

核准日期：2019年08月29日

修改日期：2020年04月23日

2020年09月02日

2020年12月29日

2022年07月26日

依奇珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：依奇珠单抗注射液

商品名称：拓咨® TALTZ®

英文名称：Ixekizumab Injection

汉语拼音：Yiqizhu Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：依奇珠单抗（由CHO细胞生产的重组人源化单克隆抗体）

辅料：枸橼酸钠、无水枸橼酸、氯化钠、聚山梨酯80、注射用水

【性状】

本品为澄清至乳光，无色至微黄色至微棕色溶液，基本无可见颗粒。

【适应症】

斑块型银屑病

本品用于治疗适合系统治疗或光疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者。

强直性脊柱炎

本品用于常规治疗疗效欠佳的活动性强直性脊柱炎成人患者。

【规格】

80mg/mL（自动注射器）

【用法用量】

本品应在具有诊断和治疗本品适应症经验的医师指导和监督下使用。

剂量

斑块型银屑病

推荐剂量为在第0周皮下注射160 mg（80 mg注射两次），之后分别在第2、4、6、8、10和12周各注射80 mg（注射一次），然后维持剂量为80 mg（注射一次）每4周一次。

强直性脊柱炎

推荐剂量为在第0周皮下注射160 mg（80 mg注射两次），之后80 mg每4周一次。

老年患者（≥65岁）

无需调整剂量（参见【药代动力学】）。

年龄≥75岁受试者的信息有限。

肾脏或肝脏损害

本品尚未在这些患者群体中开展研究。无法提出剂量建议。

给药方法

皮下给药。

本品用于皮下注射。可轮换使用注射部位。如果可能，应避免将银屑病受累皮肤作为注射部位。不得剧烈摇晃溶液/自动注射器。

经过适当的皮下注射技术培训后，如果医护人员确定适当的话，患者可以自行注射依奇珠单抗。但是，医师应确保对患者进行适当的随访。包装说明书中包含全面的使用说明。

【不良反应】

安全性摘要

报告频率最高的药物不良反应（ADR）是注射部位反应（15.5%）和上呼吸道感染（16.4%）（鼻咽炎最为常见）。

不良反应列表

按 MedDRA 系统器官分类列出来自临床研究和上市后报告(表 1)的 ADR。

在每个系统器官类别中，按发生频率排序 ADR，发生频率最高的排列在前。在同一频率组中，按严重程度降序排列药物不良反应。此外，每个 ADR 的相应频率类别基于以下惯例：十分常见 ($\geq 1/10$)；常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；偶见 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)；罕见 ($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)；十分罕见 ($< 1/10000$)。

共计 8956 名斑块型银屑病、银屑病关节炎、中轴型脊柱关节炎和其他自身免疫疾病患者在设盲和开放标签临床研究中接受了依奇珠单抗治疗。其中，6385 名患者至少暴露于依奇珠单抗一年，累计暴露 19833 成人患者年，196 名儿童患者累积暴露 207 患者年。

表 1. 临床研究和上市后报告中的不良反应列表

| 系统器官类别 | 频率 | 不良反应 |
|----------------|------|-----------------------|
| 感染及侵染类疾病 | 十分常见 | 上呼吸道感染 |
| | 常见 | 癣、单纯疱疹（皮肤粘膜） |
| | 偶见 | 流感、鼻炎、口腔念珠菌病、结膜炎、蜂窝织炎 |
| 血液及淋巴系统疾病 | 偶见 | 中性粒细胞减少症、血小板减少症 |
| 免疫系统疾病 | 偶见 | 血管性水肿 |
| | 罕见 | 速发严重过敏反应 |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 常见 | 口咽痛 |
| 胃肠系统疾病 | 常见 | 恶心 |
| | 偶见 | 炎症性肠病 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 偶见 | 荨麻疹、皮疹、湿疹 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 十分常见 | 注射部位反应 ^a |

^a 见特定不良反应的描述

特定不良反应的描述

注射部位反应

观察到的最常见注射部位反应是红疹和疼痛。这些反应的程度主要为轻度至中度，并且未导致停用依奇珠单抗。

合并 Q2W 和 Q4W 组数据后分析，在成人斑块型银屑病研究中，与体重 ≥ 60 kg 受试者相比，体重 < 60 kg 的受试者中注射部位反应更常见（25% vs. 14%）；在银屑病关节炎研究中，与体重 ≥ 100 kg 的受试者相比，体重 < 100 kg 的受试者中注射部位反应更常见（24% vs. 13%）。在中轴型脊柱关节炎研究中，体重 < 100 kg 的受试者中注射部位反应与体重 ≥ 100 kg 的组相似（14% vs. 9%）。注射部位反应频率的增加并未增加斑块型银屑病、银屑病关节炎或中轴型脊柱关节炎研究的退出率。

感染

在成人斑块型银屑病患者中进行的 3 期临床研究的安慰剂对照阶段中，接受依奇珠单抗治疗 12 周的患者中 27.2% 的患者发生感染，而接受安慰剂治疗的患者中 22.9% 的患者发生感染。

大多数感染不严重，其程度为轻度至中度，其中大多数不需要停止治疗。13 名（0.6%）接受依奇珠单抗治疗的患者和 3 名（0.4%）接受安慰剂治疗的患者发生严重感染（参见【注意事项】）。在整个治疗期间，52.8% 接受依奇珠单抗治疗的患者报告发生感染（每 100 患者年 46.9 例）。1.6% 接受依奇珠单抗治疗的患者报告发生严重感染（每 100 患者年 1.5 例）。

在银屑病关节炎和中轴型脊柱关节炎临床研究中观察到的感染发生率与在斑块型银屑病研究中观察到的相似，但除了银屑病关节炎患者中流感和结膜炎不良反应的发生频率为常见。

实验室检测结果中性粒细胞减少和血小板减少

在斑块型银屑病研究中，9% 接受依奇珠单抗治疗的患者发生中性粒细胞减少。在大多数病例中，血液中性粒细胞计数 $\geq 1000 / \text{mm}^3$ 。中性粒细胞减少可能是持续的、波动的或一过性的。0.1% 接受依奇珠单抗治疗的患者中性粒细胞计数 $< 1000 / \text{mm}^3$ 。通常，中性粒细胞减少不需要停用依奇珠单抗。3% 暴露于依奇珠单抗的患者从基线血小板数值正常减少为血小板数值在 $75000 / \text{mm}^3$ 至 $150000 / \text{mm}^3$ 之间。血小板减少可能是持续的、波动的或一过性的。

银屑病关节炎和中轴型脊柱关节炎临床研究中的中性粒细胞减少和血小板减少的发生率与斑块型银屑病研究中观察到的情况相似。

免疫原性

在推荐的给药方案下，接受依奇珠单抗治疗长达 60 周的成人斑块型银屑病患者中，大约 9%-17% 的患者产生了抗药物抗体，其中大部分为低滴度并且与临床应答降低无关。然而，大约 1% 的依奇珠单抗治疗患者被确认产生了中和抗体，与低药物浓度和临床应答降低相关。

在推荐的给药方案下，接受依奇珠单抗治疗长达 52 周的银屑病关节炎患者中，大约 11% 的患者产生了抗药物抗体，其中大多数为低滴度，且大约 8% 被确认产生了中和抗体。未观察到中和抗体的存在与对药物浓度或疗效的影响之间存在明显关联。

在推荐的给药方案下，接受依奇珠单抗治疗长达 12 周儿童银屑病患者中，21 名患者（18%）产生了抗药抗体，大约一半为低滴度，5 名患者（4%）被确认

产生了中和抗体，与低药物浓度相关，但与临床应答或不良事件无关。

在推荐的给药方案下，接受依奇珠单抗治疗长达 16 周的强直性脊柱炎患者中，5.2% 的患者产生了抗药抗体，其中大多数为低滴度，1.5%（3 名患者）产生了中和抗体。在这 3 名患者中，中和抗体阳性样本的依奇珠单抗浓度较低，这些患者均未达到 ASAS40 应答。在推荐的给药方案下，接受依奇珠单抗治疗长达 52 周的放射学阴性中轴型脊柱关节炎患者中，8.9% 的患者产生了抗药抗体，所有抗药抗体均为低滴度，没有患者产生中和抗体，且未观察到抗药抗体的存在与药物浓度、疗效或安全性之间存在明显关联。

在所有适应症中，免疫原性与治疗中出现的不良事件的关联尚未明确。

【禁忌】

对活性成分或任何辅料存在严重超敏反应者。

具有重要临床意义的活动性感染（例如活动性结核病，参见【注意事项】）。

【注意事项】

感染

依奇珠单抗治疗与感染发生率增高有关，如上呼吸道感染、口腔念珠菌病、结膜炎和癣（参见【不良反应】）。

对于具有重要临床意义的慢性感染或有复发性感染史的患者，应谨慎使用依奇珠单抗。如果出现提示感染的症状或体征，应指导患者寻求医学建议。若患者对抗感染标准治疗无应答或感染加重，应密切监测并停止使用依奇珠单抗。在感染康复前切勿恢复使用依奇珠单抗。

在开始依奇珠单抗治疗前，应对患者的结核病（TB）感染进行评估。活动性结核病（TB）患者不得使用依奇珠单抗。潜伏性结核病患者开始使用依奇珠单抗前应优先考虑进行抗结核治疗。对于有潜伏性或活动性结核病既往史患者，如果无法确定其是否经足疗程的治疗，在开始依奇珠单抗治疗前应先进行抗结核治疗。在依奇珠单抗治疗期间及治疗后，应密切监测患者活动性结核病的症状和体征。

超敏反应

目前已有严重超敏反应的报告，包括某些速发严重过敏反应、血管性水肿、荨麻疹，以及较少见的迟发（注射后 10-14 天）严重超敏反应，包括广泛性荨麻疹、呼吸困难和高抗体滴度。如果发生严重超敏反应，应立即停止使用依奇珠单

抗并开始适当的治疗。

炎症性肠病（包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎）

目前已有使用依奇珠单抗后炎症性肠病的新发或恶化病例的报告（参见【不良反应】）。不推荐炎症性肠病患者使用依奇珠单抗。如果患者出现炎症性肠病的体征和症状或出现原有炎症性肠病恶化，应停止依奇珠单抗的治疗，并应开始适当的医学治疗。

免疫接种

依奇珠单抗不应与活疫苗一起使用。无针对活疫苗应答影响的数据；对灭活疫苗应答相关数据不足（参见【临床试验】）。

对驾驶和操作机械能力的影响

依奇珠单抗对驾驶和操作机械没有影响或可忽略不计。

处置和其他操作的特殊注意事项

必须仔细遵循包装说明书中的自动注射器使用说明。

自动注射器仅供一次性使用。

如果本品出现颗粒或溶液混浊和/或明显棕色，则不应使用。

不得使用经过冷冻的依奇珠单抗。

任何未使用的药品或废料应按照当地要求进行处理。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄女性

在治疗期间以及治疗后至少 10 周内，育龄女性应使用有效的避孕措施避孕。

妊娠

在孕妇中使用依奇珠单抗的数据有限。动物研究并未表明依奇珠单抗对妊娠、胎仔/胎儿发育、分娩或产后发育具有直接或间接不良影响（参见【药理毒理】）。作为预防措施，最好避免在妊娠期间使用依奇珠单抗。

哺乳

目前尚不清楚依奇珠单抗是否在人乳汁中分泌或在摄入后全身吸收。然而，在食蟹猴中观察到乳汁中存在低水平的依奇珠单抗。应综合考虑孩子母乳

喂养的获益和女性接受治疗的获益，来决定是否停止母乳喂养或停止使用依奇珠单抗。

生育能力

尚未评估依奇珠单抗对人类生育能力的影响。动物研究未表明依奇珠单抗对生育有直接或间接不良影响（参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

本品在中国18岁以下儿童及青少年患者中用药的疗效及安全性尚未确立。

【老年用药】

无需调整剂量（参见【药代动力学】）。

年龄≥75岁受试者的信息有限。

【药物相互作用】

在斑块型银屑病研究中，尚未评估依奇珠单抗联合其他免疫调节剂或光疗法的安全性。

群体药代动力学数据分析表明，在银屑病关节炎患者中依奇珠单抗的清除不受合并使用甲氨蝶呤，或既往甲氨蝶呤或阿达木单抗暴露史的影响。

群体药代动力学数据分析表明，在强直性脊柱炎和放射学阴性中轴型脊柱关节炎患者中同时口服皮质类固醇、非甾体抗炎药或cDMARD（柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤）不会影响依奇珠单抗的清除率。

细胞色素P450底物

在斑块型银屑病患者中，与依奇珠单抗160 mg单次给药或80 mg每2周一次多次给药联用时，未观察到咖啡因（CYP1A2底物）、华法林（CYP2C9底物）、奥美拉唑（CYP2C19底物）或咪达唑仑（CYP3A底物）的暴露量发生具有临床意义的显著变化。由于银屑病受试者右美沙芬及其CYP2D6代谢产物去甲右美沙芬的暴露存在高度变异性（约±2倍），因而不能排除依奇珠单抗对CYP2D6活性的潜在影响。

【药物过量】

在临床试验中皮下注射剂量高达180 mg时未观察到剂量限制性毒性。临床试验中，单次过量皮下注射高达240 mg，未发生任何严重不良事件。如果发生药物过量，建议监测患者不良反应的任何体征或症状，并立即采取适当的对症治疗。

【临床试验】

斑块型银屑病

在适合光疗或系统治疗的中度至重度斑块型银屑病成人患者中进行的三项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究中评估了依奇珠单抗的疗效和安全性（UNCOVER-1、UNCOVER-2 和 UNCOVER-3）。还比较了依奇珠单抗与依那西普的疗效和安全性（UNCOVER-2 和 UNCOVER-3）。第 12 周时，随机分配接受依奇珠单抗且为静态医师总体评估（sPGA）（0,1）应答者的患者再次随机分配接受安慰剂或依奇珠单抗治疗 48 周（UNCOVER-1 和 UNCOVER-2）；随机分配接受安慰剂、依那西普或依奇珠单抗的 sPGA（0,1）无应答的患者接受依奇珠单抗治疗至 48 周。

在入组这些安慰剂对照研究的 3866 名患者中，64% 的患者曾接受过银屑病系统治疗（生物制剂、传统系统治疗或补骨脂素和紫外线 A[PUVA]光法）、43.5% 曾接受过光疗、49.3% 曾接受过传统系统治疗、26.4% 曾接受过生物制剂治疗。在所有患者中，14.9% 接受了至少一种抗 TNF α 制剂治疗，8.7% 接受了抗 IL-12/IL-23 治疗。23.4% 的患者在基线时有银屑病关节炎病史。

在全部三项试验中，共同主要终点为第 12 周时与安慰剂对比，银屑病面积和严重程度指数相对基线改善 $\geq 75\%$ （PASI 75）应答和 sPGA“0”（清洁）或“1”（几乎完全清洁）应答的患者比例。所有治疗组的患者中位基线 PASI 评分范围为 17.4 至 18.3；48.3% 至 51.2% 的患者基线 sPGA 评分为严重或非常严重，且平均基线瘙痒数字评分量表（瘙痒 NRS）评分范围为 6.3 至 7.1。

第 12 周时的临床应答

UNCOVER-1 入组了 1296 名患者。患者随机分配（1:1:1）接受安慰剂或依奇珠单抗（160 mg 起始剂量后每两周或每四周 80 mg [Q2W 或 Q4W]），为期 12 周。

表 2. 第 12 周时 UNCOVER-1 的疗效结果

| 终点 | 患者数量 (%) | | | 与安慰剂相比的应答率差异 (95%CI) | |
|-------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|
| | 安慰剂 (N=431) | 依奇珠单抗 80 mg Q4W (N = 432) | 依奇珠单抗 80 mg Q2W (N = 433) | 依奇珠单抗 80 mg Q4W | 依奇珠单抗 80 mg Q2W |
| sPGA“0”（清洁）或“1”（几乎完全清洁） | 14 (3.2) | 330 (76.4) ^a | 354 (81.8) ^a | 73.1 (68.8, 77.5) | 78.5 (74.5, 82.5) |
| sPGA“0”（清洁） | 0 | 149 (34.5) ^a | 160 (37.0) ^a | 34.5 (30.0, 39.0) | 37.0 (32.4, 41.5) |

| | | | | | |
|-----------------------------|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| PASI 75 | 17 (3.9) | 357 (82.6) ^a | 386 (89.1) ^a | 78.7 (74.7, 82.7) | 85.2 (81.7, 88.7) |
| PASI 90 | 2 (0.5) | 279 (64.6) ^a | 307 (70.9) ^a | 64.1 (59.6, 68.7) | 70.4 (66.1, 74.8) |
| PASI 100 | 0 | 145 (33.6) ^a | 153 (35.3) ^a | 33.6 (29.1, 38.0) | 35.3 (30.8, 39.8) |
| 瘙痒NRS降低 ≥4分 ^b | 58 (15.5) | 305 (80.5) ^a | 336 (85.9) ^a | 65.0 (59.5, 70.4) | 70.4 (65.4, 75.5) |

缩写：N=意向治疗人群中的患者数量

注：数据缺失的患者视为无应答者

^a 与安慰剂相比 $p < 0.001$

^b 基线瘙痒NRS≥4分患者：安慰剂组N=374、依奇珠单抗 80 mg Q4W组N=379、依奇珠单抗 80 mg Q2W组N=391

UNCOVER-2 入组了 1224 名患者。患者随机分配 (1:2:2:2) 接受安慰剂或依奇珠单抗 (160 mg 起始剂量后每两周或每四周 80 mg [Q2W 或 Q4W]) 或依那西普 50 mg 每周两次，为期 12 周。

表 3. 第 12 周时 UNCOVER-2 的疗效结果

| 终点 | 患者数量 (%) | | | | 与安慰剂相比的应答率差异 (95%CI) | |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------|
| | 安慰剂 (N=168) | 依奇珠单抗 80 mg Q4W (N = 347) | 依奇珠单抗 80 mg Q2W (N = 351) | 依那西普 50mg每周2 次 (N=358) | 依奇珠单抗 80 mg Q4W | 依奇珠单抗 80 mg Q2W |
| sPGA“0” (清洁) 或 “1” (几乎 完全清洁) | 4 (2.4) | 253 (72.9) ^{a,b} | 292 (83.2) ^{a,b} | 129 (36.0) ^a | 70.5 (65.3, 75.7) | 80.8 (76.3, 85.4) |
| sPGA“0” (清洁) | 1 (0.6) | 112 (32.3) ^{a,b} | 147 (41.9) ^{a,b} | 21 (5.9) ^c | 31.7 (26.6, 36.7) | 41.3 (36.0, 46.6) |
| PASI 75 | 4 (2.4) | 269 (77.5) ^{a,b} | 315 (89.7) ^{a,b} | 149 (41.6) ^a | 75.1 (70.2, 80.1) | 87.4 (83.4, 91.3) |
| PASI 90 | 1 (0.6) | 207 (59.7) ^{a,b} | 248 (70.7) ^{a,b} | 67 (18.7) ^a | 59.1 (53.8, 64.4) | 70.1 (65.2, 75.0) |
| PASI 100 | 1 (0.6) | 107 (30.8) ^{a,b} | 142 (40.5) ^{a,b} | 19 (5.3) ^c | 30.2 (25.2, 35.2) | 39.9 (34.6, 45.1) |
| 瘙痒NRS 减 少≥4分 ^d | 19 (14.1) | 225 (76.8) ^{a,b} | 258 (85.1) ^{a,b} | 177 (57.8) ^a | 62.7 (55.1, 70.3) | 71.1 (64.0, 78.2) |

缩写：N=意向治疗人群中的患者数量

注：数据缺失的患者视为无应答者

^a 与安慰剂相比 $p < 0.001$

^b 与依那西普相比 $p < 0.001$

^c 与安慰剂相比 $p < 0.01$

^d 基线瘙痒NRS≥4分患者：安慰剂组N=135、依奇珠单抗 80 mg Q4W组N=293、依奇珠单抗 80 mg Q2W组N=303、依那西普组N=306

UNCOVER-3 入组了 1346 名患者。患者随机分配 (1:2:2:2) 接受安慰剂或依奇珠单抗 (160 mg 起始剂量后每两周或每四周 80 mg [Q2W 或 Q4W]) 或依那西普 50 mg 每周两次，为期 12 周。

普 50 mg 每周两次，为期 12 周。

表 4. 第 12 周时 UNCOVER-3 的疗效结果

| 终点 | 患者数量 (%) | | | | 与安慰剂相比的应答率差异 (95%CI) | |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| | 安慰剂 (N=193) | 依奇珠单抗 80 mg Q4W (N = 386) | 依奇珠单抗 80 mg Q2W (N = 385) | 依那西普 50mg每周2 次 (N=382) | 依奇珠单抗 80 mg Q4W | 依奇珠单抗 80 mg Q2W |
| sPGA“0” (清洁) 或 “1” (几乎 完全清洁) | 13 (6.7) | 291 (75.4) ^{a,b} | 310 (80.5) ^{a,b} | 159 (41.6) ^a | 68.7 (63.1, 74.2) | 73.8 (68.5, 79.1) |
| sPGA“0” (清洁) | 0 | 139 (36.0) ^{a,b} | 155 (40.3) ^{a,b} | 33 (8.6) ^a | 36.0 (31.2, 40.8) | 40.3 (35.4, 45.2) |
| PASI 75 | 14 (7.3) | 325 (84.2) ^{a,b} | 336 (87.3) ^{a,b} | 204 (53.4) ^a | 76.9 (71.8, 82.1) | 80.0 (75.1, 85.0) |
| PASI 90 | 6 (3.1) | 252 (65.3) ^{a,b} | 262 (68.1) ^{a,b} | 98 (25.7) ^a | 62.2 (56.8, 67.5) | 64.9 (59.7, 70.2) |
| PASI 100 | 0 | 135 (35.0) ^{a,b} | 145 (37.7) ^{a,b} | 28 (7.3) ^a | 35 (30.2, 39.7) | 37.7 (32.8, 42.5) |
| 瘙痒NRS 减 少≥4分 ^c | 33 (20.9) | 250 (79.9) ^{a,b} | 264 (82.5) ^{a,b} | 200 (64.1) ^a | 59.0 (51.2, 66.7) | 61.6 (54.0, 69.2) |

缩写: N=意向治疗人群中的患者数量

注: 数据缺失的患者视为无应答者

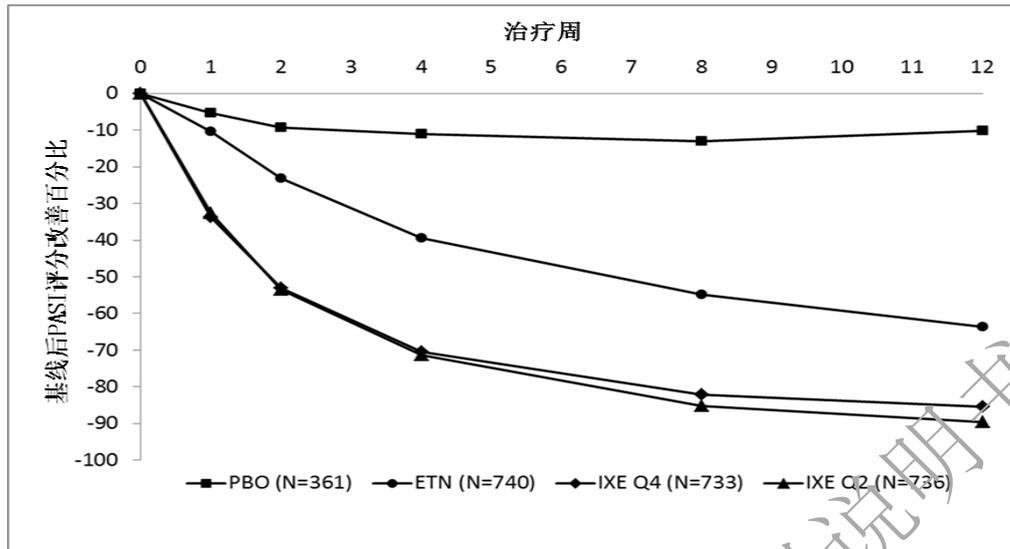
^a 与安慰剂相比 $p < 0.001$

^b 与依那西普相比 $p < 0.001$

^c 基线瘙痒NRS≥4分患者: 安慰剂组N=158、依奇珠单抗 80 mg Q4W组N=313、依奇珠单抗 80 mg Q2W组N=320、依那西普组N=312

依奇珠单抗快速起效，第 2 周时平均 PASI 即降低>50% (图 1)。早在第 1 周时，依奇珠单抗患者达到 PASI 75 的百分比显著高于安慰剂组和依那西普组。第 2 周时大约 25% 的依奇珠单抗治疗患者达到 PASI 评分<5 分，第 4 周时超过 55% 的患者达到 PASI 评分<5 分，第 12 周时比例增加至 85% (三个时间点依那西普组的结果则分别为 3%、14% 和 50%)。第 1 周时即在使用依奇珠单抗治疗的患者中观察到瘙痒严重程度的显著改善。

图 1. 诱导给药期间意向治疗人群每次基线后访视时 (mBOCF) 的 PASI 评分和改善百分比- UNCOVER-2 和 UNCOVER-3 研究



无论年龄、性别、种族、体重、PASI 基线严重程度、斑块位置、合并银屑病关节炎以及既往生物治疗情况，依奇珠单抗的有效性和安全性均得到了证实。依奇珠单抗对于未经系统治疗、未经生物制剂治疗、生物制剂/抗 TNF 经治和生物制剂/抗 TNF 治疗失败的患者均是有效的。

依那西普无应答者的疗效：对于 UNCOVER-2 (N = 200) 中第 12 周被判定为对依那西普 sPGA (0,1) 无应答且在 4 周洗脱期后转为依奇珠单抗 80 mg Q4W 的患者，在接受依奇珠单抗治疗 12 周后，73% 和 83.5% 的患者分别能够达到 sPGA (0,1) 和 PASI 75 的应答。

在 2 项设置活性对照药 (UNCOVER-2 和 UNCOVER-3) 的临床研究中，依那西普和依奇珠单抗组的严重不良事件发生率均为 1.9%，依那西普组因不良事件的停药率为 1.2%，依奇珠单抗组为 2.0%。依那西普组的感染率为 21.5%，依奇珠单抗组的感染率为 26.0%，其中大多数事件的程度为轻度至中度。依那西普组的严重感染率为 0.4%，依奇珠单抗组为 0.5%。

第 60 周时应答的维持

UNCOVER-1 和 UNCOVER-2 中最初随机分配到依奇珠单抗组并在第 12 周时为应答者 (即 sPGA 评分为 0、1) 的患者被重新随机分配到以下一种治疗方案组接受额外的 48 周治疗：安慰剂或依奇珠单抗 (每 4 周或每 12 周 80 mg [Q4W 或 Q12W])。

表 5. 第 60 周时应答和疗效的维持（研究 UNCOVER-1 和 UNCOVER-2）

| 终点 | 患者数量 (%) | | | | 与安慰剂相比的应答率差异 (95%CI) | |
|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | 80 mg Q4W (诱导期) / 安慰剂 (维持期) (N = 191) | 80 mg Q2W (诱导期) / 安慰剂 (维持期) (N = 211) | 80 mg Q4W (诱导期) / 80 mg Q4W (维持期) (N = 195) | 80 mg Q2W (诱导期) / 80 mg Q4W (维持期) (N = 221) | 80 mg Q4W (诱导期) / 80 mg Q4W (维持期) | 80 mg Q2W (诱导期) / 80 mg Q4W (维持期) |
| 维持 sPGA“0” (清洁) 或“1” (几乎完全清洁) | 12 (6.3) | 16 (7.6) | 134 (68.7) ^a | 173 (78.3) ^a | 62.4 (55.1, 69.8) | 70.7 (64.2, 77.2) |
| 维持或达到 sPGA“0” (清洁) | 3 (1.6) | 6 (2.8) | 96 (49.2) ^a | 130 (58.8) ^a | 47.7 (40.4, 54.9) | 56.0 (49.1, 62.8) |
| 维持或达到 PASI 75 | 15 (7.9) | 19 (9.0) | 145 (74.4) ^a | 184 (83.3) ^a | 66.5 (59.3, 73.7) | 74.3 (68.0, 80.5) |
| 维持或达到 PASI 90 | 9 (4.7) | 10 (4.7) | 130 (66.7) ^a | 169 (76.5) ^a | 62.0 (54.7, 69.2) | 71.7 (65.4, 78.0) |
| 维持或达到 PASI 100 | 3 (1.6) | 6 (2.8) | 97 (49.7) ^a | 127 (57.5) ^a | 48.2 (40.9, 55.4) | 54.6 (47.7, 61.5) |

缩写: N=分析人群中的患者数量

注: 数据缺失的患者视为无应答者

^a 与安慰剂相比 $p < 0.001$

依奇珠单抗可有效维持在未经系统治疗、未经生物制剂治疗、经生物制剂/抗 TNF 治疗和生物制剂/抗 TNF 治疗失败患者中的应答。

将 UNCOVER-1 和 UNCOVER-2 研究汇总合并中, 对于第 12 周时具有 sPGA (0,1) 应答后经再次随机分配至停止治疗组 (即安慰剂) 的患者, 其复发 (sPGA ≥ 3) 中位时间为 164 天。在这些患者中, 重新开始依奇珠单抗 80 mg Q4W 治疗后 12 周内 71.5% 的患者至少恢复了 sPGA (0,1) 应答。

与安慰剂和依那西普相比, 指甲银屑病 (通过指甲银屑病严重指数 [NAPSI] 测量)、头皮银屑病 (通过头皮银屑病严重指数 [PSSI] 测量) 和掌跖银屑病 (通过掌跖银屑病严重指数 [PPASI] 测量) 在第 12 周时较基线发生显著改善。对于在第 12 周时为 sPGA (0,1) 应答者的依奇珠单抗治疗患者, 指甲、头皮和掌跖银屑病的这些改善在第 60 周时继续得以维持。

生活质量/患者报告结局

各研究中在第 12 周时, 依奇珠单抗与健康相关生活质量的统计学显著改善

相关。生活质量通过皮肤病生活质量指数 (DLQI) 较基线的平均降幅来评估 (依奇珠单抗 80 mg Q2W 从-10.2 到-11.1、依奇珠单抗 80 mg Q4W 从-9.4 至-10.7、依那西普-7.7 至-8.0、安慰剂-1.0 至-2.0)。使用依奇珠单抗治疗的患者达到 DLQI 0 或 1 的比例显著更高。在整个研究中, 依奇珠单抗与通过瘙痒 NRS 评分评估的瘙痒严重程度的统计学显著改善相关。接受依奇珠单抗治疗的患者中, 在第 12 周时瘙痒 NRS 降低 ≥ 4 分的患者比例显著高于安慰剂组, 具有统计学意义 (依奇珠单抗 Q2W 为 84.6%、依奇珠单抗 Q4W 为 79.2%、安慰剂为 16.5%)。同时, 随着时间推移至第 60 周, 第 12 周为 sPGA (0 或 1) 应答者并接受依奇珠单抗治疗的患者能够持续获益。通过抑郁症状快速自评量表评估, 依奇珠单抗治疗 60 周内, 无任何证据表明抑郁症状出现恶化。

上市后 3b 期, 直接比较研究

在双盲研究中也与乌司奴单抗对比考察了依奇珠单抗的疗效和安全性, 结果显示依奇珠单抗的主要研究目标结果更优 (第 12 周的 PASI 90 应答, 表 6)。PASI 75 早在第 2 周 ($p < 0.001$) 以及 PASI 90 和 PASI 100 在第 4 周 ($p < 0.001$) 开始显示出应答优效性。按体重分层的亚组中也证实了依奇珠单抗与乌司奴单抗相比的优越性。

表 6. 来自依奇珠单抗与乌司奴单抗对照研究的 PASI-应答率

| | 第12周 | | 第24周 | | 第52周 | |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 依奇珠单抗* | 乌司奴单抗** | 依奇珠单抗* | 乌司奴单抗** | 依奇珠单抗* | 乌司奴单抗** |
| 患者数量(n) | 136 | 166 | 136 | 166 | 136 | 166 |
| PASI 75, n (%) | 120 (88.2%) | 114 (68.7%) | 124 (91.2%) | 136 (81.9%) | 120 (88.2%) | 126 (75.9%) |
| PASI 90, n (%) | 99 (72.8%)§ | 70 (42.2%) | 113 (83.1%) | 98 (59.0%) | 104 (76.5%) | 98 (59.0%) |
| PASI 100, n (%) | 49 (36.0%) | 24 (14.5%) | 67 (49.3%) | 39 (23.5%) | 71 (52.2%) | 59 (35.5%) |

* 依奇珠单抗 160 mg 作为负荷剂量, 之后分别在第 2、4、6、8、10 和 12 周给予 80 mg, 然后给予 80 mg Q4W

** 根据体重的剂量: 乌司奴单抗治疗患者在第 0 周和第 4 周接受 45 mg 或 90 mg, 然后每 12 周给药一次直至第 52 周 (根据批准的剂量按体重给药)

§ 与乌司奴单抗相比, $p < 0.001$ (仅为主要终点提供 p 值)

对生殖器银屑病的治疗

在 149 名最小受累体表面积 (BSA) 为 1% (60.4% 的 BSA $\geq 10\%$)、既往对至少一种生殖器银屑病局部治疗无应答或不耐受的中度至重度生殖器银屑病 (生殖器 sPGA 评分 ≥ 3 分) 成年受试者 (24% 的女性) 中进行了一项随机、双盲、安慰剂对照研究 (IXORA-Q)。患者至少有 6 个月的中度斑块型银屑病 (定义为 sPGA 评分 ≥ 3 分, 且适合光疗和/或系统治疗) 病史。

随机分配到依奇珠单抗组的受试者接受 160 mg 的初始剂量，然后每 2 周接受 80 mg，持续 12 周。主要终点是生殖器 sPGA（生殖器 0/1 的 sPGA）至少达到“0”（清洁）或“1”（几乎完全清洁）应答的患者比例。第 12 周时，无论基线受累 BSA 如何，依奇珠单抗组达到生殖器 sPGA0/1 和 sPGA0/1 的受试者比例显著高于安慰剂组（基线 BSA 1% 至 <10% 或 ≥10%：生殖器 sPGA “0”或“1”：依奇珠单抗组分别为 71% 和 75%；安慰剂组分别为 0% 和 13%）。依奇珠单抗治疗的患者中生殖器疼痛严重程度、生殖器瘙痒、生殖器银屑病对性生活的影响以及皮肤病生活质量指数（DLQI）PRO 得分减少的患者比例显著更高。

表 7 试验 IXORA-Q 中第 12 周时生殖器银屑病成人患者中的疗效结果；NRI^a

| 终点 | 依奇珠单抗 | 安慰剂 | 较安慰剂的差异 (95% CI) |
|--------------------------|-------|------|------------------|
| 随机分组的患者数量 (N) | N=75 | N=74 | |
| 生殖器sPGA“0”或“1” | 73% | 8% | 65% (53%, 77%) |
| sPGA“0”或“1” | 73% | 3% | 71% (60%, 81%) |
| DLQI 0,1 ^b | 45% | 3% | 43% (31%, 55%) |
| 基线GPSS瘙痒NRS评分≥3分的患者数量 | N=62 | N=60 | |
| GPSS生殖器瘙痒评分(改善≥3分) | 60% | 8% | 51% (37%, 65%) |
| 基线SFQ第2项评分≥2分的患者数量 | N=37 | N=42 | |
| SFQ第2项评分为“0”（从不）或“1”（很少） | 78% | 21% | 57% (39%, 75%) |

^a 缩写：NRI=无应答者填补法；sPGA=静态医师总体评估；GPSS=生殖器银屑病症状量表；SFQ=性频率问卷；DLQI=皮肤病生活质量指数；^b 总DLQI评分为0、1表明皮肤状况对患者的生活无任何影响。sPGA为“0”或“1”相当于“清洁”或“几乎完全清洁”；NRS =数字评定量表

强直性脊柱炎

两项全球多中心 3 期临床研究 COAST-V 及 COAST-W

在两项罹患活动性强直性脊柱炎成人患者的全球多中心随机、双盲、安慰剂对照研究（COAST-V 和 COAST-W）的共计 657 名患者中对依奇珠单抗进行了评估。活动性疾病的定义为患者尽管接受非甾体抗炎药（NSAID）治疗，但是 Bath 强直性脊柱炎疾病活动性指数 (BASDAI) ≥4 且数字评定量表上背部疼痛总分 ≥4。在这两项研究中，基线时，患者的症状出现时间平均为 17 年（中位数：16 年）。基线时，约 32% 的患者接受伴随 cDMARD。

COAST-V 评价了 341 名生物制品初治患者，第 0 周接受依奇珠单抗 80 mg 或 160 mg 治疗，之后接受 80 mg，每 2 周一次 (Q2W) 或每 4 周 (Q4W) 一次，阿达木单抗 40 mg，每 2 周一次，或安慰剂。接受安慰剂的患者在第 16 周时接受重新随机分组，换为接受依奇珠单抗（起始剂量 160 mg，之后 80 mg Q2W 或

Q4W)。接受阿达木单抗的患者在第 16 周时接受重新随机分组，换为接受依奇珠单抗（80 mg Q2W 或 Q4W）。

COAST-W 评价了 316 名既往接受过一种或两种 TNF 抑制剂的患者（90% 治疗反应不佳，10% 无法耐受 TNF 抑制剂）。所有患者在第 0 周均接受依奇珠单抗 80 或 160 mg 治疗，之后接受 80 mg Q2W 或 Q4W，或安慰剂。接受安慰剂的患者在第 16 周时接受重新随机分组，换为接受依奇珠单抗（初始剂量 160 mg，之后 80 mg Q2W 或 Q4W）。

两项研究的主要终点均为第 16 周时达到国际脊柱关节炎学会评估 40（ASAS40）应答的患者百分比。

临床应答

在两项研究中，第 16 周时，接受依奇珠单抗 80 mg Q2W 或 80 mg Q4W 治疗的患者的 ASAS40 和 ASAS20 应答的改善大于安慰剂（表 8）。无论伴随治疗情况，患者的应答相似。在 COAST-W 中，无论既往 TNF 抑制剂治疗次数，均可观察到治疗应答。

表8. COAST-V和COAST-W第16周的疗效结果

| | COAST-V, 生物制剂初治 | | | | COAST-W, TNF抑制剂经治 | | |
|--|--|---------------|---------------------------|---------------------------------|---|----------------|---------------------------|
| | 依奇珠单抗 80 mg Q4W ^a (N=81) | 安慰剂 (N=87) | 与安慰剂 组的差异 [§] | 阿达木单 抗40 mg Q2W (N=90) | 依奇珠单 抗80 mg Q4W ^c (N=114) | 安慰剂 (N=104) | 与安慰剂组 的差异 [§] |
| ASAS20应答 ^b , n (%), NRI | 52 (64.2%) | 35 (40.2%) | 24.0 (9.3, 38.6)** | 53 (58.9%)** | 55 (48.2%) | 31 (29.8%) | 18.4 (5.7, 31.1)** |
| ASAS40应答 ^{b, c} , n (%), NRI | 39 (48.1%) | 16 (18.4%) | 29.8 (16.2, 43.3)*** | 32 (35.6%)** | 29 (25.4%) | 13 (12.5%) | 12.9 (2.7, 23.2)* |
| ASDAS | | | | | | | |
| 相比基线的变化 基线 | -1.4 3.7 | -0.5 3.9 | -1.0 (-1.3, - 0.7)*** | -1.3*** 3.7 | -1.2 4.2 | -0.1 4.1 | -1.1 (-1.3, -0.8)*** |
| BASDAI得分 | | | | | | | |
| 相比基线的变化 基线 | -2.9 6.8 | -1.4 6.8 | -1.5 (-2.1, - 0.9)*** | -2.5*** 6.7 | -2.2 7.5 | -0.9 7.3 | -1.2 (-1.8, -0.7)*** |
| MRI脊柱SPARCC^d | | | | | | | |
| 相比基线的变化 基线 | -11.0 14.5 | -1.5 15.8 | -9.5 (-12.6, -6.4)*** | -11.6*** 20.0 | -3.0 8.3 | 3.3 6.4 | -6.3 (-10.0, -2.5)** |
| BASDAI50 ^e n (%), NRI | 34 (42.0%) | 15 (17.2%) | 24.7 (11.4, 38.1)*** | 29 (32.2%)* | 25 (21.9%) | 10 (9.6%) | 12.3 (2.8, 21.8)* |
| ASDAS<2.1, n (%) (低疾病 活动性), NRI | 35 (43.2%) | 11 (12.6%) | 30.6 (17.7, 43.4)*** | 34 (37.8%)** | 20 (17.5%) | 5 (4.8%) | 12.7 (4.6, 20.8)** |
| ASDAS<1.3, n (%) (无活动 性疾病), NRI | 13 (16.0%) | 2 (2.3%) | 13.8 (5.2, 22.3)** | 14 (15.6%)** | 4 (3.5%) | 1 (1.0%) | 2.5 (-1.3, 6.4) |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------------------|---------------|--------------|-------------|-----------------------|
| ASAS HI ^f 相比基线的变化 基线 | -2.4 7.5 | -1.3 8.1 | -1.1 (-2.0, - 0.3)* | -2.3* 8.2 | -1.9 10.0 | -0.9 9.0 | -1.0 (-1.9, -0.1)* |
| SF-36 PCS 相比基线的变化 基线 | 7.7 34.0 | 3.6 32.0 | 4.1 (1.9, 6.2)*** | 6.9** 33.5 | 6.6 27.5 | 1.4 30.6 | 5.2 (3.0, 7.4)*** |

缩写：N=意向治疗人群中的患者数；NRI=无应答者填补法；缺失数据的患者被计为无应答者。ASAS HI=国际脊柱关节炎学会评估健康指数；ASDAS=强直性脊柱炎疾病活动度评分；BASDAI=Bath强直性脊柱炎疾病活动度指数；CFB=第16周时相比基线的最小二乘均值变化；MRI Spine SPARCC=加拿大脊柱关节炎研究协会磁共振成像脊柱评分（23 discovertebral 单位量表）

^a 第0周时，患者接受80 mg或160 mg 依奇珠单抗。

^b ASAS20应答定义为4个方面（患者总体、脊柱疼痛、功能和炎症）中≥3个改善≥20%且相比基线改善绝对值≥1个单位（范围：0-10），而且其余方面中恶化不≥20%且≥1个单位（范围：0-10）。ASAS40应答定义为4个方面中≥3个改善≥40%且相比基线改善绝对值≥2个单位，而且其余方面中没有任何恶化。

^c 主要终点。

^d 基线时具有MRI数据的ITT患者数如下：COAST-V：依奇珠单抗，n=81；PBO，n=82；ADA，n=85。COAST-W：依奇珠单抗，n=58；PBO，n=51。

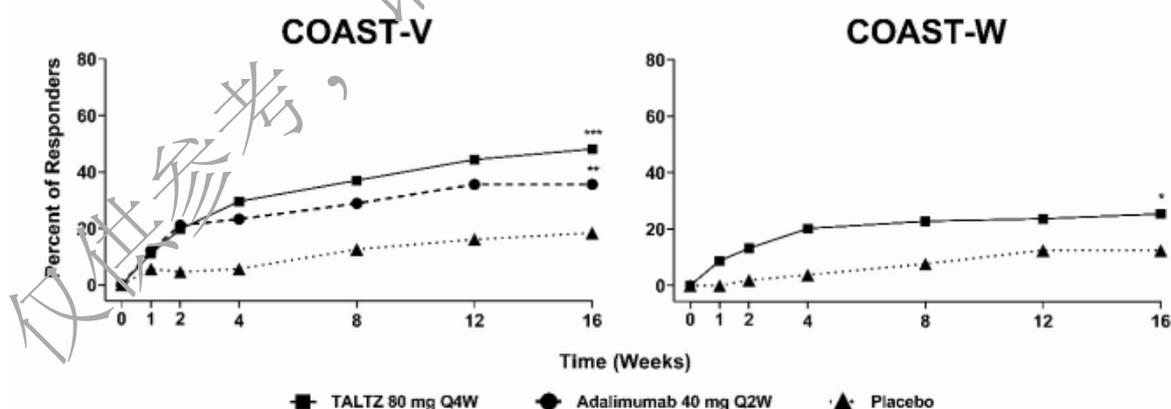
^e BASDAI50应答定义为BASDAI得分相比基线改善≥50%。

^f ASAS HI：国际脊柱关节炎学会评估所有方面中的健康指数（ASAS HI）。

^g 对于分类变量，差异报告为%（95% CI），对于连续变量，差异报告为LSM（95% CI）。与安慰剂相比，* p<0.05；** p<0.01；*** p<0.001。

第16周时，ASAS40 应答标准的主要组成部分（脊柱疼痛、BASFI、患者整体评估、僵硬）以及疾病活动度的其他测定指标（包括 CRP）有所改善。

图2. COAST-V 和 COAST-W 中，直至第16周的 ASAS40 应答的患者百分比，NRI^a



^a 缺失数据的患者被计为无应答者。

第16周与安慰剂相比，* p<0.05；** p<0.01；*** p<0.001。

无论基线 CRP 水平、基线 ASDAS 得分和 MRI 脊柱 SPARCC 得分，患者的

ASAS40 应答均相似。无论年龄、性别、种族、疾病病程、基线体重、基线 BASDAI 得分和既往生物制剂治疗情况，均观察到 ASAS40 应答。

在 COAST-V 和 COAST-W 中，根据表 8 中列出的终点，包括 ASAS20、ASAS40、ASDAS、BASDAI 和 ASAS HI 应答率进行评估，疗效均维持至第 52 周。

健康相关结局

早在第 1 周时，脊柱疼痛相比安慰剂即表现出改善，一直维持至第 16 周[依奇珠单抗 vs 安慰剂：COAST-V -3.2 vs -1.7；COAST-W -2.4 vs -1.0]；第 16 周时，疲乏和脊柱活动度相比安慰剂表现出改善。脊柱疼痛、疲乏和脊柱活动度的改善一直维持至第 52 周。

长期结局中轴型脊柱关节炎

完成三项关键研究 COAST-V/W/X（52 周）之一的患者可参加一项长期扩展和随机撤药研究（COAST-Y，分别有 350 和 423 名患者入组依奇珠单抗 Q4W 和 Q2W 队列）。在达到缓解的患者中（157/773 (20.3%)）（在第 16 周和第 20 周，至少一次强直性脊柱炎疾病活动性得分[ASDAS] <1.3，并且无 ASDAS 得分 ≥2.1），依奇珠单抗暴露至 76 周的 155 名患者在 COAST-Y 研究第 24 周接受随机分组（安慰剂，N=53；依奇珠单抗 Q4W，N=48；依奇珠单抗 Q2W，N=54）；其中，148 (95.5%) 名患者完成第 64 周访视（安慰剂，N=50；依奇珠单抗 Q4W，N=47；依奇珠单抗 Q2W，N=51）。主要终点为随机撤药人群中在第 24 至第 64 周未出现复发的患者比例（合并依奇珠单抗 Q2W 和依奇珠单抗 Q4W 组与安慰剂组）。合并依奇珠单抗（83.3% (85/102), $p < 0.001$ ）和依奇珠单抗 Q4W 组（83.3% (40/48), $p = 0.003$ ）在第 24 至 64 周未出现复发的患者比例（NRI）显著高于从依奇珠单抗退出至安慰剂组的患者（54.7% (29/53)）。与安慰剂相比，依奇珠单抗（在合并依奇珠单抗和依奇珠单抗 Q4W 组中）显著延迟了复发时间（Log-Rank 检验分别 $p < 0.001$ 和 $p < 0.01$ ）。

在连续接受依奇珠单抗 Q4W 给药的患者（N=157）中，ASAS40、ASDAS <2.1 和 BASDAI50 应答维持到第 116 周。

免疫接种

在健康受试者的研究中，依奇珠单抗给药 2 次后（160 mg，两周后第二剂 80 mg）后接种两种灭活疫苗（破伤风和肺炎球菌）未发现两种灭活疫苗的安全问题。然而，免疫接种数据不足以得出使用依奇珠单抗后的受试者可对这些疫苗产生充分免疫应答的结论。

【药理毒理】

药理作用

依奇珠单抗是一种人源化的 IgG4 单克隆抗体，能够与细胞因子白介素 17A (IL-17A) 发生特异性结合并抑制后者与 IL-17 受体的相互作用。IL-17A 是一种参与正常炎症及免疫应答的天然细胞因子。依奇珠单抗对促炎细胞因子与趋化因子的释放都具有抑制作用。

毒理研究

生殖毒性

食蟹猴连续 13 周每周一次皮下注射依奇珠单抗 50 mg/kg (以 mg/kg 计, 相当于人最大推荐剂量 MRHD 的 19 倍) 未观察到对生殖器官、月经周期或精子生成等生育力指标的影响。未进行食蟹猴交配试验考察生育力。

在胚胎胎仔毒性试验中, 妊娠食蟹猴每周一次皮下注射依奇珠单抗 50 mg/kg (以 mg/kg 计, 相当于人最大推荐剂量 MRHD 的 19 倍) 未见致畸和胚胎毒性。依奇珠单抗能通过胎盘屏障。

在围产期毒性试验中, 妊娠食蟹猴从器官形成期到分娩期间每周一次皮下注射依奇珠单抗 5 mg/kg (以 mg/kg 计, 相当于人最大推荐剂量 MRHD 的 1.9 倍) 和 50 mg/kg (以 mg/kg 计, 相当于人最大推荐剂量 MRHD 的 19 倍) 各有 2 只动物出现新生胎仔死亡。死亡原因为早产、创伤或者先天缺陷。这些非临床发现的临床意义尚不清楚。子代从出生到 6 月龄未观察到与给药相关的功能或免疫发育的影响。

在哺乳期食蟹猴的乳汁中可检测到依奇珠单抗。

致癌性

目前尚未通过动物研究评估依奇珠单抗的致癌性或遗传毒性。已发表文献中对依奇珠单抗的作用机制——抑制 IL-17A 活性对癌变风险的潜在效应的结论并不一致。某些已发表文献提出, IL-17A 直接促进癌症细胞侵袭, 该结果提示依奇珠单抗可带来潜在的获益, 而其他报告则提出 IL-17A 促进 T 细胞介导的肿瘤排斥作用, 提示依奇珠单抗可能有负面影响。然而, 目前尚未在此类模型中研究过依奇珠单抗中和 IL-17A 的作用。通过中和抗体作用耗竭 IL-17A 对小鼠的肿瘤生长具有抑制作用, 提示依奇珠单抗可能会带来获益。目前小鼠模型试验研究结果

与人类恶性肿瘤发病风险之间的相关性尚不明确。

【药代动力学】

吸收

银屑病患者在 5 mg 至 160 mg 范围内单次皮下注射依奇珠单抗后，在 4 至 7 天内达到平均峰浓度。160 mg 起始剂量后，依奇珠单抗的平均（SD）最大血浆浓度（ C_{max} ）为 19.9 (8.15) $\mu\text{g/mL}$ 。

160 mg 起始剂量后，80 mg Q2W 给药方案在第 8 周达到稳态。平均值（SD） $C_{max,ss}$ 和 $C_{trough,ss}$ 估算值为 21.5 (9.16) $\mu\text{g/mL}$ 和 5.23 (3.19) $\mu\text{g/mL}$ 。

第 12 周从 80 mg Q2W 给药方案转换为 80 mg Q4W 给药方案后，约 16 周后达到稳态。平均值（SD） $C_{max,ss}$ 和 $C_{trough,ss}$ 估算值为 14.6 (6.04) $\mu\text{g/mL}$ 和 1.87 (1.30) $\mu\text{g/mL}$ 。

各次分析结果综合来看，皮下注射依奇珠单抗后的平均生物利用度为 54% 至 90%。

分布

根据群体药代动力学分析，稳态的平均总体分布容积为 7.11 L。

生物转化

依奇珠单抗是一种单克隆抗体，预计通过与内源性免疫球蛋白相同的分解代谢途径降解为小肽和氨基酸。

消除

在群体 PK 分析中，平均血清清除率为 0.0161 L/hr。清除率与剂量无关。通过群体药代动力学分析估算的斑块型银屑病患者平均消除半衰期为 13 天。

线性/非线性

在 5 mg 至 160 mg 剂量范围内皮下注射后，依奇珠单抗的暴露水平（AUC）与剂量成比例增加。

老年人群

在临床研究中暴露于依奇珠单抗的 4204 名斑块型银屑病患者中，共有 301 名患者年龄 ≥ 65 岁，36 名患者 ≥ 75 岁。在临床研究中暴露于依奇珠单抗的 1118 名银屑病关节炎患者中，共有 122 名患者年龄 ≥ 65 岁，6 名患者 ≥ 75 岁。

根据数量有限的老年患者（年龄 ≥ 65 岁， $n=94$ ，年龄 ≥ 75 岁， $n=12$ ）群体药代动力学分析，老年患者与 65 岁以下患者的清除率相似。

肾脏或肝脏功能不全

尚未进行专门的临床药理学研究以评估肾损伤和肝损伤对依奇珠单抗 PK 的影响。预计肾脏对原型依奇珠单抗消除很低且并非主要途径，依奇珠单抗为一种

IgG 单抗；而 IgG 单抗主要通过细胞内分解代谢消除，预计肝功能损伤不会影响依奇珠单抗的清除。

【贮藏】

冷藏条件下（2℃~8℃）储存，存放在原包装中以避免光照，不可冷冻或摇晃本品。

【包装】

1 mL 溶液装于 I 型透明玻璃注射器中。注射器封装于一次性使用的单剂量自动注射器中。1 支/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JS20190018

【进口药品注册证号】

S20190034

【上市许可持有人】

名称：Eli Lilly and Company

注册地址：Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 United States of America

【生产企业】

生产厂：Eli Lilly and Company

地址：Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 United States of America

【境内联系机构】

名称：礼来（上海）管理有限公司

地址：中国（上海）自由贸易试验区新灵路 118 号国际商贸大厦 19 层 1903A 室

联系方式：4008282059