2 个总评分（身体总评分和精神总评分）。在 102 周中，本品+甲氨蝶呤的各剂量/疗程组与安慰剂+甲氨蝶呤组相比，显示了对身体总评分的明显改善，同时未对精神总评分产生不良影响（表 9）。

表 9：ATTRACT 试验 102 周中身体机能改善情况

	安慰剂+甲氨蝶呤	本品+甲氨蝶呤				
		3mg/kg 每 8 周	3mg/kg 每 4 周	10mg/kg 每 8 周	10mg/kg 每 4 周	p 值*
健康评定问卷						
患者数	88	86	85	87	81	
中位值	0.1	0.4	0.4	0.4	0.3	≤0.006
四分位数间距范围	(0.0、0.4)	(0.1、0.6)	(0.1、0.7)	(0.2、0.9)	(0.1、0.5)	
SF-36 身体总评分						
患者数	88	84	86	86	79	
中位值	2.8	4.6	6.8	6.9	6.7	≤0.011
四分位数间距范围	(0.5、5.8)	(1.3、9.5)	(3.1、15.7)	(1.8、14.8)	(2.8、11.4)	
*每个剂量与安慰剂比较						

在 ASPIRE 试验的 54 周中，对于根据健康评定问卷评价的身体机能改善方面（表 10），本品全部治疗组（0.7）的疗效显著优于甲氨蝶呤组（0.6），此差异具有统计学意义（p<0.001），同时未对 SF-36 精神总评分产生不良影响。

表 10：ASPIRE 试验 54 周中身体机能改善情况

	甲氨蝶呤	本品+甲氨蝶呤	
		3mg/kg 每 8 周	6mg/kg 每 8 周
健康评定问卷			
患者数	275	354	358
中位值	0.57	0.64	0.76
四分位数间距范围	(0.16、0.90)	(0.29、1.07)	(0.28、1.20)
p 值*		<0.001	<0.001
SF-36 身体总评分			
患者数	226	303	302
中位值	8.9	10.9	11.8

四分位数间距范围	(1.4、18.9)	(2.6、19.8)	(4.4、21.2)
p 值*		0.099	0.003
*每个剂量与安慰剂比较			

本品不与甲氨蝶呤合用的资料有限。

活动性克罗恩病

通过 2 项随机、双盲、安慰剂对照临床研究在 653 名对传统治疗无充分应答的中度至重度活动性克罗恩病患者[克罗恩病活动指数（CDAI）≥220，≤400]中评价了本品单剂量和多剂量的安全性和疗效。试验中允许伴随使用稳定剂量的氨基水杨酸盐、糖皮质激素和/或免疫调节制剂，92%的患者继续接受这些治疗中的至少 1 种药物。

在一项 108 名患者中进行的单剂量临床试验中，16%（4/25）的安慰剂组患者在第 4 周出现临床应答（CDAI 降低≥70），而 5mg/kg 本品组为 81%（22/27）（P<0.001，双侧检验，Fisher 精确检验法）。另外，4%（1/25）的安慰剂组患者以及 48%（13/27）的 5mg/kg 本品组患者在第 4 周达到临床缓解（CDAI<150）。

克罗恩病研究 I（ACCENT I）多剂量临床试验中，545 名患者在第 0 周接受一次 5mg/kg 本品，第 2 周出现临床应答的患者随机分至以下三个治疗组：安慰剂维持组在第 2 周、第 6 周及随后每 8 周给予安慰剂；5mg/kg 维持组在第 2 周、第 6 周及随后每 8 周给予 5mg/kg 本品；10mg/kg 维持组在第 2 周和第 6 周给予 5mg/kg 本品，随后每 8 周给予 10mg/kg 本品。对第 2 周出现临床应答的患者与未出现应答的患者分别进行随机分组，第 6 周后允许糖皮质激素减量。

第 2 周时，57%（311/545）的患者达到临床应答。第 30 周时，与安慰剂维持组相比，5mg/kg 和 10mg/kg 维持组出现临床缓解的患者显著增多（表 11）。

此外，在第 54 周，与安慰剂维持组相比，本品 5mg/kg 及 10mg/kg 维持组出现临床缓解且可停止使用糖皮质激素的患者比例更大（表 11）。

表 11：临床缓解和糖皮质激素停药

	5mg/kg单剂量[a]	3剂诱导剂量[b]	
	安慰剂维持治疗	本品每8周维持治疗	
		5mg/kg	10mg/kg
第30周			
临床缓解	25/102 25%	41/104 39%	48/105 46%
*P*值[c]		0.022	0.001
第54周			
能停止糖皮质激素用药的缓解患者[d]	6/54 11%	14/56 25%	18/53 34%
*P*值[c]		0.059	0.005

[a] 第 0 周本品用药
[b] 第 0、2、6 周本品 5mg/kg 给药
[c] 与安慰剂比较 P 值
[d] 基线接受糖皮质激素

本品维持组（5mg/kg 和 10mg/kg）患者与安慰剂维持组相比，应答维持时间更长（图 2）。

在第 30 周和第 54 周，5mg/kg 和 10mg/kg 本品维持组与安慰剂维持组相比，疾病特异性炎性肠病调查问卷（IBDQ）评分较基线明显改善，尤其是在肠道方面和系统改善方面更加明显，而且 SF-36 中身体总评分也显著改善。

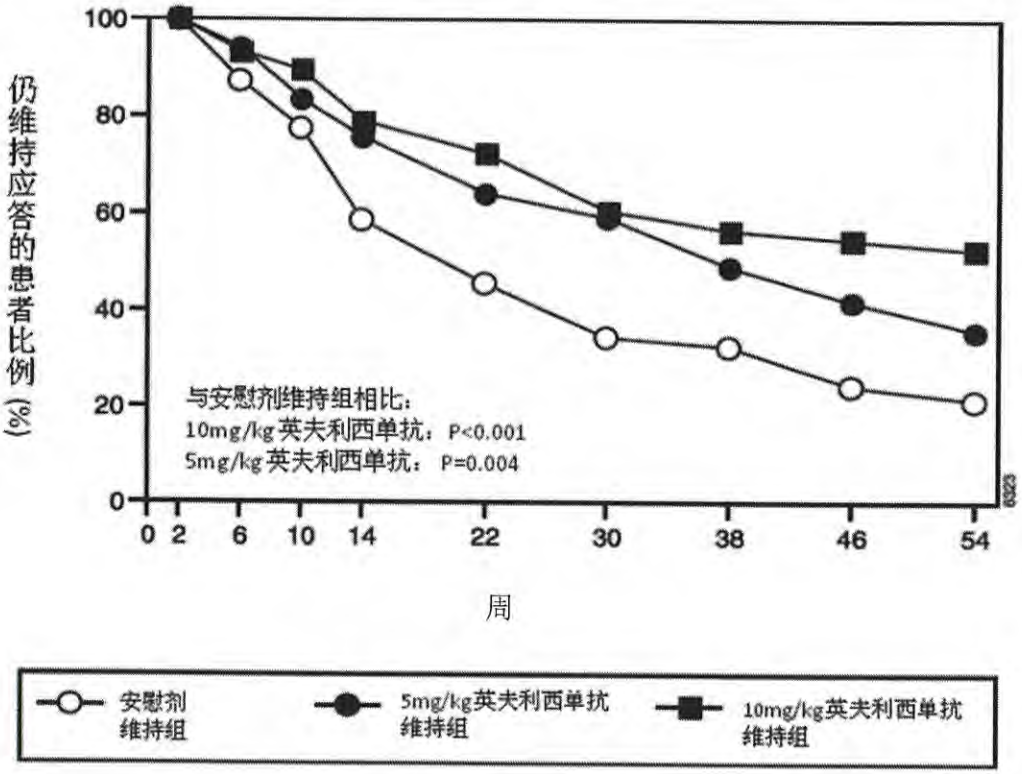


图 2：第 54 周仍维持应答的患者比例（Kaplan-Meier 评分）

在基线出现黏膜溃疡且参与内窥镜研究的 78 名患者中，第 10 周时，本品维持组 13/43 名患者内窥镜检查显示黏膜愈合，而安慰剂组 1/28 名患者达到黏膜愈合。第 10 周出现黏膜愈合的本品治疗患者中，9/12 名患者在第 54 周也达到黏膜愈合。

获得应答但随后失去应答的患者将可接受比原随机分配剂量高出 5mg/kg 的本品治疗。这些患者多数能对较高剂量产生应答。在第 2 周未出现应答的患者中，59%（92/157）本品维持组患者在第 14 周出现应答，51%（39/77）安慰剂维持组患者出现应答。对于第 14 周未出现应答的患者，进一步治疗并未带来显著的临床应答。

瘘管性克罗恩病

通过 2 项在瘘管性克罗恩病成年患者（出现瘘管至少 3 个月）中进行的随机、双盲、安慰剂对照试验评价了本品的安全性和有效性。在研究中，允许患者同时使用糖皮质激素、5-氨基水杨酸、抗生素、甲氨蝶呤、6-巯嘌呤和/或硫唑嘌呤。

在第 1 项试验中，有 94 名患者在第 0、2 和 6 周接受安慰剂或本品治疗。此项临床试验中观察到 5mg/kg 本品组（p=0.002）和 10mg/kg 本品组（p=0.021）瘘管应答（在未增加药物或手术治疗的情况下，在连续至少 2 次随访中，克罗恩病患者轻压有引流液的肠外瘘数量降低≥50%）的患者比例分别为 68%（21/31）和 56%（18/32），而安慰剂组为 26%(8/31)。本品组患者显效时间中位值和疗效持续时间中位值分别为 2 周和 12 周。本品组瘘管全部愈合的患者比例为 52%，而安慰剂组的比例为 13%（P<0.001）。

在第 2 项试验（ACCENT II）中，入组的患者至少有一个引流性肠外瘘（肛周、腹部）。所有患者在第 0、2 和 6 周接受 5mg/kg 本品治疗。患者第 14 周随机分配至安慰剂或 5mg/kg 本品维持组。患者在第 14 周接受维持剂量治疗，随后每 8 周进行一次治疗，直到第 46 周。第 10 周和 14 周均获得瘘管应答（瘘管应答定义与第 1 项试验中相同）的患者与失去应答的患者分开进行随机。试验的终点为从随机分组直至应答消失的时间。

在所有随机分组的患者（从 296 名中初步纳入 273 名患者）中，87%有肛周瘘，14%有腹瘘，8%有直肠阴道瘘。高于 90%的患者曾使用过免疫抑制剂或抗生素。

第 14 周时，65%（177/273）的患者出现瘘管应答。本品维持组的应答持续时间长于安慰剂维持组（图 3）。第 54 周时，本品组无引流性瘘管的患者比例为 38%（33/87），安慰剂组为 22%（20/90）（P=0.002）。与安慰剂维持组相比，本品维持组患者存在住院次数减少的趋势。

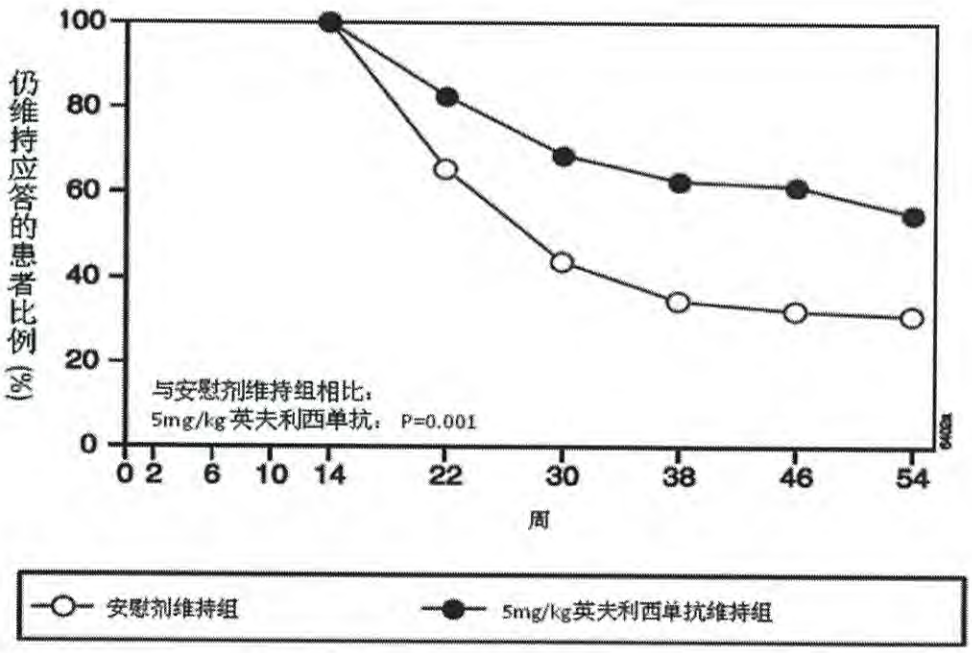


图 3：第 54 周仍维持瘘管应答的患者比例（生活量表）

获得应答但随后失去应答的患者将可接受比原随机分配剂量高出 5mg/kg 的本品治疗。安慰剂维持组患者给予 5mg/kg 本品后，66%（25/38）出现应答，57%（12/21）的本品维持组患者对 10mg/kg 剂量出现应答。

对于第 14 周未出现应答的患者，进一步治疗并未带来显著的临床应答。

各组出现新瘘管的患者比例相似（总体上达 17%），出现脓肿的患者数量相似（总体上达 15%）。

儿童活动性克罗恩病

一项随机、开放性临床试验（REACH 研究）在 112 例 6～17 岁对传统治疗应答不足的中重度克罗恩病患者（儿童 CDAI 中值为 40）中评价了本品的有效性和安全性。所有患者均需要接受稳定剂量的 6-MP、AZA 或 MTX 治疗（35%的患者在基线时也接受糖皮质激素治疗）。第 0、2 和 6 周给予 5mg/kg 英夫利西单抗治疗。第 10 周有临床应答的患者随机分配接受每 8 周或每 12 周 5mg/kg 英夫利西单抗维持治疗。允许维持治疗中失应答的患者转入高剂量（10mg/kg）组和/或缩短给药间隔（间隔 8 周）。第 10 周有临床应答的患者百分比为 88.4%（99/112）。第 10 周有临床缓解的患者百分比为 58.9%（66/112）。30 周时给药间隔为 8 周组的临床缓解率较高（59.6%,31/52），给药间隔 12 周组较低（35.3%,18/51；p=0.013）。54 周时，间隔 8 周维持治疗组和间隔 12 周维持治疗组数据分别为 55.8%（29/52）和 23.5%（12/51），p<0.001。

基线时接受糖皮质激素治疗的患者中，第 30 周时每 8 周维持治疗组患者无

糖皮质激素临床缓解的比例为45.8%，而每12周维持治疗组为33.3%。第54周时每8周维持治疗组患者无糖皮质激素临床缓解的比例为45.8%，而每12周维持治疗组为16.7%。

强直性脊柱炎

一项对279例活动性强直性脊柱炎患者进行的随机、多中心、双盲、安慰剂对照研究评价了本品的安全性和有效性。患者（年龄为18~74岁）入组标准符合修订版纽约标准对强直性脊柱炎的定义。疾病处于活动期，Bath强直性脊柱炎活动性指数（BASDAI）评分>4且脊柱痛>4[视觉模拟评分（VAS）为0~10]。研究排除了脊柱完全强直的患者，并且禁止使用改善病情抗风湿药（DMARDs）和全身用糖皮质激素。患者分别在第0、2、6、12和18周通过静脉给予剂量为5mg/kg的本品或安慰剂。

强直性脊柱炎症状和体征的改善情况通过ASAS（强直性脊柱炎评估）20疗效标准进行评价，在第24周，本品组和安慰剂组症状和体征改善达ASAS20疗效的患者比例分别为60%和18%（p<0.001）。此改善可在第2周被观察到，并且持续至第24周（图4和表12）。

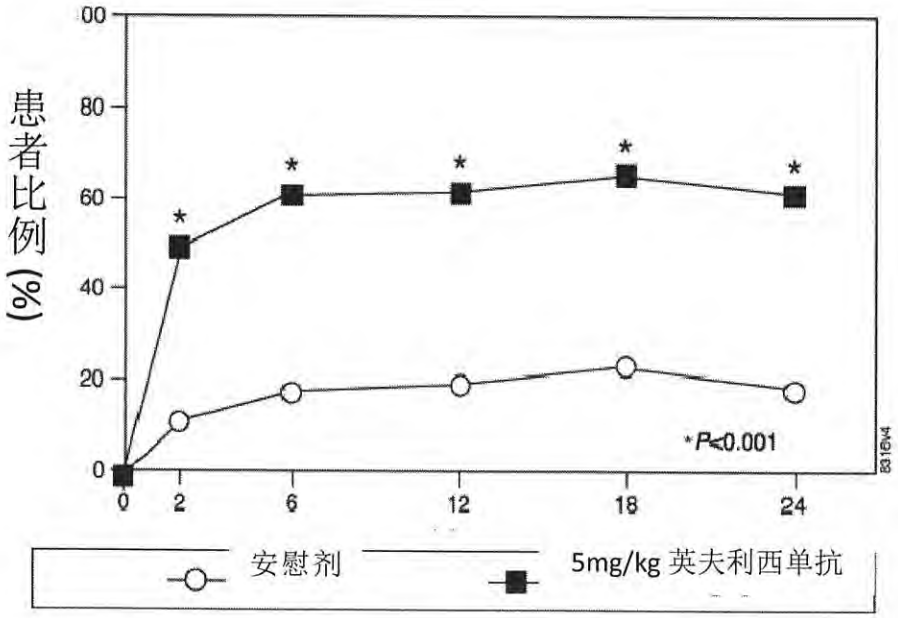


图4：达到ASAS20疗效的患者比例

在第24周，本品组达到ASAS50和ASAS70疗效的患者比例分别为44%和28%，而安慰剂组分别为9%和4%（P<0.001）。22%的本品组患者可达到低疾病活动状态[4个ASAS评估指标均<20（分数范围是0~100mm）]，而安慰剂组仅为1%（P<0.001）。

表12：强直性脊柱炎疾病活动度的组成部分

	安慰剂（n=78）		本品5mg/kg（n=201）		*P*值
	基线	24周	基线	24周	
ASAS20疗效标准（平均值）					
患者总体评估[a]	6.6	6.0	6.8	3.8	<0.001
脊柱疼痛[a]	7.3	6.5	7.6	4.0	<0.001
BASFI[b]	5.8	5.6	5.7	3.6	<0.001
炎症[c]	6.9	5.8	6.9	3.4	<0.001
急性期反应物					
CRP中位值[d]（mg/dL）	1.7	1.5	1.5	0.4	<0.001
脊柱活动性（cm，平均值）					
改良Schober试验[e]	4.0	5.0	4.3	4.4	0.75
胸腔扩张[e]	3.6	3.7	3.3	3.9	0.04
耳缘至墙[e]	17.3	17.4	16.9	15.7	0.02
侧向脊柱弯曲[e]	10.6	11.0	11.4	12.9	0.03

[a] 以VAS测量，0=“无”，10=“重度”
[b] 巴氏强直性脊柱炎功能指数（BASFI），10个问题的平均值
[c] 炎症，取6个BASDAI问题中至少2个问题的平均值
[d] CRP正常范围是0~1.0mg/dL
[e] 脊柱活动性正常值：改良型Schober试验：>4cm；胸腔扩张：>6cm；耳缘至墙距离：<15cm；侧向脊柱弯曲：>10cm

与健康相关的生活质量经 SF-36 进行评价，与基线相比，第 24 周时本品组 SF-36 躯体功能总体评分改善的中位值为 10.2，而安慰剂组为 0.8（P<0.001）。SF-36 心理健康评分，本品组或安慰剂组均未发生变化。

此研究结果与一项 70 例强直性脊柱炎患者进行的多中心、双盲、安慰剂对照研究的结果相似。

斑块型银屑病

在评估英夫利西单抗安全性和有效性的 3 项随机、双盲、安慰剂对照研究中，受试者为 18 岁及 18 岁以上的慢性、稳定性斑块型银屑病患者，其体表面积（BSA）≥10%且银屑病面积和严重程度指数评分（PASI）≥12，适合系统治疗或光疗。点滴状、红皮病型或脓疱型银屑病患者被排除。研究期间不允许患者接受其它银屑病治疗，但在研究开始 10 周之后可以在面部和腹股沟处使用弱效外用糖皮质激素。

研究 I（EXPRESS）在 378 例适合接受光疗或系统治疗的斑块型银屑病患者中评价了英夫利西单抗的诱导和维持疗法的有效性和安全性。患者在第 0、2 和 6 周输注

5mg/kg 英夫利西单抗或安慰剂，随后每 8 周接受一次维持治疗（安慰剂组至第 22 周；英夫利西单抗组至第 46 周）。在第 24 周时，安慰剂组患者交叉接受英夫利西单抗诱导治疗（5mg/kg），然后每 8 周接受一次维持治疗。在 46 周内，最初被随机分配为接受本品治疗的患者继续每隔 8 周使用剂量为 5mg/kg 的英夫利西单抗。所有治疗组的基线 PASI 评分中位值为 21，基线的静态医生整体评估（sPGA）为中度（52%的患者）、显著（36%的患者）、重度（2%的患者）。此外，75%患者的 BSA>20%。71%患者过去接受过系统治疗，82%接受过光疗。

研究 II（EXPRESS II）评估了 835 例接受安慰剂或 3mg/kg 和 5mg/kg 剂量英夫利西单抗患者的有效性和安全性。在第 0、2、6 周的诱导期对他们进行评估。第 14 周时，将每个英夫利西单抗给药组的患者随机分为接受维持治疗的给药组（每 8 周给药一次）和按需要治疗的给药组（PRN），治疗持续到 46 周。第 16 周时，安慰剂组交叉至英夫利西单抗诱导治疗组（5mg/kg），之后进入到每 8 周的维持治疗（5mg/kg）。在所有治疗组中，基线 PASI 评分中位值为 18，63%患者的 BSA>20%。55%的患者过去接受过系统治疗，64%的患者曾接受过光疗。

研究 III（SPIRIT）评价了 249 例曾经接受过补骨脂素联合紫外线照射（PUVA）或其它系统治疗的银屑病患者。这些患者在第 0、2、6 周随机接受安慰剂或者剂量为 3 mg/kg 或 5 mg/kg 的英夫利西单抗治疗。在 26 周时，sPGA 评分为中度或显著的患者（得分不低于 3 分，分数范围是 0~5 分）接受随机剂量的一次额外治疗。在所有治疗组中，基线 PASI 评分的中位值为 19，基线 sPGA 的评分是中度（62%患者）、显著（22%）、严重（3%）。此外，75%患者的 BSA >20%。入组研究的患者中有 114 人（46%）在 26 周时使用了额外剂量的药物。

在研究 I、II 和 III 中，在第 10 周时主要终点为达到 PASI75（PASI 评分自基线改善 75%）的患者比例。在研究 I 和研究 III 中，另一种评价结果用 sPGA 评估包括达到清除或最轻患者的比例。sPGA 是一种包含 6 个类别，评分范围从 5=严重至 0=清除来表示医生根据厚度、红斑和鳞屑来评估银屑病严重程度。治疗成功被定义为清除或最轻，包括无斑块突起或斑块突起很轻，皮疹呈淡红色，<5%的斑块上无或覆盖细小鳞屑。

研究 II 还根据相对性医生整体评估（rPGA）标准评估了达到清除或最小的患者百分比。rPGA 以基线水平为基础，它包含 6 个类别，评分范围从 6=严重至 1=清除。总体病变的分级依据是皮疹面积占全身体表面积的百分比，以及厚度、鳞屑和红斑的程度。治疗成功被定义为清除或最轻，好转的标志是表现为粉红色或色素沉着的显著改善（接近正常的皮肤纹理；可能存在某些红斑），这些研究的结果如表 13 所示。

表 13：银屑病研究 I、II、III 中，在 10 周时达到 PASI75 的患者的百分率和

医生整体评估达到治疗“成功”的百分率

	安慰剂	英夫利西单抗	
		3mg/kg	5mg/kg
银屑病研究I-随机患者[a]	77	---	301
PASI75	2（3%）	---	242（80%）*
sPGA	3（4%）	---	242（80%）*
银屑病研究II-随机患者[a]	208	313	314
PASI75	4（2%）	220（70%）*	237（75%）*
rPGA	2（1%）	217（69%）*	234（75%）*
银屑病研究III-随机患者[a]	51	99	99
PASI75	3（6%）	71（72%）*	87（88%）*
sPGA	5（10%）	71（72%）*	89（90%）*

* 与安慰剂对比的P<0.001

[a] 第10周遗失了数据的患者被认为属于未响应患者

[b] 对于第10周遗失数据的患者，研究者输入的是末次观察数据。

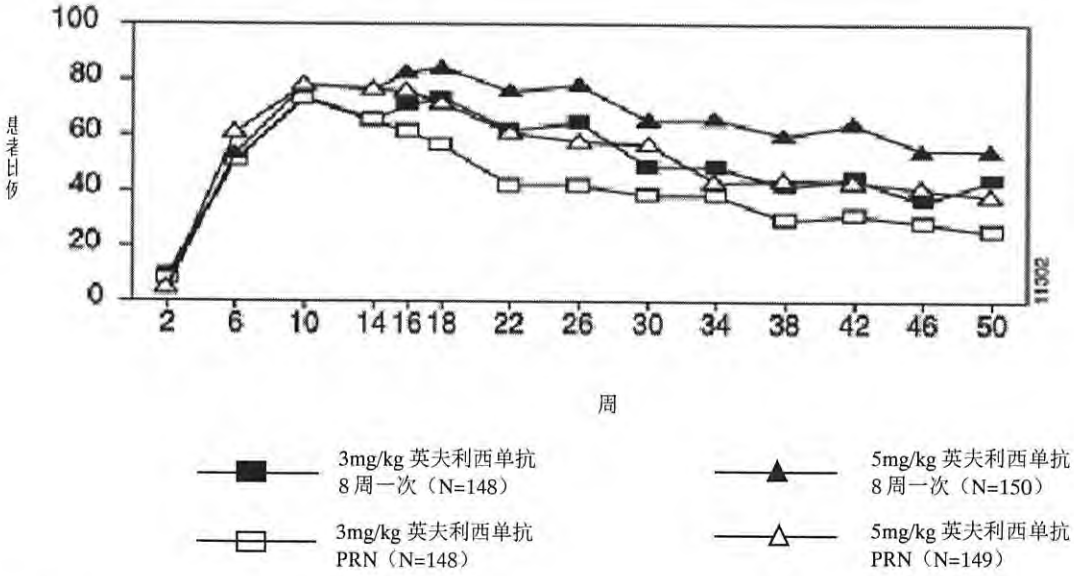
研究 I 里，对于银屑病皮疹面积更广泛且接受过光疗的患者亚组，使用 5mg/kg 英夫利西单抗的患者有 85%在第 10 周时达到了 PASI75，而安慰剂组的相应数据为 4%。

研究 II 里，对于银屑病皮疹面积更广泛且接受过光疗的患者亚组，使用 3mg/kg 和 5mg/kg 英夫利西单抗的患者有 72%和 77%在第 10 周时达到了 PASI75，而安慰剂组的相应数据为 2%。研究 II 里，对于银屑病皮疹面积更广泛，但不能耐受光疗或光疗治疗失败的患者，使用 3mg/kg 和 5mg/kg 英夫利西单抗的患者有 70%和 78%在第 10 周时达到了 PASI75，而安慰剂组为 2%。

在研究 II 中，研究者对 3mg/kg 和 5mg/kg 剂量组的 292 和 297 例英夫利西单抗治疗患者进行了有关疗效维持时间的评估。根据第 10 周的 PASI 疗效和研究地点对患者进行分层，自第 14 周开始，再次将本品治疗组的患者随机分为两组，让患者接受每 8 周维持治疗或按需治疗（PRN）。

相对于按需治疗的患者而言，每 8 周接受维持治疗的患者在 50 周达到 PASI75 比例更高，而且每 8 周给药 5mg/kg 组具有更好的疗效。图 5 显示了这些结果。英夫利西单抗的血清浓度在第 46 周降到谷底，在每 8 周给药组中，5mg/kg 组有 54%的患者达到 PASI75，而 3mg/kg 组为 36%。在每 8 周给药 3mg/kg 的患者中，达到 PASI75 的患者比例低于 5mg/kg 给药组，且可检测到的血清英夫利西单抗的患者比例也较低。

产生这种现象的部分原因可能与抗体产生率较高有关。此外，对于第 10 周取得疗效的患者，每 8 周输注 5mg/kg 英夫利西单抗可以让患者的疗效维持更长时间。无论是每 8 周维持治疗还是按需治疗，各患者亚组的疗效均有随时间下降的现象。在研究 I 为期 50 周的时间内，每 8 周使用 5mg/kg 英夫利西单抗的维持给药组所取得的结果与研究



II 的结果相似。

图 5：至 50 周 PASI 从基线达到≥75%改善患者的比例（患者在 14 周时随机化）

未曾在斑块型银屑病患者中评价英夫利西单抗治疗超过 50 周的疗效和安全性。

溃疡性结肠炎

通过在接受传统治疗【口服糖皮质激素、氨基水杨酸盐和/或免疫调节剂（6-MP、AZA）】效果不佳的中重度活动性溃疡性结肠炎（UC）患者（Mayo 评分 6-12；内镜检查分项评分≥2）中开展的两项随机、双盲、安慰剂对照临床试验（ACT I 和 ACT II）评估了英夫利西单抗的安全性和有效性。允许稳定剂量的口服氨基水杨酸盐、糖皮质激素和/或免疫调节剂合并治疗。两项研究中，患者随机分配接受安慰剂、5 mg/kg 英夫利西单抗或 10 mg/kg 英夫利西单抗，用药时间为第 0、2、6、14 和 22 周，以及 ACT 1 中第 30、38 和 46 周。第 8 周之后允许糖皮质激素减量。

表 14：对第 8 和 30 周时的临床应答、临床缓解和粘膜愈合产生的效应

ACT 1 和 2 的汇总数据

		英夫利西单抗		
	安慰剂	5 mg/kg	10 mg/kg	汇总
随机分组的受试者	244	242	242	484
临床应答和持续临床应答的受试者百分比				
第 8 周时的临床应答 [a]	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
第 30 周时的临床应答 [a]	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%

持续应答（第 8 周和第 30 周时均获得临床应答）[a]	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
临床缓解和持续缓解的受试者百分比				
第 8 周时的临床缓解 [a]	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
第 30 周时的临床缓解 [a]	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
持续缓解（第 8 周和第 30 周时均获得临床缓解）[a]	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
粘膜愈合的受试者百分比				
第 8 周时的粘膜愈合 [a]	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
第 30 周时的粘膜愈合 [a]	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%
[a] 对于每个英夫利西单抗治疗组 vs. 安慰剂组而言，$p < 0.001$				

在 ACT 1 研究中评估了截至第 54 周时英夫利西单抗的有效性。第 54 周时，合并英夫利西单抗治疗组中 44.9%的患者获得临床应答，与之相比安慰剂治疗组为 19.8%（$p < 0.001$）。第 54 周时合并英夫利西单抗治疗组中获得临床缓解和粘膜愈合的患者比例高于安慰剂治疗组（分别为 34.6% vs. 16.5%，$p < 0.001$ 和 46.1% vs. 18.2%，$p < 0.001$）。第 54 周时合并英夫利西单抗治疗组中获得持续应答和持续缓解的患者比例高于安慰剂治疗组（分别为 37.9% vs. 14.0%，$p < 0.001$；和 20.2% vs. 6.6%，$p < 0.001$）。

第 30 周（22.3% vs. 7.2%，$p < 0.001$，汇总 ACT 1 和 ACT 2 数据）和第 54 周（21.0% vs. 8.9%，p=0.022，ACT 1 数据）时，合并英夫利西单抗治疗组中能够在糖皮质激素停药的同时维持临床缓解的患者比例高于安慰剂治疗组。

从基线至第 54 周，对 ACT 1 和 ACT 2 研究及延长期所做的汇总数据分析显示，英夫利西单抗治疗后溃疡性结肠炎相关住院和外科手术减少。5mg/kg 和 10 mg/kg 英夫利西单抗治疗组的溃疡性结肠炎相关住院次数显著低于安慰剂组（每 100 受试者-年的平均住院次数：21 和 19 次 vs. 安慰剂组 40 次；分别为 p=0.019 和 p=0.007）。5mg/kg 和 10 mg/kg 英夫利西单抗治疗组的溃疡性结肠炎相关外科手术次数也低于安慰剂组（每 100 受试者-年的平均外科手术次数：22 和 19 次 vs. 34 次；分别为 p=0.145 和 p=0.022）。

汇总 ACT 1 和 ACT 2 研究及延长期收集的研究药物首次输注后 54 周内任何时间接受结肠切除术的受试者比例。5 mg/kg 英夫利西单抗组（28/242 或 11.6% [无显著差异]）和 10 mg/kg 英夫利西单抗组（18/242 或 7.4% [p=0.011]）中接受结肠切除术的受试者少于安慰剂组（36/244；14.8%）。

另外一项随机、双盲试验（C0168Y06）在静脉糖皮质激素治疗失败的中重度活动性溃疡性结肠炎且因此存在较高结肠切除术风险的住院患者（n=45）中评价了英夫利西单抗降低结肠切除术发生率的疗效。5 mg/kg 英夫利西单抗单次给药组的患者在研究输注后 3 个月内接受结肠切除术的患者显著少于安慰剂组（分别为 29.2% vs. 66.7%，p=0.017）。

在 ACT 1 和 ACT 2 中，疾病特异性量表 IBDQ 和通用 36 项目调查短表（SF-36）均显示有统计学意义的改善，证实英夫利西单抗可改善生命质量。

【药理毒理】

药理作用

本品为人-鼠嵌合单克隆抗体，可与 TNFα的可溶形式和跨膜形式以高亲和力结合，抑制 TNFα与受体结合，从而使 TNF 失去生物活性。TNFβ（淋巴毒素α）是一种与 TNFα利用相同受体的细胞因子，但本品并不抑制 TNFβ的活性。TNFα的生物活性包括：诱导致炎细胞因子，如白介素-1 和白介素（IL）-6 生成；增加内皮层通透性和内皮细胞及白细胞表达粘附分子以增强白细胞迁移；活化嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的功能活性；诱生急性期反应物和其它肝脏蛋白质以及诱导滑膜细胞和/或软骨细胞产生组织降解酶。在体外和体内试验中，表达跨膜 TNFα的细胞与本品结合后可被溶解。在利用人体纤维母细胞、内皮细胞、嗜中性粒细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和上皮细胞进行的多项体外生物检测中，本品均可抑制 TNFα的功能活性。抗 TNFα抗体可降低小绢猴结肠炎模型的疾病活动性。在鼠类胶原诱导性关节炎模型进行的试验中，抗 TNFα抗体还可减轻滑膜炎和关节侵蚀。对由人体 TNFα表达所致的多关节炎的转基因小鼠，本品可预防该疾病的发生，且对已患病的小鼠，在给药后可使被炎症侵蚀的关节恢复。在体内试验中，本品可与人体 TNFα迅速形成稳定复合物，从而使 TNFα失去生物活性。

在类风湿关节炎、克罗恩病和强直性脊柱炎患者的相关组织和体液中可测出高浓度的 TNFα。对于类风湿关节炎，本品可减少炎性细胞向关节炎症部位的浸润；减少介导细胞粘附的分子[内皮细胞选择素、细胞间粘附分子-1（ICAM-1）和血管细胞粘附分子-1（VCAM-1）]的表达；减少化学诱导作用[白介素 8（IL-8）和单核细胞趋化蛋白（MCP-1）]及组织降解作用[基质金属蛋白酶（MMP）1 和 3]。克罗恩病和类风湿关节炎患者经本品治疗后，血清中白介素-6（IL-6）和 C-反应蛋白（CRP）的水平降低。经本品治疗的患者，其外周血液淋巴细胞在数量上和对促有丝分裂作用的增生反应（体外试验）上，较未接受治疗的患者并无显著降低。经本品治疗的银屑病型关节炎患者中，其 T 细胞和滑膜内血管的数量下降，银屑病皮肤病变和滑膜内巨噬细胞的数量下降。

首次给药后，在基线期、第 3 天、第 10 周时，对损伤皮肤进行的活组织检查表明本品会改变斑块型银屑病组织病理学特征。本品能降低皮肤厚度和炎症细胞的渗入，下调淋巴细胞抗原（CLA）阳性的表皮活化炎症细胞的表达，包括 CD3-、CD4-、CD8-阳性的淋巴细胞，下调 CD1 阳性的表皮黑素细胞的表达。

对使用本品 4 周后结肠的组织学进行研究，显示 TNFα检出浓度较使用前有显著降低。克罗恩病患者使用本品治疗后，也可观察到炎症反应标记物 C-反应蛋白（CRP）血清浓度的显著降低。使用本品后，患者体内的淋巴细胞、单核细胞和嗜中性粒细胞

数量趋向正常，对外周血白细胞总数的影响极小。相对未使用本品治疗的患者，使用本品治疗后，患者体内的外周血单核细胞（PBMC）因刺激而增生的反应并未减少，且应激后的 PBMC 在产生细胞因子方面无显著变化。对肠粘膜固有层的活体组织分析显示本品可减少能表达 TNFα和γ-干扰素的单核细胞数量。其它组织学研究表明本品可减少炎性细胞向肠内病变部位的浸润以及这些部位炎症标记物的量。

对使用本品的中重度活性溃疡性结肠炎患者，在给药前、第 8、30 周进行的结肠活组织检查表明本品可促使组织学上的粘膜愈合和粘蛋白表达下降。粘蛋白是组织损害的标志。使用本品治疗 8 周后炎症因子 HLA-DR、CD3+淋巴细胞和中性粒细胞联合明胶酶 B、髓过氧化酶水平下调。

首次使用本品治疗后最初的两周内，中重度溃疡性结肠炎患者的血清致炎细胞因子 IL-2R、IL-6、IL-8 和 ICAM 水平降低了。这种作用会普遍存在于首次使用本品治疗后的第 8 至 30 周。

毒理研究

遗传毒性

在小鼠体内微核试验或鼠沙门氏菌-大肠杆菌（Ames）实验中，未发现本品有致突变性。在人体淋巴细胞进行的试验中未观察到染色体畸变。尚不知这些发现对人体的意义。

生殖毒性

cV1q 是一种与本品类似的抗体，可以抑制小鼠体内 TNFα的活性。采用 cV1q 进行的生育力和一般生殖毒性研究中，未观察到其对动物生育力的影响。尚不清楚注射用英夫利西单抗是否损害人的生育力。

致癌性

利用接受 cV1q 抗小鼠 TNFα的抗体的小鼠进行的一项重复剂量毒理学研究，以对该抗体的致癌性进行了评价。小鼠分为 3 组，每周分别接受对照品、cV1q10mg/kg、40mg/kg，持续 6 个月，每周 10mg/kg 和 40mg/kg 的剂量显示 cV1q 未对小鼠中产生致癌性。

【药代动力学】

成人单次静脉输注英夫利西单抗 3mg/kg 至 20mg/kg，最大血清药物浓度与剂量呈线性关系。稳态时的表观分布容积与剂量无相关性，显示本品主要分布于血管腔隙内。类风湿关节炎 3~10mg/kg 单剂量、克罗恩病 5mg/kg 单剂量、斑块型银屑病 3~5mg/kg 单剂量用药的药代动力学结果显示，英夫利西单抗终末半衰期中位值为 7.7~9.5 天。

本品首剂给药后，第2和6周重复输注得到的浓度-时间曲线与估算的结果相似。每隔4周或8周进行3mg/kg或10mg/kg重复给药时，英夫利西单抗未出现全身性的蓄积。英夫利西单抗在抗英夫利西单抗抗体阳性患者中药物清除率增加。使用本品3~10mg/kg维持剂量治疗8周后，英夫利西单抗中位血清浓度约为0.5~6μg /ml，但是当患者呈本品的抗体阳性时无法再检测到英夫利西单抗浓度（<0.1μg /ml）。在年龄、体重、性别亚组患者中未发现清除率和分布容积存在明显差异。尚不清楚肝损伤或肾损伤患者中英夫利西单抗的药物清除率或分布容积是否存在差异。

克罗恩病或溃疡性结肠炎的儿童（6~17岁）和成人患者给予5mg/kg本品，药代动力学特征（包括峰浓度、谷浓度以及终末半衰期）大体相似。

以溃疡性结肠炎（N=60）、克罗恩病（N=112）、幼年型类风湿性关节炎（N=117）和川崎病（N=16）患者（总体年龄范围2月龄至17岁）的数据为基础进行的群体药代动力学分析提示，英夫利西单抗的总清除率未随体重增加而线性增加。因此，以本品5 mg/kg每8周给药一次后，6～17岁儿童患者的中位稳态英夫利西单抗暴露水平（稳态浓度-时间曲线下面积，AUCss）预计较成人的中位稳态药物暴露水平低约20%，在2岁至6岁以下儿童患者的中位AUCss预计较成人低约40%（这一估计是基于有限的患者人数）。

【贮藏】

2~8°C避光保存

【包装】

玻璃瓶装，1瓶/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

JS20150071

【注册证号】

S20171001

【生产企业】

企业名称：Cilag AG

生产地址：Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen，Switzerland

国内联系方式

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市万寿北路 34 号

邮政编码：710043

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）8257 6616

网址：http://www.xian-janssen.com.cn

理局
件