核准日期：2024 年 05 月 15 日

修订日期：2024 年 07 月 16 日；2024 年 09 月 26 日；2025 年 04 月 29 日；2025 年 06 月 05 日；2025 年 06 月 30 日；2025 年 07 月 16 日；2025 年 07 月 22 日；2025 年 08 月 20 日；2025 年 09 月 18 日；2026 年 05 月 06 日；2026 年 05 月 19 日；2026 年 09 月 20 日

替尔泊肽注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警告：甲状腺 C 细胞肿瘤风险

完整的黑框警示信息请参见说明书

- 替尔泊肽导致大鼠甲状腺 C 细胞肿瘤。目前尚不清楚本品是否会引起人类甲状腺 C 细胞肿瘤，包括甲状腺髓样癌（MTC），关于替尔泊肽诱发啮齿类动物的甲状腺 C 细胞肿瘤的人类相关性尚未确定（请参见【注意事项】）。
- 本品禁用于有 MTC 个人既往病史或家族病史的患者以及患有 2 型多发性内分泌腺瘤综合征（MEN 2）的患者，告知患者关于 MTC 的潜在风险和甲状腺肿瘤的症状（请参见【禁忌】、【注意事项】）。

【药品名称】

通用名称：替尔泊肽注射液

商品名称：穆峰达® （MOUNJARO®）

英文名称：Tirzepatide Injection

汉语拼音：Ti’erbotai Zhusheye

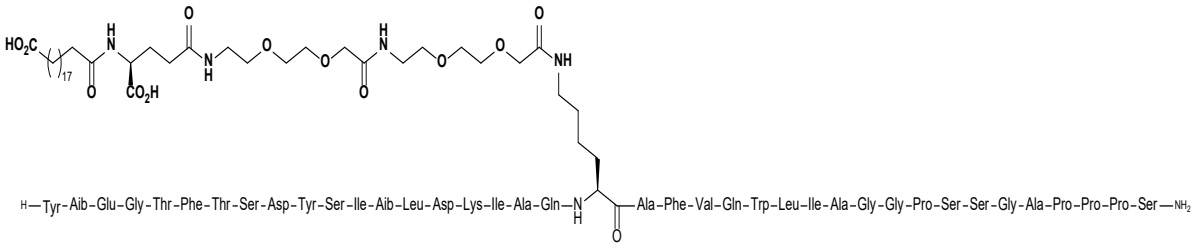
【成份】

本品活性成份为替尔泊肽。

化学名称：L-酪氨酰-2-甲基丙氨酰-L-α-谷氨酰-甘氨酰-L-苏氨酰-L-苯丙氨酰-L-苏氨酰-L-丝氨酰-L-α-天冬氨酰-L-酪氨酰-L-丝氨酰-L-异亮氨酰-2-甲基丙氨酰-L-亮氨酰-L-α-天冬氨酰-L-赖氨酰-L-异亮氨酰-L-丙氨酰-L-谷氨酰胺-N^6-[(22S)-22,42-二羧基-1,10,19,24-四氧-3,6,12,15-四氧杂-9,18,23-三氮杂四十二烷-

1-基]-L-赖氨酰-L-丙氨酰-L-苯丙氨酰-L-缬氨酰-L-谷氨酰胺-L-色氨酸-L-亮氨酰-L-异亮氨酰-L-丙氨酰-甘氨酰-甘氨酰-L-脯氨酰-L-丝氨酰-L-丝氨酰-甘氨酰-L-丙氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酰-L-脯氨酰-L-丝氨酸酰胺

化学结构式：



分子式：$C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$

分子量：4813.45

辅料：氯化钠、磷酸氢二钠七水合物、苯甲醇、甘油、苯酚、盐酸、氢氧化

钠、注射用水。

【性状】

本品为无色至浅黄色溶液，澄清至显乳光，基本无可见微粒。

【适应症】

2 型糖尿病

本品适用于在饮食控制和运动基础上，改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。具体见【临床试验】。

长期体重管理

本品适用于在控制饮食和增加运动基础上，用于初始体重指数（BMI）符合以下要求的成人的长期体重管理：

- ≥28 kg/m2（肥胖），或
- ≥24 kg/m2（超重）并伴有至少一种体重相关合并症（例如高血压、血脂异常、高血糖、阻塞性睡眠呼吸暂停、心血管疾病等）。

阻塞性睡眠呼吸暂停

本品适用于在控制饮食和增加运动基础上，治疗成人肥胖患者的中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）。

【规格】

按$C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$计（1）2.4ml：10mg（每支多剂量注射器含4剂0.6ml：2.5mg）（2）2.4ml：20mg（每支多剂量注射器含4剂0.6ml：5mg）（3）2.4ml：30mg（每支多剂量注射器含4剂0.6ml：7.5mg）（4）2.4ml：40mg（每支多剂量注射器含4剂0.6ml：10mg）

【用法用量】

本品的推荐起始剂量为2.5 mg，皮下注射，每周一次。2.5 mg剂量目的是起始治疗。按照下文所述进行剂量递增，以降低发生胃肠道不良反应的风险。推荐给药4周后，将剂量增至5 mg，皮下注射，每周一次。如需要进一步加强血糖控制或改善体重管理，推荐在接受当前剂量治疗至少4周后，继续以2.5 mg的幅度增加剂量。

2型糖尿病和长期体重管理推荐维持剂量为5 mg、10 mg或15 mg，每周一次，皮下注射。

阻塞性睡眠呼吸暂停推荐维持剂量为10 mg或15 mg，每周一次，皮下注射。

本品最大给药剂量为 15 mg（该规格暂缺），皮下注射，每周一次。如有必要，可以改变每周给药的日期，但两次给药间隔应至少为 3 天（72 小时）。

当在二甲双胍基础上加用本品时，可继续二甲双胍的当前剂量。

在现有磺脲类药物或胰岛素治疗基础上加用替尔泊肽时，可考虑下调磺脲类药物或胰岛素的剂量，以降低低血糖风险。调整磺脲类药物或胰岛素剂量时，应进行自我血糖监测。

如果遗漏一次给药，应在遗漏给药后4天（96小时）内尽快给药。如果超过4天，则略过这次给药，按计划给药日期进行下一次给药。每种情况下，患者都可以恢复其常规每周一次的给药方案。

重要使用说明

- 本品每周给药一次，可在一天中的任何时间给药，不必考虑是否进餐。

- 本品可在腹部或大腿进行皮下注射，或由他人在上臂后侧注射。
- 每次注射时应轮换注射部位。
- 本品使用前应检查外观。溶液应澄清，为无色至浅黄色。如发现异物或者变色，不得继续使用。
- 尚未在18岁以下患者中确定替尔泊肽的安全性和有效性。
- 无需根据年龄、性别、人种、族裔、体重调整剂量。
- 在开始本品治疗之前，对患者进行正确注射技术培训。完整的带插图的给药说明请参阅随附的使用说明。
- 本品与胰岛素联合使用时，两者不得混合，应分别单独注射给药。可以在相同身体区域分别注射本品和胰岛素，但注射部位不应离得很近。

肾功能损害患者

对于肾功能损害患者，包括终末期肾脏疾病（ESRD）患者，无需调整剂量。然而，对于在重度肾功能损害和 ESRD 患者中使用替尔泊肽的经验有限。在使用替尔泊肽治疗这些患者时应谨慎。

肝功能损害患者

对于肝功能损害患者，无需调整剂量。然而，对于在重度肝功能损害患者中使用替尔泊肽的经验有限。在使用替尔泊肽治疗这些患者时应谨慎。

【不良反应】

以下严重不良反应描述见下文：

- 甲状腺C细胞肿瘤风险，见【注意事项】。
- 急性胰腺炎，见【注意事项】。
- 与胰岛素促泌剂或胰岛素联用时的低血糖，见【注意事项】。
- 超敏反应，见【注意事项】。
- 因血容量减少导致的急性肾损伤，见【注意事项】。
- 重度胃肠道不良反应，见【注意事项】。
- 急性胆囊疾病，见【注意事项】。

- 糖尿病视网膜病变并发症（在有糖尿病视网膜病变病史的患者中），见【注意事项】。
- 肥胖或超重患者的自杀行为和意念，见【注意事项】。
- 与全身麻醉或深度镇静有关的肺误吸，见【注意事项】。

临床试验中观察到的不良反应

由于临床试验是在不同的条件下开展的，故在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接与其他药物临床试验中的不良反应率进行比较，且未必反映了实际应用中观察到的不良反应率。

2项在成人2型糖尿病患者中开展的安慰剂对照临床试验汇总

表1中的数据来自在成人2型糖尿病患者中进行的2项安慰剂对照试验（1项单药治疗试验[SURPASS-1]和1项联合基础胰岛素（伴或不伴二甲双胍）的试验[SURPASS-5]）。在这两项研究中，共有718名患者接受本品治疗，平均暴露持续时间为36.6周。患者的平均年龄为58岁，4%为75岁或以上，54%为男性。人群中，57%为白人，27%为亚裔，13%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，3%为黑人或非裔美国人；其中25%为西班牙裔或拉美裔。基线时，患者的2型糖尿病平均病程为9.1年，平均 HbA1c 为8.1%。根据基线眼底镜检查评估结果，研究人群中13%存在视网膜病变。对于基线时的 eGFR，患者中，53%大于或等于90 mL/min/1.73 m^2，39%处于60-90 mL/min/1.73 m^2，7%处于45-60 mL/min/1.73 m^2，1%处于30-45 mL/min/1.73 m^2。

7项在成人2型糖尿病患者中开展的对照临床试验汇总

在包括2项安慰剂对照试验（SURPASS-1和-5），3项本品与二甲双胍、磺脲类药物和/或 SGLT2抑制剂联合用药试验（SURPASS-2、-3和-4）以及2项在日本进行的共计7项对照临床试验中，在大规模的成人2型糖尿病患者汇总人群中评价了不良反应的发生率。在该汇总人群中，共有5119名成人2型糖尿病患者接受了本品的治疗，平均治疗时长为48.1周。在各治疗组中，患者的平均年龄为58岁，4%为75岁或以上，58%为男性。人群中，65.3%为白人，24.1%为亚裔，6.8%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，3.1%为黑人或非裔美国人；其中38%为西班牙裔或拉美裔。基线时，患者的2型糖尿病平均病程为9.1年，平均 HbA1c 为8.3%。根据基线眼底镜检查评估报告，人群中15%的患者存在视网膜病变。对于基线时的

eGFR，患者中，52.1%大于或等于90 mL/min/1.73 m^2，40.3%处于60-90 mL/min/1.73 m^2，6.0%处于45-60 mL/min/1.73 m^2，1.4%处于30-45 mL/min/1.73 m^2。

常见不良反应

表1列出了在2型糖尿病人群中开展的3期安慰剂对照试验汇总发生的与使用本品相关的常见不良反应。与安慰剂组相比，这些不良反应在替尔泊肽组更常见，在接受本品治疗的患者中，至少有5%的患者发生了这些不良反应。

表1. 安慰剂对照试验汇总人群中，≥5%接受本品治疗的成人2型糖尿病患者报告的不良反应

不良反应	安慰剂（N=235）%	替尔泊肽 5 mg（N=237）%	替尔泊肽 10 mg（N=240）%	替尔泊肽 15 mg（N=241）%
恶心	4	12	15	18
腹泻	9	12	13	17
食欲下降	1	5	10	11
呕吐	2	5	5	9
便秘	1	6	6	7
消化不良	3	8	8	5
腹痛	4	6	5	5

注：百分比体现了报告至少 1 例治疗期间出现不良反应的患者数量。

在7项成人2型糖尿病患者中开展的临床试验汇总人群中，常见不良反应的类型和发生率与表1中列出的类似。

2项在成人肥胖或超重患者中开展的安慰剂对照临床试验汇总

在 2 项随机、双盲、安慰剂对照试验中入选肥胖或超重成人患者接受本品治疗最长 72 周，并包含 4 周停药随访期（见【临床试验】）。这些数据反映了 2519 名患者暴露于本品治疗。患者的平均年龄为 47 岁，37%为男性。人群中，72%为白人，12%为亚洲人，8%为黑人或非裔美国人，7%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民；51%为西班牙裔或拉美裔。基线特征包括，患者的平均 BMI 为 37.4 kg/m^2，29%患者的 BMI≥40 kg/m^2，41%的患者合并高血压，37%合并血脂异常，30%处于糖尿病前期，25%合并 2 型糖尿病，7%合并阻塞性睡眠呼吸暂停，4%合并心血管疾病。

在上述两项研究中，5 mg、10 mg和15 mg本品治疗组因不良反应终止治疗的比例分别为4.8%、6.3%和6.7%，安慰剂组为3.4%。大多数因不良反应而停用本品的事件发生在治疗的最初几个月，主要是因胃肠道不良反应而停用本品。

表 2 列出了在肥胖或超重的人群中开展的 3 期的安慰剂对照试验中发生的与使用本品相关的常见不良反应。至少 2%接受本品治疗的患者发生的不良反应，

在本品治疗组较安慰剂治疗组更常见。

表2. ≥2%接受本品进行长期体重管理的肥胖或超重成人且发生频率高于安慰剂组的不良反应

不良反应	安慰剂（N=958）%	5 mg 替尔泊肽（N=630）%	10 mg 替尔泊肽（N=948）%	15 mg 替尔泊肽（N=941）%
恶心	8	25	29	28
腹泻 [a]	8	19	21	23
呕吐	2	8	11	13
便秘 [b]	5	17	14	11
腹痛 [c]	5	9	9	10
消化不良	4	9	9	10
注射部位各种反应 [d]	2	6	8	8
疲劳 [e]	3	5	6	7
超敏反应	3	5	5	5
嗳气	1	4	5	5
毛发脱落	1	5	4	5
胃食管反流病	2	4	4	5
肠胃气胀	2	3	3	4
腹胀	2	3	3	4
头晕	2	4	5	4
低血压 [f]	0	1	1	2

a 包括腹泻、排便频率增加。

b 包括便秘、硬便。

c 包括腹部不适、腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部触痛。

d 包括多个相关不良事件术语，例如注射部位瘀青、注射部位红斑、注射部位瘙痒、注射部位疼痛、注射部位皮疹、注射部位反应。

e 包括乏力、疲劳、困倦、难受。

f 包括血压降低、低血压、直立性低血压。

胃肠道不良反应

在 2 型糖尿病人群中汇总的安慰剂对照试验，替尔泊肽组患者胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（安慰剂组为 20.4%，替尔泊肽 5 mg 组为 37.1%，替尔泊肽 10 mg 组为 39.6%，替尔泊肽 15 mg 组为 43.6%）。替尔泊肽 5 mg 组（3.0%）、替尔泊肽 10 mg 组（5.4%）和替尔泊肽 15 mg 组（6.6%）因胃肠道不良反应而停药的患者多于安慰剂组（0.4%）。大部分恶心、呕吐和/或腹泻报告发生在剂量递增期间，并随时间推移而减少。

下列胃肠道不良反应在使用本品治疗时的报告发生率也高于安慰剂组患者（以下按安慰剂；5 mg；10 mg；15 mg 顺序分别列出发生率）：嗳气（0.4%，3.0%，

2.5%，3.3%）、肠胃气胀（0%，1.3%，2.5%，2.9%）、胃食管反流病（0.4%，1.7%，2.5%，1.7%），腹胀（0.4%，0.4%，2.9%，0.8%）。

在成人肥胖或超重患者中开展的临床试验中，接受本品治疗的患者发生胃肠道不良反应的频率高于接受安慰剂的患者（5 mg：56%，10 mg： 56%，15 mg：56%，安慰剂组为 30%）。接受本品 5 mg（1.9%）、本品 10 mg（3.3%）和本品 15 mg（4.3%）的患者因胃肠道不良反应终止治疗的比例高于接受安慰剂（0.5%）。大部分恶心、呕吐和/或腹泻事件发生在剂量递增期间，并随时间推移而减少。

其他不良反应

低血糖

2型糖尿病患者

表3总结了安慰剂对照试验中低血糖事件的发生率。

表3. 在成人2型糖尿病患者进行的安慰剂对照试验中发生的低血糖不良反应

	安慰剂 %	**替尔泊肽5 mg %**	**替尔泊肽10 mg %**	**替尔泊肽15 mg %**
单药治疗				
40周*	N=115	N=121	N=119	N=120
血糖<3.0mmol/L	1	0	0	0
重度低血糖**	0	0	0	0
联合基础胰岛素（伴或不伴二甲双胍）				
40周*	N=120	N=116	N=119	N=120
血糖<3.0mmol/L	13	16	19	14
重度低血糖**	0	0	2	1

* 体现了研究治疗阶段。数据包括 4 周无治疗安全性随访期间发生的事件。剔除了开始进行新的降糖治疗后发生的事件。

** 需要他人帮助给予碳水化合物、胰高血糖素或采取其他复苏措施的事件。

当本品与磺脲类药物联合使用时，低血糖发生会更频繁。在一项治疗长达104周的临床试验中，与磺脲类药物联合给药时，接受替尔泊肽 5 mg、10 mg和15 mg治疗的患者分别有13.8%、9.9%和12.8%出现低血糖（血糖水平< 3.0mmol/L），0.5%、0%和0.6%出现重度低血糖。

在一项针对患有 2 型糖尿病且 BMI≥27 kg/m^2 的患者的试验中，本品治疗组有 4.2%的患者报告了低血糖（血糖水平< 3.0mmol/L），而安慰剂治疗组的患者中这一比例为 1.3%。

非 2 型糖尿病患者

在一项非 2 型糖尿病的肥胖/超重成人中进行的替尔泊肽试验中，未系统采

集低血糖事件，但有 0.3%的本品治疗的患者和 0 例安慰剂治疗的患者报告血糖水平< 3.0mmol/L。

急性胰腺炎

在临床研究中，经裁定，在 13 名接受本品治疗的患者中确认了 14 例急性胰腺炎事件（0.23 名患者/100 暴露年），在 3 名接受对照药物治疗的患者中确认了 3 例事件（0.11 名患者/100 暴露年）。

低血压

在针对肥胖或超重患者开展的临床试验中，使用本品的患者中低血压的发生率（1.6%）高于使用安慰剂的患者（0.1%）。与未接受降压治疗的患者（1.2%）相比，在联合降压治疗的患者（2.2%）中低血压更常见。低血压也与胃肠道不良事件和脱水相关。

心率增加

在2型糖尿病患者中开展的汇总的安慰剂对照试验中，使用替尔泊肽治疗的患者心率平均每分钟增加2到4次，而安慰剂治疗的患者心率平均每分钟增加1次。在接受安慰剂、5 mg、10 mg 和15 mg 替尔泊肽治疗的受试者中，窦性心动过速发作伴基线心率增加大于或等于每分钟15次的患者比例分别为4.3%、4.6%、5.9%和10%。在中国患者为主的 SURPASS-AP-Combo 研究中，使用甘精胰岛素、5 mg、10 mg 和15 mg 的替尔泊肽治疗的患者分别有4.5%、3.9%、10.1%和11.4%发生上述事件。心率增加的临床相关性尚不确定。

在肥胖或超重患者中开展的临床试验中，本品治疗导致心率平均增加1至3次/分钟，而安慰剂治疗组患者心率未增加。

感觉紊乱

在安慰剂对照临床试验汇总人群中，替尔泊肽 5 mg、10 mg 和 15 mg 组各有 0.4%的患者报告感觉紊乱。安慰剂组患者未报告此类事件。

在汇总的 SURMOUNT-1 和 SURMOUNT-2 研究中，接受替尔泊肽（5 mg 0.2%，10 mg 0.2%，15 mg 0.4%）治疗的患者报告感觉紊乱的发生率高于安慰剂组（0.1%）。

味觉倒错

在安慰剂对照临床试验汇总人群中，0.1%本品治疗的患者和 0%安慰剂治疗的患者报告了味觉倒错。

在汇总的 SURMOUNT-1 和 SURMOUNT-2 研究中，0.4%的替尔泊肽治疗患者报告了味觉倒错，安慰剂治疗患者未报告味觉倒错。

口干

在汇总的 SURMOUNT-1 和 SURMOUNT-2 研究中，1%的替尔泊肽治疗患者报告了口干，0.1%的安慰剂治疗患者报告口干。

超敏反应

在2型糖尿病患者中开展的汇总的安慰剂对照试验中，有替尔泊肽超敏反应的报告，有些情况下为重度（如荨麻疹和湿疹）。使用本品的患者中有3.2%出现超敏反应，而使用安慰剂的患者中有1.7%出现超敏反应。

在7项成人2型糖尿病患者中开展的汇总的临床试验中，106/2570（4.1%）接受本品治疗且具有抗替尔泊肽抗体的患者出现了超敏反应，同时73/2455（3.0%）接受本品治疗但没有抗替尔泊肽抗体的患者也报告了超敏反应（见【药理毒理】）。

已有上市后使用本品引起严重超敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）的病例报告。

在肥胖或超重患者中开展的临床试验中，2.1%接受本品治疗的患者和 0.4%接受安慰剂治疗的患者发生了速发型超敏反应（给药后一天内），3.5%接受本品治疗的患者和 2.7%接受安慰剂治疗的患者发生了非速发型超敏反应。在本品治疗的患者中，与未产生抗替尔泊肽抗体的患者（3%）相比，产生抗替尔泊肽抗体的患者（6.2%）超敏反应的发生率更高（【药理毒理】）。试验中大多数超敏反应为皮肤反应（例如皮疹、瘙痒）。

一般疾病和注射部位各种反应

疲乏：疲劳、虚弱、不适和倦怠。

在2型糖尿病患者中开展的安慰剂对照试验中，接受本品治疗的患者中，3.2%报告了注射部位各种反应；而接受安慰剂治疗的患者中，0.4%报告了注射部位各种反应。

在7项2型糖尿病患者中开展的汇总的临床试验中，119/2570（4.6%）接受本品治疗且有抗替尔泊肽抗体的患者出现了注射部位各种反应，同时18/2455（0.7%）接受本品治疗但没有抗替尔泊肽抗体的患者也报告了注射部位各种反应（见【药理毒理】）。

在肥胖或超重患者中开展的临床试验中，与未产生抗替尔泊肽抗体的患者（1%）相比，产生抗替尔泊肽抗体的患者（11.3%）更常发生注射部位反应。

毛发脱落

接受替尔泊肽治疗的肥胖或超重患者的毛发脱落不良反应与体重减轻相关。在本品针对肥胖或超重患者开展的临床试验中，替尔泊肽（7.1%女性vs0.5%男性）和安慰剂（1.3%女性vs0%男性）治疗组女性患者报告毛发脱落的发生率高于男性患者。无接受替尔泊肽治疗的肥胖或超重患者因毛发脱落而终止研究治疗，1例安慰剂治疗的肥胖或超重患者因毛发脱落而终止研究治疗。

急性肾损伤

在肥胖或超重患者中开展的临床试验中，0.5%的本品治疗患者和0.2%的安慰剂治疗患者报告了急性肾损伤。

急性胆囊疾病

在2型糖尿病患者中开展的汇总的安慰剂对照试验中，接受本品治疗的患者中有0.6%报告了急性胆囊疾病（胆石症、胆绞痛和胆囊切除术），而安慰剂治疗组患者的这一比例为0%。

在肥胖或超重患者的临床试验中，1.1%接受本品治疗的患者和1%安慰剂治疗的患者报告了胆石症，0.7%本品治疗的患者和0.2%安慰剂治疗的患者报告了胆囊炎，0.2%本品治疗的患者和0例安慰剂治疗的患者报告了胆囊切除术。

实验室结果异常

淀粉酶和脂肪酶水平升高

在2型糖尿病患者中开展的汇总的安慰剂对照试验中，使用替尔泊肽治疗后，血清胰淀粉酶水平自基线平均升高33%至38%，血清脂肪酶浓度自基线平均升高31%至42%。安慰剂治疗组患者的胰淀粉酶水平较基线平均升高4%，脂肪酶水平无变化。由于没有胰腺炎的其他体征和症状，接受本品治疗的患者脂肪酶或淀粉酶水平升高的临床意义尚不明确。

在肥胖或超重患者的临床试验中，使用本品治疗导致血清胰淀粉酶浓度相对于基线平均升高20%至25%，血清脂肪酶浓度相对于基线平均升高28%至35%。安慰剂治疗组患者的胰淀粉酶和血清脂肪酶分别相对于基线平均升高2.1%和5.8%。在没有其他胰腺炎体征和症状的情况下，本品治疗后淀粉酶或脂肪酶升高的临床意义尚不清楚。

血降钙素升高：偶见（≥0.1%且<1%）见【注意事项】。

阻塞性睡眠呼吸暂停患者的不良反应

在两项随机、双盲、安慰剂对照试验（OSA 研究 1 和研究 2）中评价了替尔泊肽，这 2 项试验共入选 469 名患有中度至重度 OSA 伴肥胖的成人患者（见【临床试验】）。OSA 研究 1 入组了 234 名不能或不愿使用气道正压通气（PAP）疗法的患者，OSA 研究 2 入组了 235 名接受 PAP 疗法的患者。替尔泊肽 10 mg 或 15 mg 每周一次皮下给药时观察到的不良反应与汇总的两项使用本品减轻体重的安慰剂对照临床试验（SURMOUNT-1 和 SURMOUNT-2）中报告的不良反应相似。

免疫原性

在 2 型糖尿病患者的 3 期临床研究中，共评估了 5,025 名接受替尔泊肽治疗的患者的抗药抗体（ADAs）。其中，有 51.1%的患者在治疗期内产生了治疗期间 ADAs（TE ADAs）。在评估的患者中，38.3%的患者出现了持续性的 TE ADAs（ADAs 持续存在至少 16 周或更长时间）。

在接受替尔泊肽治疗的 2 型糖尿病患者中，有 1.9%和 2.1%分别产生了针对葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）受体和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体的中和抗体，同时有 0.9%和 0.4%的患者分别产生了针对天然 GIP 和 GLP-1 的中和抗体。

在持续 52 周或更长时间的临床研究中，对超重、肥胖或有 OSA 且肥胖的成年患者的替尔泊肽抗药抗体 (ADA) 发生率进行了评估。在体重管理临床研究中，64.5%（1591/2467）接受替尔泊肽治疗的患者检测到抗替尔泊肽抗体；在 OSA 临床研究中，60.6%（137/226）接受替尔泊肽治疗的患者检测到抗替尔泊肽抗体，见【临床试验】。

在体重管理临床研究中，在接受替尔泊肽治疗后产生 ADA 的患者中，分别有 40%和 16.5%的患者产生了与天然 GIP 和天然 GLP-1 具有交叉反应性的抗体。在 OSA 临床研究中，在接受替尔泊肽治疗后产生 ADA 的患者中，分别有 37.2%和 19.5%的患者产生了与天然 GIP 或天然 GLP-1 具有交叉反应的抗体。

在体重管理临床研究中，分别有 2.8%、2.7% 和 0.8%、0.1% 接受替尔泊肽治疗的患者检测到针对 GIP 受体或 GLP-1 受体的替尔泊肽活性的中和抗体以及针对天然 GIP 或 GLP-1 的中和抗体。在 OSA 临床研究中，没有接受替尔泊肽治疗的患者产生针对 GIP 受体或 GLP-1 受体的替尔泊肽活性的中和抗体，也没有患者产生针对天然 GIP 或 GLP-1 的中和抗体。

尚未发现抗替尔泊肽抗体对本品的药代动力学或疗效有临床显著影响。接受

替尔泊肽治疗后，与未产生这些抗体的患者相比，产生抗替尔泊肽抗体的患者出现超敏反应或注射部位反应的更多。

上市后经验

替尔泊肽批准后使用期间报告了以下不良反应。由于这些反应是基于一个规模不确定的人群自愿报告的，因此并不能可靠地估计它们的发生频率或建立与药物暴露的因果关系。

超敏反应：速发严重过敏反应，血管性水肿：罕见（≥0.01%且<0.1%）

胃肠道：急性胰腺炎、出血性胰腺炎和坏死性胰腺炎（有时可导致死亡）、肠梗阻。

肺部：接受 GLP-1 受体激动剂治疗的患者在接受全身麻醉或深度镇静时曾发生过肺误吸。

肾脏：急性肾脏衰竭或慢性肾衰竭恶化（有时可能需要血液透析）

皮肤和皮下组织：脱发

【禁忌】

以下患者禁用本品：

- 具有甲状腺髓样癌（MTC）的个人病史或家族史，或2型多发性内分泌腺瘤综合征（MEN 2）患者（见【注意事项】）。
- 已知对替尔泊肽或产品中的任何辅料成分存在严重超敏反应。有报告使用替尔泊肽会出现严重的过敏反应，包括速发严重过敏反应和血管性水肿（见【注意事项】）。

【注意事项】

甲状腺 C 细胞肿瘤风险

在有临床意义的血浆暴露水平下的为期 2 年的研究中，替尔泊肽导致雌性和雄性大鼠甲状腺 C 细胞肿瘤（腺瘤和癌）的发生率增加，呈剂量依赖性和治疗时间依赖性（参见【药理毒理】）。尚不清楚本品在人体中是否会引起甲状腺 C 细胞肿瘤及甲状腺髓样癌（MTC），因为尚未确定替尔泊肽诱导的啮齿类动物甲状腺 C 细胞肿瘤是否与人类相关。

本品禁用于有 MTC 个人史或家族史的患者或 MEN 2 患者。应告知患者使

用本品存在的潜在 MTC 风险，并告知甲状腺肿瘤的症状（例如颈部肿块、吞咽困难、呼吸困难、持续的声音嘶哑）。

在接受本品治疗的患者中，定期监测血清降钙素或进行甲状腺超声检查对 MTC 早期检测的价值尚未确定。这种监测可能会增加不必要的操作风险，因为血清降钙素的检测特异性低，而甲状腺疾病的背景发生率高。血清降钙素值显著升高可能会提示 MTC，MTC 患者的降钙素值通常> 50 ng/L。如果血清降钙素测量值升高，则应对患者进行进一步评估。体格检查或颈部影像学检查发现甲状腺结节的患者，也应进行进一步评估。

急性胰腺炎

在接受GLP-1受体激动剂或本品治疗的患者中观察到了急性胰腺炎，包括致命性和非致命性出血性或坏死性胰腺炎。

本品开始给药后，应密切观测患者胰腺炎的体征和症状（包括持续重度腹痛，有时会放射至背部，并可能伴有或不伴有呕吐）。如果怀疑胰腺炎，应立即停用本品，并启动适当的治疗措施。

低血糖

接受本品与胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）或胰岛素联合治疗的2型糖尿病患者，可能会增加低血糖包括重度低血糖的风险，参见【不良反应】，【药物相互作用】。

在一项针对患有2型糖尿病且BMI≥27 kg/m^2的患者的试验中，本品治疗组有4.2%的患者报告了低血糖（血糖<3.0mmol/L），而安慰剂治疗组患者中的这一比例为1.3%。在该试验中，与未使用磺脲类药物的本品治疗的患者（2.1%）相比，使用本品联合胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）的患者发生低血糖的风险增加（10.3%）。

通过减少磺脲类药物（或其他伴随使用的胰岛素促泌剂）或胰岛素的剂量，可降低低血糖的风险。应告知患者使用这些伴随药物所带来的低血糖风险，指导患者掌握低血糖的体征和症状。

超敏反应

有报告接受替尔泊肽治疗的患者出现严重过敏反应（例如速发严重过敏反应、血管性水肿）。在肥胖或超重患者临床试验中，0.1%的本品治疗患者发生了重度

超敏反应，而安慰剂组无患者发生重度超敏反应。在用于 OSA 的替尔泊肽临床试验和用于体重管理的替尔泊肽临床试验中观察到的重度超敏反应发生率相似。如果发生超敏反应，建议患者立即就医，并停用本品。既往对替尔泊肽或者本品的辅料存在严重超敏反应的患者禁用本品（见【禁忌】,【不良反应】）。

已有使用GLP-1受体激动剂引发速发严重过敏反应和血管性水肿的报告。对GLP-1受体激动剂有血管性水肿史或速发严重过敏反应史的患者应慎用本品，因为目前尚不清楚此类患者使用本品时是否更易发生速发过敏反应。

因血容量减少导致的急性肾损伤

应告知接受本品治疗的患者，可能由于胃肠道不良反应而发生脱水的潜在风险，应采取预防措施避免体液过度损耗和电解质紊乱。对于老年人尤其应考虑到这一点，他们可能更容易发生此类并发症。

在接受GLP-1受体激动剂或本品治疗的患者中，已有急性肾损伤（部分病例可能需要血液透析）的上市后报告。大部分报告的事件发生在因恶心、呕吐或腹泻等胃肠道不良反应引起脱水的患者中。在报告本品可能导致血容量减少相关不良反应的患者中，应监测其肾功能，尤其是在开始给予本品时和进行剂量递增时。

重度胃肠道不良反应

使用本品可能与胃肠道不良反应相关，有些情况下为重度（参见【不良反应】）。在安慰剂对照试验汇总人群中，接受替尔泊肽治疗（5 mg组为1.3%，10 mg组为0.4%，15 mg组为1.2%）的患者重度胃肠道不良反应的发生率高于安慰剂组（0.9%）。

在两项用于体重管理的替尔泊肽临床试验中，接受替尔泊肽（5 mg：1.7%、10 mg：2.5%、15 mg：3.1%）治疗的患者报告重度胃肠道不良反应的频率高于安慰剂组（1%）。

在用于 OSA 的替尔泊肽临床试验和用于体重管理的替尔泊肽临床试验中观察到重度胃肠道不良反应的发生率相似。

不推荐重度胃轻瘫这类患者使用本品。

急性胆囊疾病

在GLP-1受体激动剂的临床试验和上市后报告中，已经报告了胆石症或胆囊炎等胆囊疾病急性事件。

本品在2型糖尿病患者中开展的安慰剂对照的临床试验中，本品治疗患者中有0.6%的患者报告了急性胆囊疾病（胆石症、胆绞痛和胆囊切除术），而安慰剂治疗组患者这一比例为0%。

体重大幅或快速下降与发生急性胆囊疾病风险相关。在肥胖或超重患者中开展的临床试验中，本品治疗组有 1.1%的患者报告了胆石症，安慰剂治疗组为 1.0%。本品治疗组有 0.7%的患者报告了胆囊炎，安慰剂治疗组为 0.2%。0.2%接受本品治疗患者和 0 例安慰剂治疗患者报告了胆囊切除术。这些急性胆囊事件与体重下降成正相关。在用于 OSA 的替尔泊肽临床试验中和用于体重管理的替尔泊肽临床试验报告的胆石症发生率相似。

如果怀疑胆囊炎，应进行胆囊诊断检查和适当的临床随访。

糖尿病视网膜病变并发症（在有糖尿病视网膜病变病史的患者中）

血糖控制的快速改善与糖尿病视网膜病变的短暂恶化相关。尚未在需要紧急治疗的非增殖性糖尿病视网膜病变、增殖性糖尿病视网膜病变或糖尿病黄斑水肿患者中进行关于本品的研究。具有糖尿病视网膜病变病史的患者使用本品时应密切监测视网膜病变的进展情况。

自杀行为和意念

在其他长期体重管理产品的临床试验中报告了自杀行为和意念。监测接受本品治疗的肥胖或超重患者是否出现抑郁或抑郁恶化、自杀想法或行为，和/或情绪或行为的任何异常变化。出现自杀想法或行为的肥胖或超重患者应终止本品治疗。有自杀企图或主动自杀意念史的肥胖或超重患者应避免使用本品。

与全身麻醉或深度镇静有关的肺误吸

本品可延迟胃排空。有罕见的上市后报告，在接受 GLP-1 受体激动剂治疗的患者中，尽管患者已遵守术前禁食建议，但在需接受全身麻醉或深度镇静进行择期手术或操作时，有胃内容物的残留并引发肺误吸的情况。因此，在进行全身麻醉或深度镇静操作前，应考虑到胃排空延迟而增加的胃内容物残留并引发肺误吸风险。

目前可用数据不足，尚不能提供建议以降低使用本品患者在全身麻醉或深度镇静期间发生肺误吸的风险，也不能确定修改术前禁食建议或暂停本品是否可降低胃内容物潴留的发生率。对于正在使用替尔泊肽的患者，应指导其在接受任何计划手术或操作前告知医护人员。

本品不适用于治疗 1 型糖尿病患者

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

妊娠女性使用本品的数据有限，不足以确定与药物相关的重大出生缺陷、流产或其他不良母体或胎儿结局风险。关于妊娠期内糖尿病控制不佳对母体或胎儿的风险请参见【临床注意事项】。基于动物生殖研究，妊娠期间暴露于替尔泊肽可能对胎儿产生风险。对于2型糖尿病患者，仅当潜在获益大于对胎儿的潜在风险时，才能在妊娠期间使用本品。体重下降对妊娠患者没有益处，可能会对胎儿造成危害。对于肥胖或超重患者，妊娠期间不应使用本品来减轻体重，在发现妊娠时应停用本品治疗。

在器官形成期间接受替尔泊肽给药的妊娠大鼠中，在临床药物暴露水平下（根据AUC测算），观察到了胎仔生长减缓和胎仔异常。在器官形成期间接受替尔泊肽给药的家兔中，在临床相关药物暴露水平下（根据AUC测算），观察到了胎仔生长减缓。这些对动物胚胎/胎仔的不良影响与本品对母体体重和摄食量的药理学影响同时出现。

在孕前HbA1c>7%的糖尿病女性患者中，主要出生缺陷的估计背景风险为6%-10%，而在HbA1c>10%的女性患者中，报道的背景风险高达20%-25%。适用本品的2型糖尿病人群中流产的估计背景风险尚不明确。与总体人群相比，适用本品的肥胖或超重人群中重大出生缺陷和流产的估计背景风险增加。在美国普通人群中，经临床确认的妊娠中，主要出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%-4%和15%-20%。

临床注意事项

疾病相关的母体和/或胚胎/胎儿风险

妊娠期间糖尿病控制不佳会增加母亲发生糖尿病酮症酸中毒、先兆子痫、自然流产、早产和分娩并发症的风险。糖尿病控制不佳会增加胎儿发生重大出生缺陷、死产和巨大胎儿相关疾病的风险。

妊娠期间为了满足母体及胚胎/胎儿的需求，患者的体重会有所增加。目前建议所有妊娠患者（包括肥胖或超重患者）根据孕前体重适当增加体重。

数据

动物数据

在器官形成期间每周两次皮下给予妊娠大鼠 0.02 mg/kg、0.1 mg/kg 和 0.5

mg/kg 替尔泊肽（基于 AUC 测算，分别为最大推荐人体剂量 MRHD 15 mg 每周一次的 0.03 倍、0.07 倍和 0.5 倍），在 0.5 mg/kg 剂量水平下，胎仔外观、内脏和骨骼畸形的发生率增加，内脏和骨骼发育异常的发生率增加，体重下降，同时观察到因药理作用导致的母体体重和摄食量下降的发生率增加。在器官发生期间以 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg 或 0.1 mg/kg 剂量（分别为 MRHD 的 0.01 倍、0.06 倍和 0.2 倍）每周一次皮下给药的妊娠家兔中，所有剂量水平下均对胃肠道系统产生了药理作用，导致一些家兔母体死亡或流产。在 0.1 mg/kg 剂量下观察到胎仔体重下降，与母体摄食量和体重下降相关。在一项大鼠产前产后研究中，从着床至哺乳期间每周两次皮下注射 0.02 mg/kg、0.10 mg/kg 或 0.25 mg/kg 替尔泊肽，接受 0.25 mg/kg 替尔泊肽给药的 F0 代母鼠的 F1 代幼仔，从出生后 7 天至出生后第 126 天（雄性）和从出生后 7 天至出生后第 56 天（雌性）的平均体重较对照组出现统计学显著降低。

哺乳

风险总结

在一项单剂量临床哺乳期研究中，与母体给药剂量相比，母乳中替尔泊肽的浓度几乎检测不到或较低（参见数据）。尚无关于替尔泊肽是否影响母乳喂养婴儿或产奶量的数据。应同时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，以及本品或母体基础疾病对母乳喂养婴儿可能造成的任何潜在不良影响。

数据

在 11 名健康哺乳期成年女性中单次皮下注射 5 mg 剂量后，所分析的 171 份样本中，有 164 份样本的母乳中替尔泊肽的浓度检测不到（母乳中检测限为 4 ng/mL）。在剩余的 7 份母乳样本中，在 28 天采样期内检测到的替尔泊肽累计总量相当于母体给药剂量的<0.02%，最后一次可测量的浓度出现在给药后第 5 天。由于可定量浓度不足，无法计算母乳中替尔泊肽的 AUC。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者（18岁以下）中的安全性和疗效。

【老年用药】

7项在2型糖尿病患者中开展的临床试验汇总中，接受本品治疗的患者，1539名（30.1%）基线时为65岁或65岁以上，212名（4.1%）为75岁或75岁以上。

在这些患者和年轻患者之间未发现安全性或有效性的总体差异，但不能排除一些老年人个体敏感性更高的情况。

在肥胖或超重患者中开展的临床试验中，接受本品治疗的226名（9.0%）患者在基线时年龄为65岁或65岁以上，13名患者（0.5%）为75岁或75岁以上。在65岁及以上患者和年轻成人患者之间未观察到安全性或有效性的总体差异。

在替尔泊肽的 OSA 临床试验中未纳入足够数量的年龄为65岁或以上患者，因此无法确定他们的反应是否与年轻成年患者不同。其他报告的使用替尔泊肽的临床经验中并未发现老年患者和年轻患者之间的反应差异。

【药物相互作用】

与胰岛素促泌剂（如磺脲类药物）或胰岛素联合使用

替尔泊肽可降低血糖。起始本品治疗时，应考虑减少联合使用的促胰岛素分泌剂（如磺脲类药物）或胰岛素的剂量，以降低低血糖的风险（见【注意事项】）。

口服药物

本品可延缓胃排空，因而可能影响伴随口服药物的吸收。本品与其他口服药物联合使用时应谨慎。

在使用本品时，应密切监测同时服用疗效依赖于阈值浓度的口服药物或治疗窗狭窄药物（如华法林）的患者。

建议使用口服激素避孕药的患者换用非口服避孕措施，或在起始本品治疗或者每次剂量递增后的前4周内在原有口服避孕药物基础上增加屏障避孕措施。非口服用药的激素避孕药物预计不会受到本品的影响（见【药代动力学】）。

【药物过量】

如果发生药物过量，应根据患者的临床体征和症状实施适当的支持治疗。考虑到替尔泊肽的半衰期约为 5 天，可能需要对这些症状进行一段时间的观察和治疗。

【临床药理】

药效学

血糖控制

替尔泊肽可降低2型糖尿病患者的空腹和餐后血糖水平、减少食物摄入并降低体重。

第一时相和第二时相胰岛素分泌

替尔泊肽可增强第一时相和第二时相的胰岛素分泌（图1）。

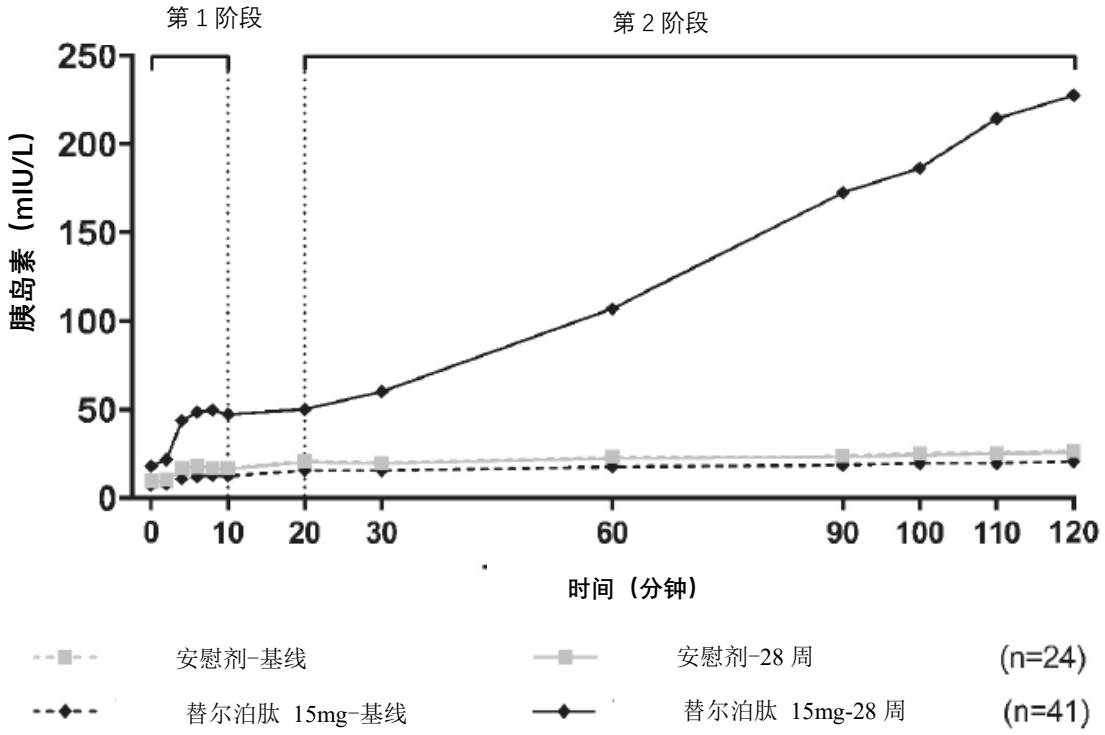


图1. 基线和第28周高血糖钳夹期间，0~120分钟时的平均胰岛素浓度

胰岛素敏感性

治疗28周后，高胰岛素正葡萄糖钳夹结果提示，替尔泊肽增强了全身胰岛素敏感性。

胰高血糖素分泌

治疗28周后，替尔泊肽降低了空腹和餐后胰高血糖素浓度。替尔泊肽15mg可使空腹胰高血糖素浓度降低28%，混合餐后胰高血糖素AUC降低43%，而安慰剂无变化。

胃排空

替尔泊肽可延缓胃排空，该作用在首次给药后最为明显，且会随时间推移而减弱。替尔泊肽可延缓餐后葡萄糖吸收，降低餐后血糖。

长期体重管理

替尔泊肽可降低体重，且脂肪量下降幅度大于瘦体重下降幅度。替尔泊肽可降低能量摄入，该效应可能是通过影响食欲所介导的。

对心脏结构的影响

在一项针对射血分数保留的心力衰竭（HFpEF）合并肥胖患者的心脏磁共振成像亚组研究中，观察到替尔泊肽治疗可降低左心室（LV）质量和心旁脂肪。

药代动力学

健康受试者和2型糖尿病患者之间，替尔泊肽的药代动力学特征类似。健康受试者和肥胖或超重患者之间，替尔泊肽的药代动力学特征类似。每周一次，给药4周后达到稳态血药浓度。暴露量增加与剂量增加成正比。

吸收：皮下给药后，替尔泊肽达到最大血浆浓度的中位时间（范围）为24小时（8-72小时）。皮下注射给药后，替尔泊肽的平均绝对生物利用度为80%。在腹部、大腿或上臂皮下给予替尔泊肽达到的暴露量类似。

分布：在2型糖尿病患者中皮下给药后，替尔泊肽的平均表观稳态分布容积约为10.3 L。在肥胖或超重患者和OSA伴肥胖患者中皮下给药后，替尔泊肽的平均[变异系数（CV）%]表观稳态分布容积约为9.7 L（29%）和11.8 L（37%）。替尔泊肽与血浆白蛋白高度结合（99%）。

代谢：替尔泊肽通过肽主链的溶蛋白性裂解、C20脂肪酸基团的β-氧化和酰胺水解进行代谢。

消除：在2型糖尿病患者中替尔泊肽的表观人群平均清除率为0.061 L/h，在肥胖或超重患者和OSA伴肥胖患者中替尔泊肽的表观人群平均清除率为0.06 L/h（CV%~20%），消除半衰期约为5至6天，从而可以每周给药一次。替尔泊肽通过代谢消除。替尔泊肽代谢物的主要排泄途径为尿液和粪便排泄。在尿液或粪便中未检测到替尔泊肽原型药物。

特殊人群：内在因素，如年龄、性别、人种、族裔或体重对替尔泊肽的PK特征不存在有临床意义的影响。

肾功能损害患者：肾功能损害不影响替尔泊肽的药代动力学特征。与肾功能正常的受试者相比，在肾功能损害程度（轻度、中度、重度、终末期肾病）不同

的患者中，评价了5mg单次给药后替尔泊肽的药代动力学特征，未观察到临床相关差异。

肝功能损害患者：肝功能损害不影响替尔泊肽的药代动力学特征。与肝功能正常的受试者相比，在不同程度肝损害（轻度、中度、重度）患者中，评价了5mg单次给药后替尔泊肽的药代动力学，未观察到临床相关差异。

中国 2 型糖尿病患者：替尔泊肽在中国患者中的药代动力学表现与在国外人群中观察到的结果基本一致。在接受每周一次皮下注射替尔泊肽的中国 2 型糖尿病患者中评估了替尔泊肽的药代动力学。起始给药剂量为 2.5 mg 每周一次，随后每 4 周剂量增加 2.5 mg，直至 10 mg（队列 1）或 15 mg（队列 2）。以 5 mg、10 mg 或 15 mg 每周一次剂量给药 4 次后评估药代动力学（表 4）。

在中国开展的多中心、随机、开放标签、平行组的 III 期临床研究中，入组 40 周受试者（N=572）替尔泊肽的血浆暴露也与在国外人群中观察到的结果基本一致。

表 4. 替尔泊肽在中国 2 型糖尿病患者中的药代动力学参数

替尔泊肽	**t_{max} [a] (h)**	**$t_{1/2}$ [b] (h)**	**C_{max} (ng/mL)**	**$AUC_{(0-168h)}$ (ng▪h/mL)**	**CL/F (L/h)**	**V_{ss}/F (L)**
5 mg 队列 1 (N=9)	24.00 (8.00 – 24.03)	139 (113 – 226)	1030 (13)	125000 (16)	0.0399 (16)	8.30 (19)
5 mg 队列 2 (N=10)	24.00 (8.00 – 48.02)	124 [c] (90.8 – 170)	915 (18)	110000 (16)	0.0454 (16)	8.34 [c] (25)
10 mg 队列 1 (N=9)	24.00 (8.00 – 48.00)	132 (113 – 153)	2200 (16)	263000 (17)	0.0381 (17)	7.43 (13)
15 mg 队列 2 (N=10)	23.95 (23.93 –24.08)	126 (114 – 156)	2930 (20)	357000 (16)	0.0420 (16)	8.06 (19)

t_{max}：观察到最大药物浓度的时间；$t_{1/2}$：半衰期； C_{max}：观察到的最大药物浓度；$AUC_{(0-168h)}$ ：0 时至 168 h 的浓度-时间曲线下面积； CL/F：表观清除率，V_{ss}/F：表观分布容积

几何均值（几何变异系数%）

[a] 中位值（范围）

[b] 几何均值（范围）

[c] N = 8

药物相互作用研究

替尔泊肽对其他药物药代动力学的潜在影响

体外研究表明，替尔泊肽抑制或诱导CYP酶或抑制药物转运体的能力很弱。本品可延缓胃排空，因而影响伴随口服药物的吸收（见【药物相互作用】）。

替尔泊肽5mg单剂量首次给药对胃排空的影响最大，后续给药的影响逐渐减小。

2 型糖尿病患者首次使用替尔泊肽 5mg 后，对乙酰氨基酚药物峰浓度（C_{max}）降低了 50%，中位血浆药物峰浓度（t_{max}）推迟 1 小时。在 4 周联合用药后，对乙酰氨基酚的 C_{max} 和 t_{max} 没有受到替尔泊肽的显著影响。对乙酰氨基酚总暴露量（AUC_{0-24hr}）也未受影响。

肥胖或超重患者首次使用替尔泊肽 5 mg 后，对乙酰氨基酚药物峰浓度（C_{max}）降低了 55%，t_{max} 推迟 1 小时。在与替尔泊肽 15 mg 联合用药 6 周后，对乙酰氨基酚的 C_{max} 和 t_{max} 未见具有意义的影响。对乙酰氨基酚总暴露量（AUC_{0-24hr}）也未受影响。

单剂量替尔泊肽 5mg 与口服复方避孕药（0.035mg 炔雌醇和 0.25mg 诺孕酯）同时给药后，炔雌醇、诺孕酯和诺孕曲明的平均 C_{max} 分别降低了 59%、66%和 55%，平均 AUC 分别降低了 20%、21%和 23%。同时观察到 t_{max} 延迟 2.5 至 4.5 小时。

遗传药理学

未进行该项实验。

【临床试验】

血糖控制

SURPASS-1—单药治疗

在一项为期 40 周的双盲安慰剂对照研究中，478 名通过饮食和运动血糖控制不佳的患者被随机分配接受替尔泊肽 5 mg、10 mg 或 15 mg 每周一次或安慰剂治疗。患者平均年龄为 54 岁，52%为男性。基线时，患者的糖尿病平均病程为 5 年，平均 BMI 为 32 kg/m^2。

表5. SURPASS-1研究40周结果

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	安慰剂
mITT 人群（n）		121	121	120	113
HbA_{1c}（%）	基线（平均值）	7.97	7.88	7.88	8.08
	相对于基线的变化	-1.87##	-1.89##	-2.07##	+0.04
	与安慰剂相比的差异	-1.91**	-1.93**	-2.11**	-

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	安慰剂
	[95% CI]	[-2.18, -1.63]	[-2.21, -1.65]	[-2.39, -1.83]	
HbA_{1c}（mmol/mol）	基线（平均值）	63.6	62.6	62.6	64.8
	相对于基线的变化	-20.4##	-20.7##	-22.7##	+0.4
	与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-20.8** [-23.9, -17.8]	-21.1** [-24.1, -18.0]	-23.1** [-26.2, -20.0]	-
达到 HbA_{1c} 的患者（%）	<7%	86.8**	91.5**	87.9**	19.6
	≤6.5%	81.8††	81.4††	86.2††	9.8
	<5.7%	33.9**	30.5**	51.7**	0.9
FSG（mmol/L）	基线（平均值）	8.5	8.5	8.6	8.6
	相对于基线的变化	-2.4##	-2.6##	-2.7##	+0.7#
	与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-3.13** [-3.71, -2.56]	-3.26** [-3.84, -2.69]	-3.45** [-4.04, -2.86]	-
FSG（mg/dL）	基线（平均值）	153.7	152.6	154.6	155.2
	相对于基线的变化	-43.6##	-45.9##	-49.3##	+12.9#
	与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-56.5** [-66.8, -46.1]	-58.8** [-69.2, -48.4]	-62.1** [-72.7, -51.5]	-
体重（kg）	基线（平均值）	87.0	85.7	85.9	84.4
	相对于基线的变化	-7.0##	-7.8##	-9.5##	-0.7
	与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-6.3** [-7.8, -4.7]	-7.1** [-8.6, -5.5]	-8.8** [-10.3, -7.2]	-
达到体重下降的患者（%）	≥5%	66.9††	78.0††	76.7††	14.3
	≥10%	30.6††	39.8††	47.4††	0.9
	≥15%	13.2†	17.0†	26.7†	0.0

*$p < 0.05$，**优效性 $p < 0.001$，经多重性校正。

† $p < 0.05$，††与安慰剂相比，$p < 0.001$，未校正多重性。

# $p < 0.05$，##与基线相比，$p < 0.001$，未校正多重性。

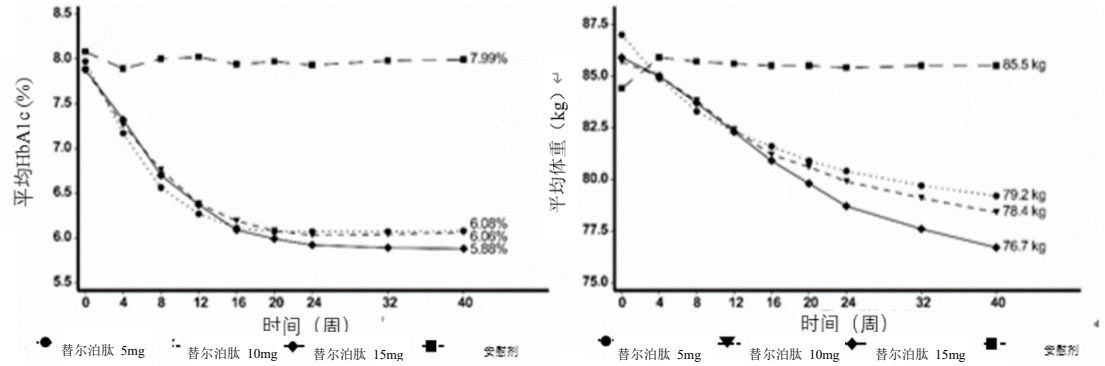


图 2. 平均 HbA_{1c}（%）和平均体重（kg）自基线至第 40 周的变化

SURPASS-2—与二甲双胍联合治疗

在一项为期 40 周的活性对照开放标签的研究中（替尔泊肽剂量分配双盲），1879 例患者被随机分配接受替尔泊肽 5mg、10mg 或 15mg 每周一次，或司美格鲁肽 1mg 每周一次治疗，均与二甲双胍联合治疗。基线时，患者的糖尿病平均病程为 9 年。

表6. SURPASS-2研究40周结果

		替尔泊肽 5mg	替尔泊肽 10mg	替尔泊肽 15mg	司美格鲁肽 1mg
mITT 人群（n）		470	469	469	468
HbA1c（%）	基线（平均值）	8.33	8.31	8.25	8.24
	自基线的变化	-2.09##	-2.37##	-2.46##	-1.86##
	与司美格鲁肽相比的差异[95% CI]	-0.23** [-0.36, -0.10]	-0.51** [-0.64, -0.38]	-0.60** [-0.73, -0.47]	-
达到目标 HbA1c 的患者（%）	<7%	85.5*	88.9**	92.2**	81.1
	≤6.5%	74.0†	82.1††	87.1††	66.2
	<5.7%	29.3††	44.7**	50.9**	19.7
FSG（mmol/L）	基线（平均值）	9.67	9.69	9.56	9.49
	自基线的变化	-3.11##	-3.42##	-3.52##	-2.70##
	与司美格鲁肽相比的差异[95% CI]	-0.41† [-0.65, -0.16]	-0.72†† [-0.97, -0.48]	-0.82†† [-1.06, -0.57]	-
体重（kg）	基线（平均值）	92.6	94.9	93.9	93.8
	自基线的变化	-7.8##	-10.3##	-12.4##	-6.2##

		替尔泊肽 5mg	替尔泊肽 10mg	替尔泊肽 15mg	司美格鲁肽 1mg
mITT 人群（n）		470	469	469	468
	与司美格鲁肽相比的差异[95% CI]	-1.7** [-2.6, -0.7]	-4.1** [-5.0, -3.2]	-6.2** [-7.1, -5.3]	-
达到目标体重降幅的患者（%）	≥5%	68.6†	82.4††	86.2††	58.4
	≥10%	35.8††	52.9††	64.9††	25.3
	≥15%	15.2†	27.7††	39.9††	8.7

*p < 0.05，**p < 0.001，经多重性校正达到优效。

与司美格鲁肽 1 mg 相比，† p < 0.05，†† p < 0.001，未校正多重性。

与基线相比，# p < 0.05，## p < 0.001。

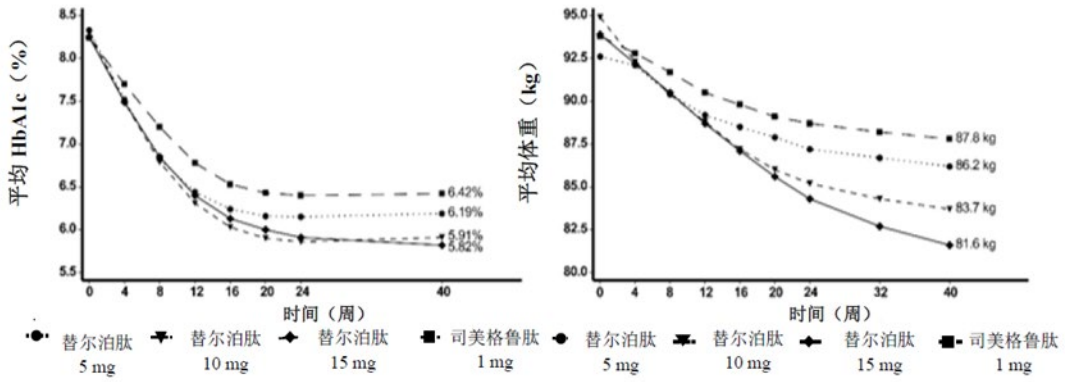


图3. HbA1c（%）和体重（kg）自基线随时间的平均变化

SURPASS-AP-Combo — 与二甲双胍伴或不伴磺脲类药物联合治疗

在一项为期 40 周的活性药物对照开放标签的研究中，917 名患者被随机分配接受替尔泊肽 5mg、10mg 或 15mg 每周一次或甘精胰岛素治疗，均与二甲双胍伴或不伴磺脲类药物联合治疗。47.5%的患者在基线时使用磺脲类药物。接受甘精胰岛素治疗的患者起始剂量为 6U/日，使用目标空腹血糖<5.6mmol/L 的算法进行剂量调整。基线时，患者的糖尿病平均病程为 8 年。

表7. SURPASS-AP-Combo研究40周结果

		替尔泊肽 5mg	替尔泊肽 10mg	替尔泊肽 15mg	滴定的甘精胰岛素 [a]
mITT 人群（n）		230	228	229	220
HbA1c（%）	基线（平均值）	8.77	8.70	8.67	8.68

	自基线的变化	-2.24##	-2.44##	-2.49##	-0.95##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	-1.29** [-1.49, -1.09]	-1.49** [-1.69, -1.29]	-1.54** [-1.74, -1.34]	-
达到目标HbA1c 的患者（%）	<7%	75.4**	86.0**	84.4**	23.7
	≤6.5%	61.8††	73.0††	75.0††	8.4
	<5.7%	14.9††	20.7††	27.7††	0
FSG（mmol/L）	基线（平均值）	10.05	9.73	9.82	9.72
	自基线的变化	-3.25##	-3.68##	-3.60##	-2.57##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	-0.68†† [-1.02, -0.35]	-1.11†† [-1.45, -0.77]	-1.03†† [-1.37, -0.69]	-
体重（kg）	基线（平均值）	77.8	76.5	76.3	75.5
	自基线的变化	-5.0##	-7.0##	-7.2##	+1.5##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	-6.5** [-7.4, -5.6]	-8.5** [-9.5, -7.6]	-8.7** [-9.6, -7.7]	-
达到目标体重降幅的患者（%）	≥5%	55.7††	71.6††	74.1††	5.6
	≥10%	26.8††	41.9††	45.1††	0.5
	≥15%	10.1†	17.1††	17.9††	0.0

[a] 第 40 周时甘精胰岛素的平均剂量为 25 U/日。

*p < 0.05，** p < 0.001，经多重性校正达到优效。

与滴定剂量的甘精胰岛素相比，† p < 0.05，†† p < 0.001，未校正多重性。

与基线相比，# p < 0.05，##p < 0.001。

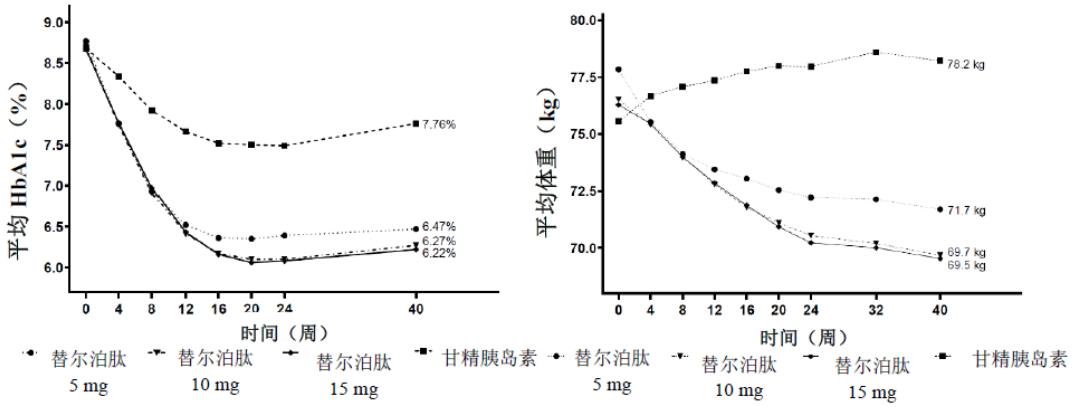


图4. HbA1c（%）和体重（kg）自基线随时间的平均变化

SURPASS-3—与二甲双胍联合治疗，伴或不伴 SGLT2i

在一项为期 52 周的活性药物对照开放标签的研究中，1444 名患者被随机分

配接受替尔泊肽 5 mg、10 mg 或 15 mg 每周一次或德谷胰岛素治疗，均联合二甲双胍伴或不伴钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2i）治疗。32%的患者在基线时使用 SGLT2i。基线时，患者的糖尿病平均病程为 8 年，平均 BMI 为 34 kg/m^2，平均年龄为 57 岁，56%为男性。

接受德谷胰岛素治疗的患者起始剂量为 10 U/天，使用目标空腹血糖< 5 mmol/L 的算法进行剂量调整。第 52 周时德谷胰岛素的平均剂量为 49 U/天。

表 8. SURPASS-3 研究 52 周结果

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	滴定德谷胰岛素
mITT 人群（n）		358	360	358	359
HbA_{1c}（%）	基线（平均值）	8.17	8.19	8.21	8.13
	自基线的变化	-1.93##	-2.20##	-2.37##	-1.34##
	与德谷胰岛素相比的差异[95% CI]	-0.59** [-0.73, -0.45]	-0.86** [-1.00, -0.72]	-1.04** [-1.17, -0.90]	-
HbA_{1c}（mmol/mol）	基线（平均值）	65.8	66.0	66.3	65.4
	自基线的变化	-21.1##	-24.0##	-26.0##	-14.6##
	与德谷胰岛素相比的差异[95% CI]	-6.4** [-7.9, -4.9]	-9.4** [-10.9, -7.9]	-11.3** [-12.8, -9.8]	-
达到目标 HbA_{1c} 的患者（%）	<7%	82.4**	89.7**	92.6**	61.3
	≤6.5%	71.4††	80.3††	85.3††	44.4
	<5.7%	25.8††	38.6††	48.4††	5.4
FSG（mmol/L）	基线（平均值）	9.54	9.48	9.35	9.24
	自基线的变化	-2.68##	-3.04##	-3.29##	-3.09##
	与德谷胰岛素相比的差异[95% CI]	0.41† [0.14, 0.69]	0.05 [-0.24, 0.33]	-0.20 [-0.48, 0.08]	-
FSG（mg/dL）	基线（平均值）	171.8	170.7	168.4	166.4
	自基线的变化	-48.2##	-54.8##	-59.2##	-55.7##
	与德谷胰岛素相比的差异[95% CI]	7.5† [2.4, 12.5]	0.8 [-4.3, 5.9]	-3.6 [-8.7, 1.5]	-
体重（kg）	基线（平均值）	94.5	94.3	94.9	94.2

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	滴定德谷胰岛素
	自基线的变化	-7.5##	-10.7##	-12.9##	+2.3##
	与德谷胰岛素相比的差异[95% CI]	-9.8** [-10.8, -8.8]	-13.0** [-14.0, -11.9]	-15.2** [-16.2, -14.2]	-
达到目标体重降幅的患者（%）	≥5%	66.0††	83.7††	87.8††	6.3
	≥10%	37.4††	55.7††	69.4††	2.9
	≥15%	12.5††	28.3††	42.5††	0.0

*p < 0.05，**优效性 p < 0.001，经多重性校正。
† p < 0.05，††与德谷胰岛素相比，p < 0.001，未校正多重性。
# p < 0.05，##与基线相比，p < 0.001，未校正多重性。

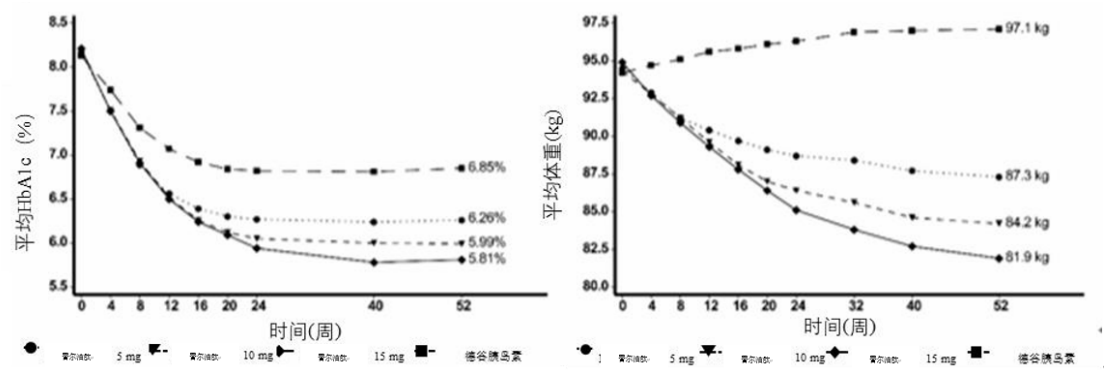


图 5. 平均 HbA_{1c}（%）和平均体重（kg）自基线至第 52 周的变化

SURPASS-4—与 1-3 种口服降糖药物联合治疗：二甲双胍、磺脲类药物或 SGLT2i

在一项长达 104 周的活性药物对照开放标签的研究中（主要终点在 52 周），2002 名伴有心血管风险增加的 2 型糖尿病患者在二甲双胍（95%）和/或磺脲类（54%）和/或 SGLT-2i（25%）背景治疗下随机接受替尔泊肽 5 mg、10 mg 或 15 mg 每周一次或甘精胰岛素每日一次治疗。基线时，患者的糖尿病平均病程为 12 年，平均 BMI 为 33 kg/m^2，平均年龄为 64 岁，63%为男性。接受甘精胰岛素治疗患者的起始剂量为 10 U/天，使用目标空腹血糖< 5.6 mmol/L 的算法进行剂量调整。第 52 周时甘精胰岛素的平均剂量为 44 U/天。

表 9. SURPASS-4 研究 52 周结果

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	滴定甘精胰岛素
mITT 人群（n）		328	326	337	998
52 周					
HbA_{1c}（%）	基线（平均值）	8.52	8.60	8.52	8.51
	自基线	-2.24##	-2.43##	-2.58##	-

	的变化				1.44##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	-0.80** [-0.92, -0.68]	-0.99** [-1.11, -0.87]	-1.14** [-1.26, -1.02]	-
HbA_{1c}（mmol/mol）	基线（平均值）	69.6	70.5	69.6	69.5
	自基线的变化	-24.5##	-26.6##	-28.2##	-15.7##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	-8.8** [-10.1, -7.4]	-10.9** [-12.3, -9.6]	-12.5** [-13.8, -11.2]	-
达到目标 HbA_{1c} 的患者（%）	<7%	81.0**	88.2**	90.7**	50.7
	≤6.5%	66.0††	76.0††	81.1††	31.7
	<5.7%	23.0††	32.7††	43.1††	3.4
FSG（mmol/L）	基线（平均值）	9.57	9.75	9.67	9.37
	自基线的变化	-2.80##	-3.06##	-3.29##	-2.84##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	0.04 [-0.22, 0.30]	-0.21 [-0.48, 0.05]	-0.44†† [-0.71, -0.18]	-
FSG（mg/dL）	基线（平均值）	172.3	175.7	174.2	168.7
	自基线的变化	-50.4##	-54.9##	-59.3##	-51.4##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	1.0 [-3.7, 5.7]	-3.6 [-8.2, 1.1]	-8.0†† [-12.6, -3.4]	-
体重（kg）	基线（平均值）	90.3	90.7	90.0	90.3
	自基线的变化	-7.1##	-9.5##	-11.7##	+1.9##
	与甘精胰岛素相比的差异[95% CI]	-9.0** [-9.8, -8.3]	-11.4** [-12.1, -10.6]	-13.5** [-14.3, -12.8]	-
达到目标体重降幅的患者（%）	≥5%	62.9††	77.6††	85.3††	8.0
	≥10%	35.9††	53.0††	65.6††	1.5
	≥15%	13.8††	24.0††	36.5††	0.5

*$p < 0.05$，**优效性 $p < 0.001$，经多重性校正。

† $p < 0.05$，††与甘精胰岛素相比，$p < 0.001$，未校正多重性。

# $p < 0.05$，##与基线相比，$p < 0.001$，未校正多重性。

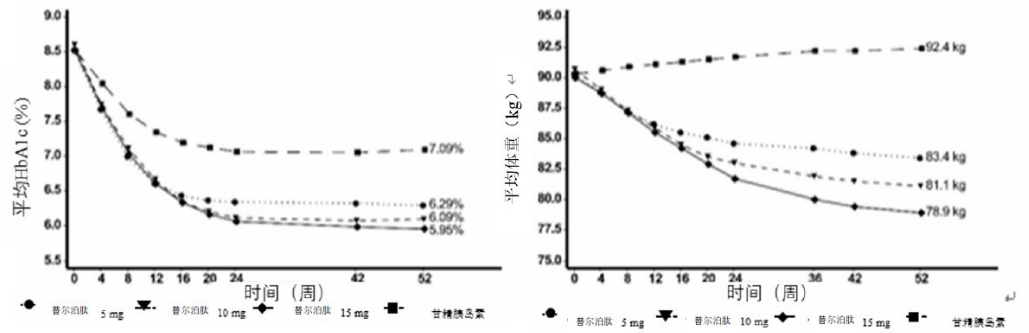


图 6. 平均 HbA_{1c}（%）和平均体重（kg）自基线至第 52 周的变化

SURPASS-5—与滴定基础胰岛素联合治疗，伴或不伴二甲双胍

在一项为期 40 周的双盲安慰剂对照研究中，475 名使用甘精胰岛素伴或不伴二甲双胍治疗血糖控制不佳的患者被随机分配至替尔泊肽 5 mg、10 mg 或 15 mg 每周一次或安慰剂治疗。使用目标空腹血糖< 5.6 mmol/L 的算法对甘精胰岛素进行剂量调整。基线时，患者的糖尿病平均病程为 13 年，平均 BMI 为 33 kg/m^2，平均年龄为 61 岁，56%为男性，甘精胰岛素的总体估计中位剂量为 34 U/天。替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 和安慰剂组第 40 周时的甘精胰岛素中位剂量分别为 38、36、29 和 59 U/天。

表 10. SURPASS-5 研究 40 周结果

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	安慰剂
mITT 人群（n）		116	118	118	119
HbA_{1c}（%）	基线（平均值）	8.29	8.34	8.22	8.39
	自基线的变化	-2.23##	-2.59##	-2.59##	-0.93##
	与安慰剂相比的差异[95% CI]	-1.30** [-1.52, -1.07]	-1.66** [-1.88, -1.43]	-1.65** [-1.88, -1.43]	-
HbA_{1c}（mmol/mol）	基线（平均值）	67.1	67.7	66.4	68.2
	自基线的变化	-24.4##	-28.3##	-28.3##	-10.2##
	与安慰剂相比的差异[95% CI]	-14.2** [-16.6, -11.7]	-18.1** [-20.6, -15.7]	-18.1** [-20.5, -15.6]	-
达到目标 HbA_{1c} 的患者（%）	<7%	93.0**	97.4**	94.0**	33.9
	≤6.5%	80.0††	94.7††	92.3††	17.0
	<5.7%	26.1††	47.8††	62.4††	2.5
FSG（mmol/L）	基线（平均	9.00	9.04	8.91	9.13

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	安慰剂
	值）				
	自基线的变化	-3.41##	-3.77##	-3.76##	-2.16##
	与安慰剂相比的差异[95% CI]	-1.25** [-1.64, -0.86]	-1.61** [-2.00, -1.22]	-1.60** [-1.99, -1.20]	-
FSG（mg/dL）	基线（平均值）	162.2	162.9	160.4	164.4
	自基线的变化	-61.4##	-67.9##	-67.7##	-38.9##
	与安慰剂相比的差异[95% CI]	-22.5** [-29.5, -15.4]	-29.0** [-36.0, -22.0]	-28.8** [-35.9, -21.6]	-
体重（kg）	基线（平均值）	95.5	95.4	96.2	94.1
	自基线的变化	-6.2##	-8.2##	-10.9##	+1.7#
	与安慰剂相比的差异[95% CI]	-7.8** [-9.4, -6.3]	-9.9** [-11.5, -8.3]	-12.6** [-14.2, -11.0]	-
达到目标体重降幅的患者（%）	≥5%	53.9††	64.6††	84.6††	5.9
	≥10%	22.6††	46.9††	51.3††	0.9
	≥15%	7.0†	26.6†	31.6††	0.0

替尔泊肽*p < 0.05，**优效性 p < 0.001，经多重性校正。
† p < 0.05，††与安慰剂相比，p < 0.001，未校正多重性。
# p < 0.05，##与基线相比，p < 0.001，未校正多重性。

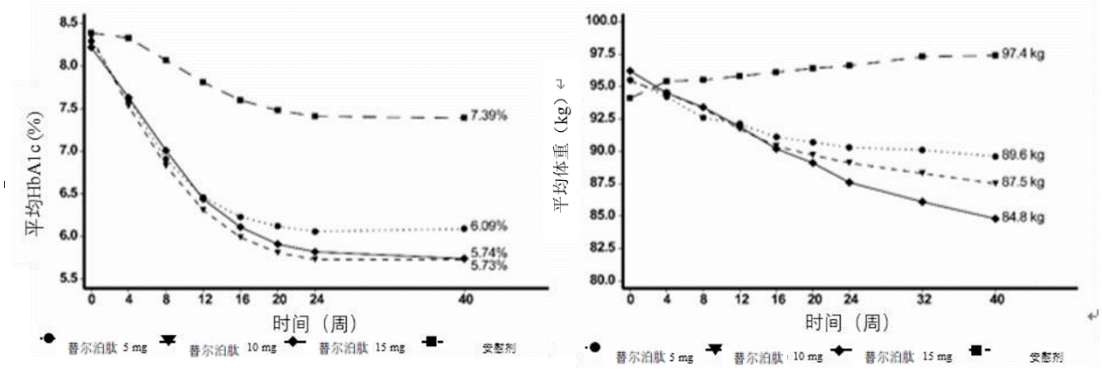


图 7. 平均 HbA_{1c}（%）和平均体重（kg）自基线至第 40 周的变化

SURPASS-CN-INS—与滴定基础胰岛素联合治疗，联合或不联合二甲双胍（伴或不伴 SGLT-2i）

在一项为期 40 周的双盲安慰剂对照研究中，257 名使用甘精胰岛素联合或不联合二甲双胍（伴或不伴 SGLT-2i）治疗血糖控制不佳的患者被随机分配至替

尔泊肽 5 mg、10 mg 或 15 mg 每周一次或安慰剂治疗。使用目标空腹血糖≤ 5.6 mmol/L 的算法进行剂量调整。基线时，患者的糖尿病平均病程为 12 年，平均 BMI 为 27kg/m²，平均年龄为 57 岁，61%为男性。基线时甘精胰岛素的总体估计中位剂量为 20 U/天。替尔泊肽 5 mg、10 mg、15 mg 和安慰剂组第 40 周时的甘精胰岛素中位剂量分别为 26、22、22 和 38 U/天。

表 11. SURPASS-CN-INS 研究 40 周结果

		替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	安慰剂
mITT 人群（n）		65	65	63	64
HbA_{1c}（%）	基线（平均值）	8.66	8.64	8.76	8.83
	自基线的变化	-2.11	-2.39	-2.37	-0.91
	与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-1.20** [-1.54, -0.85]	-1.48** [-1.82, -1.13]	-1.45** [-1.80, -1.11]	-
达到目标 HbA_{1c} 的患者（%）	<7%	75.0%**	79.4%**	79.0%**	15.9%
	≤6.5%	59.4%**	77.8%**	67.7%**	6.4%
	<5.7%	9.4%	20.6%*	24.2%*	0.0%
FSG（mmol/L）	基线（平均值）	8.7	8.8	8.5	8.2
	自基线的变化	-2.5	-2.9	-2.8	-1.3
	与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-1.2** [-1.8, -0.6]	-1.6** [-2.2, -1.0]	-1.5** [-2.1, -0.9]	-
体重（kg）	基线（平均值）	73.9	76.0	73.6	72.4
	自基线的变化	-2.7	-4.8	-4.3	1.7
	与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-4.4** [-5.8, -2.9]	-6.5** [-8.0, -5.0]	-6.0** [-7.5, -4.5]	-
达到目标体重降幅的患者（%）	≥5%	26.6%	52.4%	61.3%	1.6%
	≥10%	7.8%	20.6%	22.6%	0.0%
	≥15%	4.7%	6.4%	8.1%	0.0%

替尔泊肽*p < 0.05，**优效性 p < 0.001，经多重性校正。

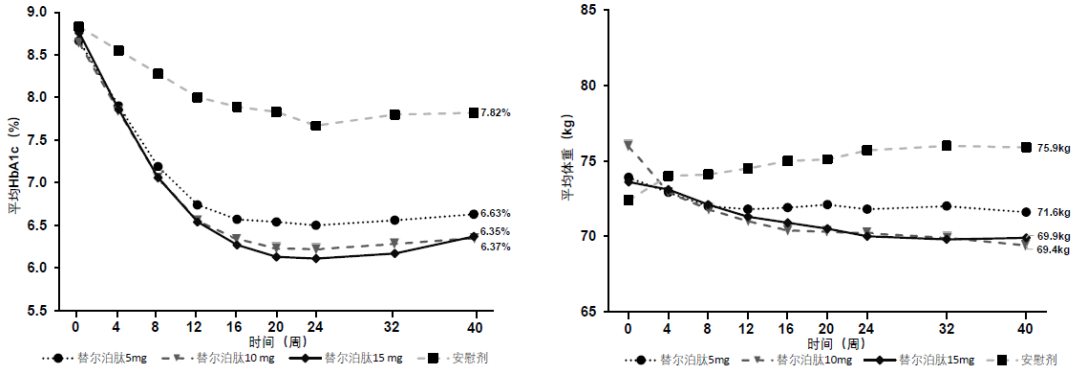


图8. 平均 HbA_{1c}（%）和平均体重（kg）自基线至第40周的变化

长期体重管理

SURMOUNT-1

在一项为期 72 周的双盲、安慰剂对照研究中，2539 名 BMI≥30 kg/m^2 或至少伴有一种体重相关合并症（如经治或未经治的血脂异常、高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病）且 BMI≥27 kg/m^2 至<30 kg/m^2 的成人非 2 型糖尿病患者被随机分配接受每周一次替尔泊肽 5 mg、10 mg 或 15 mg 或安慰剂治疗。接受替尔泊肽治疗的患者从 2.5 mg 剂量起始治疗 4 周。此后，以每 4 周 2.5 mg 的幅度增加剂量，直至达到分配剂量。基线时，患者的平均年龄为 45 岁，67.5%为女性，平均体重为 104.8 kg，平均 BMI 为 38.0 kg/m^2。

表12. SURMOUNT-1研究72周结果

	替尔泊肽 5 mg	**替尔泊肽 10 mg**	**替尔泊肽 15 mg**	**安慰剂**
mITT 人群（n）	630	636	630	643
体重				
基线（kg）	102.9	105.9	105.5	104.8
相对于基线的变化(%)	-16.0††	-21.4††	-22.5††	-2.4
与安慰剂相比的差异（%）[95% CI]	-13.5** [-14.6, -12.5]	-18.9** [-20.0, -17.8]	-20.1** [-21.2, -19.0]	-
相对于基线的变化（kg）	-16.1††	-22.2††	-23.6††	-2.4††
与安慰剂相比的差异（kg）[95% CI]	-13.8## [-15.0, -12.6]	-19.8## [-21.0, -18.6]	-21.2## [-22.4, -20.0]	-
达到体重降低的患者（%）				
≥5%	89.4**	96.2**	96.3**	27.9
≥10%	73.4##	85.9**	90.1**	13.5
≥15%	50.2##	73.6**	78.2**	6.0

≥20%	31.6[##]	55.5[**]	62.9[**]	1.3
腰围（cm）				
基线	113.2	114.9	114.4	114.0
相对于基线的变化	-14.6[††]	-19.4[††]	-19.9[††]	-3.4[††]
与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-11.2[##] [-12.3, -10.0]	-16.0[**] [-17.2, -14.9]	-16.5[**] [-17.7, -15.4]	-

[††]与基线相比，p< 0.001。

**与安慰剂相比，p< 0.001，经多重性校正。

[##]与安慰剂相比，p< 0.001，未经多重性校正。

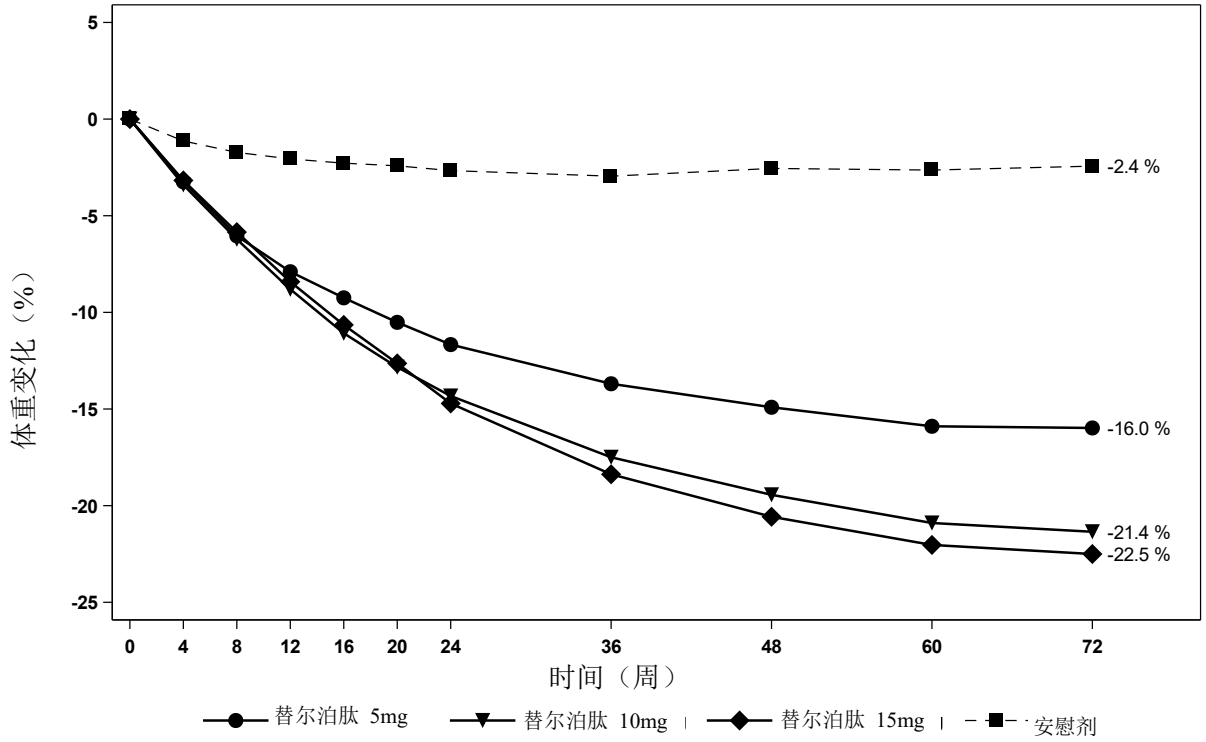


图9. 自基线至第72周的平均体重变化（%）

在 SURMOUNT-1 研究中，汇总的替尔泊肽 5 mg、10 mg 和 15 mg 组的收缩压（-8.1 mmHg vs. -1.3 mmHg）、甘油三酯（-27.6% vs. -6.3%）、非高密度脂蛋白胆固醇（-11.3% vs. -1.8%）、高密度脂蛋白胆固醇（7.9% vs. 0.3%）和空腹胰岛素（-46.9% vs. -9.7%）与安慰剂组相比均显著改善。

基线时处于糖尿病前期的患者继续接受长达 176 周的治疗，以评价治疗对体重和经裁定确认的 2 型糖尿病发生的长期影响。

表13. SURMOUNT-1研究176周结果（基线时处于糖尿病前期的患者）

	替尔泊肽 5 mg	替尔泊肽 10 mg	替尔泊肽 15 mg	安慰剂
mITT人群（n）	247	262	253	270
体重				
基线（kg）	104.6	108.9	108.5	107.4
相对于基线的变化（%）	-15.4††	-19.9††	-22.9††	-2.1†
与安慰剂相比的差异（%）[95% CI]	-13.2## [-15.3, -11.1]	-17.7** [-19.8, -15.7]	-20.7** [-22.8, -18.6]	-
相对于基线的变化（kg）	-15.7††	-21.4††	-24.6††	-2.3†
与安慰剂相比的差异（kg）[95% CI]	-13.4## [-15.9, -11.0]	-19.1## [-21.5, -16.7]	-22.3## [-24.7, -19.9]	-

†与基线相比，p<0.05，††p<0.001。

**与安慰剂相比，p<0.001，经多重性校正。

##与安慰剂相比，p<0.001，未校正多重性。

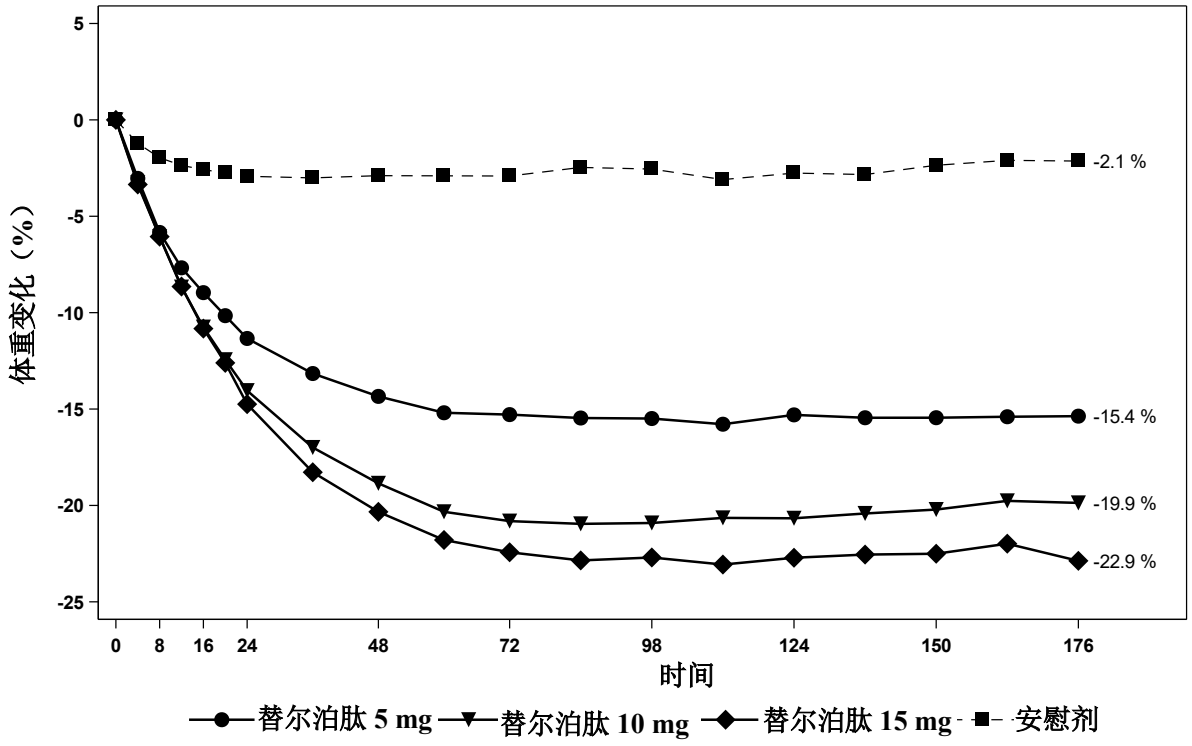


图10.自基线至第176周的平均体重变化（%）（基线时处于糖尿病前期的患者）

在 SURMOUNT-1 基线时处于糖尿病前期的患者（N=1032）中，替尔泊肽治疗组 95.3%的患者在第 72 周时血糖恢复正常，而安慰剂治疗组的相应数据为 61.9%。176 周结束时，替尔泊肽治疗组 94.5%的患者血糖恢复正常，而安慰剂治疗组的相应数据为 60.4%，替尔泊肽治疗组 1.2%的患者进展为 2 型糖尿病，而安慰剂治疗组的相应数据为 12.6%，替尔泊肽治疗组的患者进展为 2 型糖尿病的风险较安慰剂组降低了 94%。

SURMOUNT-2

在一项为期 72 周的双盲、安慰剂对照研究中，938 名 BMI≥27 kg/m^2 的成人 2 型糖尿病患者被随机分配接受每周一次替尔泊肽 10 mg、替尔泊肽 15 mg 或安慰剂治疗。接受替尔泊肽治疗的患者从 2.5 mg 剂量起始治疗 4 周。此后，以每 4 周 2.5 mg 的幅度增加剂量，直至达到分配剂量。基线时，患者的平均年龄为 54 岁，50.7%为女性，平均体重为 100.7 kg，平均 BMI 为 36.1 kg/m^2。

表14. SURMOUNT-2研究72周结果

	替尔泊肽 10 mg	**替尔泊肽 15 mg**	**安慰剂**
mITT 人群（n）	312	311	315
体重			
基线（kg）	101.1	99.5	101.7
相对于基线的变化（%）	-13.4††	-15.7††	-3.3††
与安慰剂相比的差异（%）[95% CI]	-10.1** [-11.5, -8.8]	-12.4** [-13.7, -11.0]	-
相对于基线的变化（kg）	-13.5††	-15.6††	-3.2††
与安慰剂相比的差异（kg）[95% CI]	-10.3## [-11.7, -8.8]	-12.4## [-13.8, -11.0]	-
达到体重降低的患者（%）			
≥5%	81.6**	86.4**	30.6
≥10%	63.4**	69.6**	8.7
≥15%	41.4**	51.8**	2.6
≥20%	23.0**	34.0**	1.0
腰围（cm）			
基线	114.3	114.6	116.1
相对于基线的变化	-11.2††	-13.8††	-3.4††
与安慰剂相比的差异[95% CI]	-7.8** [-9.2, -6.4]	-10.4** [-11.8, -8.9]	-

††与基线相比，p< 0.001。

**与安慰剂相比，p< 0.001，经多重性校正。

##与安慰剂相比，p< 0.001，未经多重性校正。

在 SURMOUNT-2 研究中，汇总的替尔泊肽 10 mg 和 15 mg 组的收缩压（-7.2 mmHg vs. -1.0 mmHg）、甘油三酯（-28.6% vs. -5.8%）、非高密度脂蛋白胆

固醇（-6.6% vs. 2.3%）、高密度脂蛋白胆固醇（8.2% vs. 1.1%）与安慰剂组相比均显著改善。

SURMOUNT-3

在一项为期 84 周的研究中，806 名肥胖（BMI≥30 kg/m^2）或至少伴有一种体重相关合并症且超重（BMI≥27 kg/m^2 且<30 kg/m^2）的成人患者进入为期 12 周的强化生活方式干预导入期，包括低热量饮食（1200-1500 kcal/天）、增加运动和高频行为咨询。在 12 周导入期结束时，体重下降≥5.0%的 579 名患者随机分配接受替尔泊肽最大耐受剂量（MTD）10 mg 或 15 mg 每周一次或安慰剂治疗，持续 72 周（双盲期）。患者在本研究的整个双盲期接受低热量饮食并增加运动。随机分组时，患者的平均年龄为 46 岁，63%为女性。随机分组时的平均 BMI 为 35.9 kg/m^2。

表15. SURMOUNT-3研究72周结果

	替尔泊肽 MTD	**安慰剂**
mITT人群（n）	287	292
体重		
基线[1]（kg）	102.3	101.3
相对于基线的变化（%）[1]	-21.1††	3.3††
与安慰剂相比的差异（%）[95% CI]	-24.5** [-26.1, -22.8]	-
相对于基线的变化（kg）[1]	-21.5††	3.5††
与安慰剂相比的差异（kg）[95% CI]	-25.0## [-26.9, -23.2]	-
达到体重降低的患者（%）		
≥5%	94.4**	10.7
≥10%	88.0**	4.8
≥15%	73.9**	2.1
≥20%	54.9**	1.0
仍维持12周导入期体重降幅≥80%的患者（%）	98.6**	37.8
腰围（cm）		
基线[1]	109.2	109.6
相对于基线的变化[1]	-16.8††	1.1
与安慰剂相比的差异[95% CI]	-17.9** [-19.5, -16.3]	-

[1] 随机分组（第 0 周）

†† 与基线相比 [1]，p<0.001。

** 与安慰剂相比，p<0.001，经多重性校正。

与安慰剂相比，p<0.001，未校正多重性。

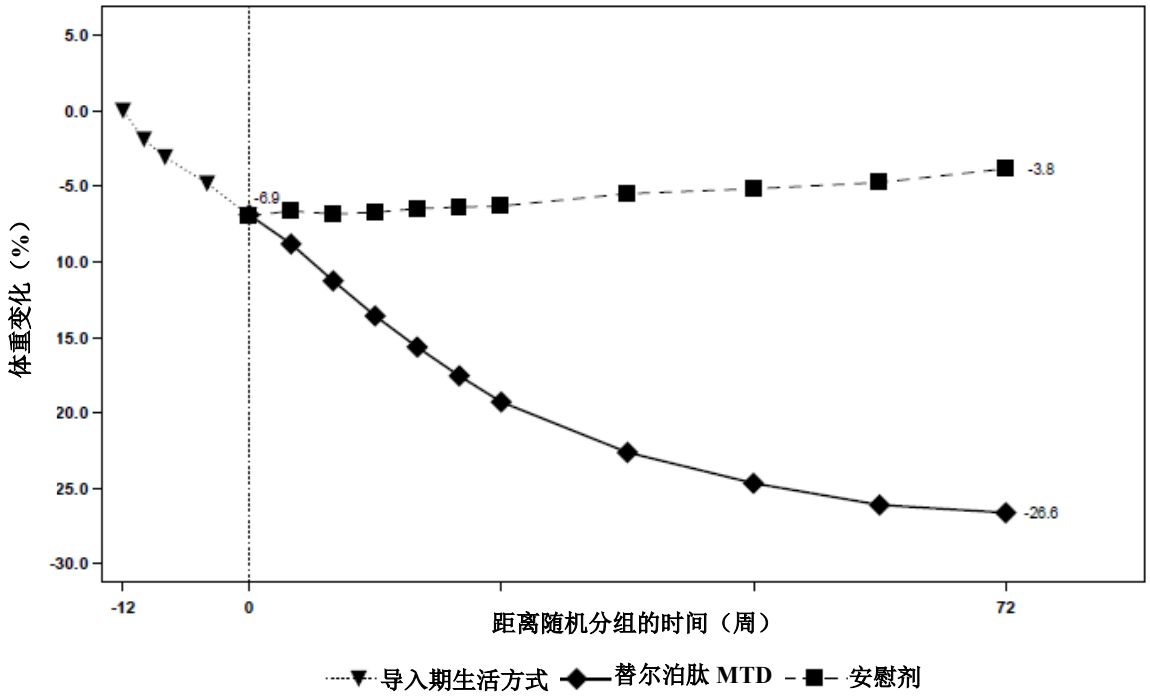


图11.自第12周至第72周的平均体重变化（%）

SURMOUNT-4

在一项为期 88 周的研究中，783 名肥胖（BMI≥30 kg/m^2）或至少伴有一种体重相关合并症且超重（BMI≥27 kg/m^2 且<30 kg/m^2）的成人患者进入 36 周开放标签的替尔泊肽导入期。导入期开始时，入组患者的平均体重为 107.0 kg，平均 BMI 为 38.3 kg/m^2。导入期结束时，670 名达到替尔泊肽 MTD 10 mg 或 15 mg 剂量的患者被随机分配继续接受替尔泊肽每周一次治疗，或改为安慰剂治疗，持续 52 周（双盲期）。嘱咐患者在整个试验过程中接受低热量饮食并增加运动。随机分组时（第 36 周），患者的平均年龄为 49 岁，71%为女性。随机分组时的平均体重为 85.2 kg，平均 BMI 为 30.5 kg/m^2。

继续接受替尔泊肽治疗 52 周（总计最长至 88 周）的患者不仅维持了在 36 周导入期达到的初始体重下降，还经历了进一步的体重下降。与安慰剂组相比，体重下降效果更优且具有临床意义，其中观察到安慰剂组患者在导入期减少的体重出现显著反弹。然而，第 88 周时安慰剂治疗组患者的平均体重低于导入期开始时的平均体重。

表16. SURMOUNT-4研究88周结果

	替尔泊肽 MTD	安慰剂
第36周时仅mITT人群（n）	335	335
体重		

	替尔泊肽 MTD	安慰剂
第0周（基线）时的体重（kg）	106.7	107.8
第36周（随机分组）时的体重（kg）	84.5	85.9
第88周时相对于第36周的变化（%）	-6.7††	14.8††
第88周时与安慰剂相比的差异（%）[95% CI]	-21.4** [-22.9, -20.0]	-
第88周时相对于第36周的变化（kg）	-5.7††	11.9††
第88周时与安慰剂相比的差异（kg）[95% CI]	-17.6## [-18.8, -16.4]	-
从第0周至第88周达到体重降低的患者（%）		
≥5%	98.5**	69.0
≥10%	94.0**	44.4
≥15%	87.1**	24.0
≥20%	72.6**	11.6
第88周时仍维持36周导入期体重降幅≥80%的患者（%）	93.4**	13.5
腰围（cm）		
基线（第0周）	114.9	115.6
随机分组（第36周）	96.7	98.2
相对于随机分组时（第36周）的变化	-4.6††	8.3††
与安慰剂相比的差异[95% CI]	-12.9** [-14.1, -11.7]	-

††与基线相比，p<0.001。

**与安慰剂相比，p<0.001，经多重性校正。

##与安慰剂相比，p<0.001，未校正多重性。

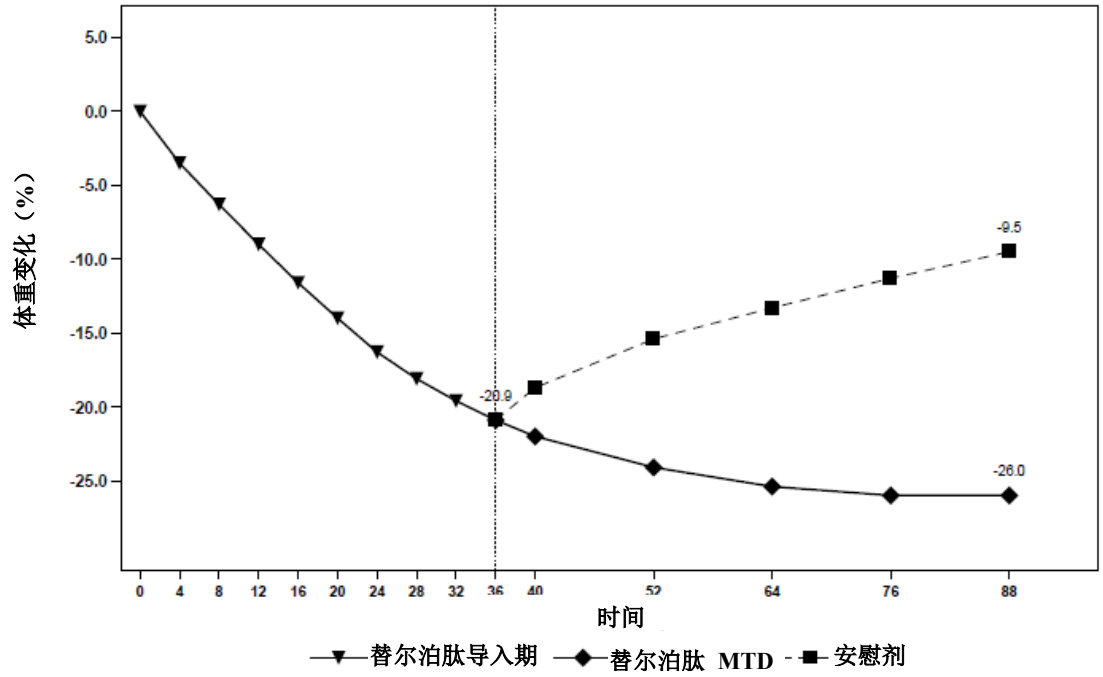


图12.自基线（第0周）至第88周的平均体重变化（%）

第 88 周时体重回升至研究基线（第 0 周）体重的 95%以上的风险

事件时间分析显示，对于自第 0 周起体重已减轻至少 5%的患者，双盲期持续使用替尔泊肽治疗，相较于安慰剂，可使体重反弹至第 0 周体重的 95%以上的风险降低约 99%（风险比，0.013 [95% CI：0.004，0.046]；p<0.001）。

SURMOUNT-5

在一项为期 72 周的研究中，751 名肥胖（BMI≥30 kg/m^2）或至少伴有 1 种体重相关合并症且超重（BMI≥27 kg/m^2 至<30 kg/m^2）的成人患者随机接受替尔泊肽 15 mg 或司美格鲁肽 2.4 mg 每周一次治疗。如果患者不能耐受该剂量，则将剂量降至替尔泊肽 10 mg 或司美格鲁肽 1.7 mg 每周一次。嘱咐患者在整个试验过程中接受低热量饮食并增加体力活动。受试者的平均年龄为 44.7 岁，平均 BMI 为 39.4 kg/m^2。总体而言，64.7%为女性。与司美格鲁肽相比，替尔泊肽治疗 72 周导致体重出现更优效且具有临床意义的减轻。替尔泊肽治疗组第 72 周时相对于基线的变化百分比（主要终点）为-21.6%，司美格鲁肽治疗组的相应数据为-15.4%（与司美格鲁肽相比的差异：-6.2%；95% CI [-7.8，-4.6]；p<0.001）。替尔泊肽在关键次要终点亦优效于司美格鲁肽，即第 72 周时体重减轻≥10%、≥15%、≥20%和≥25%的患者比例，以及第 72 周时腰围的减少。

SURMOUNT-CN

在一项为期 52 周的双盲、安慰剂对照研究中，210 名肥胖（BMI≥28 kg/m^2）或合并至少一种体重相关合并症（如经治或未经治的血脂异常、高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停或心血管疾病）的超重（BMI≥24 kg/m^2）的非 2 型糖尿病中国患者被随机分配接受每周一次替尔泊肽 10mg、替尔泊肽 15mg 或安慰剂治疗。接受

替尔泊肽治疗的患者从 2.5 mg 剂量起始治疗 4 周。此后，以每 4 周 2.5 mg 的幅度增加剂量，直至达到分配剂量。基线时，患者的平均年龄为 36 岁，49.0%为女性，平均体重为 91.8 kg，平均 BMI 为 32.3 kg/m^2。

表17. SURMOUNT-CN 研究52周结果

	替尔泊肽 10 mg	**替尔泊肽 15 mg**	**安慰剂**
mITT 人群（n）	70	71	69
体重			
基线（kg）	92.2	91.3	91.9
相对于基线的变化（%）	-14.4††	-19.9††	-2.4†
与安慰剂相比的差异（%）[95% CI]	-12.0** [-14.8, -9.3]	-17.5** [-20.3, -14.8]	-
相对于基线的变化（kg）	-13.1††	-18.1††	-2.1†
与安慰剂相比的差异（kg）[95% CI]	-10.9## [-13.5, -8.3]	-16.0## [-18.6, -13.4]	-
达到体重降低的患者（%）			
≥5%	91.4††	92.7††	29.4
≥10%	70.0††	83.8††	14.7
≥15%	48.6††	72.1††	2.9
腰围（cm）			
基线	105.0	104.3	105.2
相对于基线的变化	-11.9††	-16.4††	-2.7†
与安慰剂相比的差异 [95% CI]	-9.2** [-11.5, -6.9]	-13.7** [-16.0, -11.3]	-

†与基线相比，$p< 0.05$；††与基线相比，$p< 0.001$。

**与安慰剂相比，$p< 0.001$，经多重性校正。

##与安慰剂相比，$p< 0.001$，未经多重性校正。

在 SURMOUNT-CN 研究中，汇总的替尔泊肽 10 mg 和 15 mg 组的收缩压（-9.6 mmHg vs. -3.5 mmHg）、甘油三酯（-36.8% vs.-3.1%）、非高密度脂蛋白胆固醇（-13.4% vs. -1.7%）、高密度脂蛋白胆固醇（10.6% vs. 2.5%）和空腹胰岛素（-45.0% vs. -1.5%）与安慰剂组相比均显著改善。

对身体成分的影响

使用双能 X 射线吸收测定法（DEXA）在一项 SURMOUNT-1 子研究中评估了身体成分的变化。DEXA 评估结果显示，与安慰剂相比，替尔泊肽治疗 72 周后，脂肪量的降幅比瘦体重的降幅更大，从而使身体成分有所改善。此外，总脂肪量的减少与内脏脂肪的减少有关。这些结果表明，体重减轻主要归因于脂肪组织（包括内脏脂肪）的减少。

心血管评价

通过对发生至少 1 例裁定证实的主要心血管不良事件（MACE）的患者进行荟萃分析，评估心血管（CV）风险。MACE-4 的复合终点包括 CV 死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中或因不稳定型心绞痛住院治疗。

在一项 2 期和 3 期研究的主要荟萃分析中，共 116 名患者（替尔泊肽：60[n=4410]；所有对照药物：56[n=2169]）发生了至少 1 例裁定证实的 MACE-4：结果显示，与汇总的对照药物相比，替尔泊肽与 CV 事件风险增加无关（HR：0.81；CI：0.52 至 1.26）。

专门针对入组确诊 CV 疾病患者的 SURPASS-4 研究进行了一项额外分析。共 109 名患者（替尔泊肽治疗组：47 名[n=995]；甘精胰岛素治疗组：62 名[n=1000]）发生了至少 1 例经裁定确认的 MACE-4：结果显示，与甘精胰岛素治疗组相比，替尔泊肽治疗组的 CV 事件风险未见升高（HR：0.74；CI：0.51-1.08）。

在 3 项安慰剂对照体重管理 3 期研究（SURMOUNT 1-3）中，共 27 名受试者发生了至少 1 例经裁定确认的 MACE（替尔泊肽治疗组：17 名（n=2806）；安慰剂治疗组：10 名（n=1250））；安慰剂治疗组和替尔泊肽治疗组的事件发生率相似。

血压

在 SURPASS-AP-Combo 研究中，替尔泊肽治疗使 2 型糖尿病患者的收缩压和舒张压分别平均降低 6.7-7.3mmHg 和 3.4-4.0mmHg。甘精胰岛素治疗使 2 型糖尿病患者的收缩压平均降低 1.1mmHg，舒张压平均降低 0.9mmHg。

在 SURMOUNT-CN 研究中，替尔泊肽治疗使肥胖或超重患者收缩压和舒张压分别平均降低 7.4-10.3mmHg 和 4.7-6.6mmHg。安慰剂治疗使肥胖或超重患者的收缩压平均降低 3.2mmHg，舒张压平均降低 1.4mmHg。

心率

在 SURPASS-AP-Combo 研究中，替尔泊肽治疗使 2 型糖尿病患者心率平均增加 2.2-4.8 次/分钟。甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病患者的心率平均增加 0.7 次/分钟。

在 SURMOUNT-CN 研究中，替尔泊肽治疗使肥胖或超重患者心率平均增加 2.9-4.1 次/分钟。安慰剂治疗肥胖或超重患者的心率下降 0.6 次/分钟。

QTc 间期

在高达 15mg 的剂量下，替尔泊肽不会延长 QTc 间期。

其他信息

空腹血清葡萄糖

在 SURPASS-AP-Combo 研究中，替尔泊肽治疗使空腹血清葡萄糖相对于基线显著降低（自基线至主要终点的变化为-3.25mmol/L 至-3.68mmol/L），且优于

甘精胰岛素治疗（自基线降低 2.57mmol/L）。替尔泊肽治疗 4 周即可观察到空腹血清葡萄糖显著降低。

餐后血糖

在 SURPASS-AP-Combo 研究中，替尔泊肽治疗使平均餐后 2 小时血糖（一天中 3 次主餐的平均值）相对于基线显著降低（自基线至主要终点的变化为-4.99mmol/L 至-5.54mmol/L），且优于甘精胰岛素治疗（自基线降低 2.58mmol/L）。

患者体验

在 SURPASS-AP-Combo 和 SURPASS-2 研究中评估了患者报告结局（PRO）。结果显示，替尔泊肽在绝大多数生活质量评估量表中的测量评分相对于基线都有改善。与注射用司美格鲁肽 1.0mg 相比，替尔泊肽 5mg、10mg 和 15mg 显著改善了身体功能。与甘精胰岛素相比，替尔泊肽 5mg、10mg、15mg 显著改善了总体治疗满意度。

在 SURMOUNT-1 和 SURMOUNT-CN 研究中，使用 36 条目健康调查简表（1 周回忆版本）评估了患者报告的健康相关生活质量。接受替尔泊肽治疗的肥胖或超重的非 2 型糖尿病患者的健康相关生活质量（包括身体功能）有所改善，且改善程度大于接受安慰剂治疗的患者。

胰酶

在 SURPASS-AP-Combo 研究中，替尔泊肽治疗导致 2 型糖尿病患者胰淀粉酶相对于基线平均升高 31.4%-39.4%，脂肪酶相对于基线平均升高 24.7%-38.5%。甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病患者的淀粉酶相对于基线升高 1.1%，脂肪酶相对基线降低 11.1%。替尔泊肽治疗 2 型糖尿病患者未报告急性胰腺炎。

在 SURMOUNT-CN 研究中，替尔泊肽治疗导致肥胖或超重患者胰淀粉酶相对于基线平均升高 18.2%-26.5%，脂肪酶相对于基线平均升高 23.8%-33.1%。安慰剂治疗肥胖或超重患者的胰淀粉酶相对于基线平均升高 5.6%，脂肪酶相对于基线平均升高 3.3%。替尔泊肽治疗肥胖或超重患者未报告急性胰腺炎。

未见其他急性胰腺炎症状和体征时，单纯的胰酶升高不能预测急性胰腺炎。

甘油三酯

在 SURPASS-AP-Combo 研究中，替尔泊肽 5mg、10mg 和 15mg 分别使 2 型糖尿病患者血清甘油三酯降低了 25.8%、28.1%和 29.8%，而甘精胰岛素降低 6.8%。

在 SURPASS-2 研究中，替尔泊肽 5mg、10mg 和 15mg 使 2 型糖尿病患者血清甘油三酯水平分别降低 19.0%、24.1%和 24.8%，而司美格鲁肽 1mg 降低了 11.5%。

在肥胖或超重不合并 T2DM 患者中开展的 72 周安慰剂对照 3 期研究（SURMOUNT-1）中，替尔泊肽 5 mg、10 mg 和 15 mg 治疗分别导致血清甘油三酯水平降低 24%、27%和 31%，而安慰剂组降低 6%。在肥胖或超重合并 T2DM

患者中开展的 72 周安慰剂对照 3 期研究（SURMOUNT-2）中，替尔泊肽 10 mg 和 15 mg 治疗分别导致血清甘油三酯水平降低 27%和 31%，而安慰剂组降低 6%。

达到 HbA1c<5.7%且不存在具有临床意义低血糖的患者比例

在 SURPASS-AP-Combo 和 SURPASS-2 研究中，在替尔泊肽治疗的主要终点访视时达到了正常血糖 HbA1c<5.7%的患者中，有 96.1%和 99.4%未发生具有临床意义的低血糖。

成人肥胖患者的阻塞性睡眠呼吸暂停研究

临床研究概述

在一项主方案临床试验（NCT05412004）中，在肥胖（BMI≥30 kg/m^2）患者中评价了替尔泊肽对中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）（呼吸暂停-低通气指数[AHI]≥15）的有效性，该主方案临床试验包括 2 项持续 52 周的随机、双盲、安慰剂对照试验（研究 1 和研究 2）。两项试验共入组了 469 名成人患者。

在研究 1 和研究 2 中，患者以 1:1 的比例接受随机分组并接受替尔泊肽或安慰剂治疗，持续 52 周。替尔泊肽剂量在长达 20 周的时间内递增至 10 mg 或 15 mg，皮下给药，每周一次的最大耐受剂量（MTD）（见【用法用量】）。2 型糖尿病患者从研究中排除，在整个研究期间，所有患者均接受低热量饮食指导并进行了增加体力活动的咨询。

OSA 研究 1 入组 234 例患有中至重度阻塞性睡眠呼吸暂停和肥胖且不能或不愿使用气道正压通气（PAP）疗法的成人患者。患者平均年龄为 48 岁（范围在 20-76 岁），67%为男性，66%为白种人，20%为亚洲人（其中中国人 15.8%），8%为美洲印第安人/阿拉斯加土著人，6%为黑种人或非裔美国人。

OSA 研究 2 入组 235 例接受 PAP 疗法的患有中至重度阻塞性睡眠呼吸暂停且肥胖的成人患者。患者平均年龄为 52 岁（范围在 26-79 岁），72%为男性，73%为白种人，14%为亚洲人（其中中国人 6.8%），8%为美洲印第安人/阿拉斯加土著人，5%为黑种人或非裔美国人。

表 18 描述了 OSA 研究 1 和 OSA 研究 2 中患者的基线疾病特征。

表 18. OSA 研究 1 和 OSA 研究 2 中患者的基线疾病特征

	OSA 研究 1（N=234）	**OSA 研究 2（N=235）**
基线 AHI（事件/小时），均值（SD）	51.5 (31)	49.5 (26.7)
中度 OSA，%[a]	35.2	30.9
重度 OSA，%[b]	63.1	68.2
ESS 合计，均值（SD）	10.5 (5.2)	10 (4.6)
总缺氧负荷（%分钟/小时），均值（SD）	208.4 (189.1)	193 (174.6)

BMI（kg/m^2），平均值（SD）	39.1 (7)	38.7 (6)
糖尿病前期，%	65	56.6
高血压，%	75.6	77.4
心脏器官疾病，%	10.3	11.1
高脂血症，%	80.8	83.8

缩略语：AHI =呼吸暂停-低通气指数；BMI =体质指数；ESS = Epworth 嗜睡量表评分；OSA =阻塞性睡眠呼吸暂停；SD =标准差。

[a] 中度 OSA 定义为基线时多导睡眠监测中的 AHI ≥15 起事件/小时至<30 起事件/小时。

[b] 重度 OSA 定义为基线时多导睡眠监测中的 AHI ≥30 起事件/小时。

结果

OSA 研究 1 和 OSA 研究 2 的主要终点是第 52 周时呼吸暂停-低通气指数（AHI）较基线的变化。OSA 研究 1 中为不能或不愿使用 PAP 疗法的患者，OSA 研究 2 中为接受 PAP 疗法的患者，指导这些患者在评估主要终点前暂停 PAP 疗法 7 天。替尔泊肽治疗 OSA 的临床研究未评价既往依从 PAP 治疗的患者停用 PAP 的时机或适当性。

在 OSA 研究 1 和 OSA 研究 2 中，与安慰剂相比，52 周替尔泊肽治疗导致 AHI 降低，具有统计学显著性，与安慰剂相比，接受替尔泊肽治疗的患者达到缓解或轻度无症状性 OSA 的比例更高。表 19 列出了 OSA 研究 1 和 OSA 研究 2 的有效性结果。无论年龄、性别、种族、基线 BMI 或基线 OSA 严重程度如何，替尔泊肽给药后均观察到 AHI 降低。在 OSA 研究 1 和 OSA 研究 2 中，与安慰剂相比，接受替尔泊肽治疗的患者达到的收缩压和高敏 C 反应蛋白水平的降低幅度更大。

表 19. OSA 研究 1 和 OSA 研究 2 中，第 52 周时呼吸暂停-低通气指数 (AHI)、缺氧负荷、体重的变化

改良意向治疗(mITT)人群 [a]	**OSA 研究 1**		**OSA 研究 2**	
	安慰剂 N = 120	替尔泊肽 MTD **（10 mg 或 15 mg）** N = 114	安慰剂 N = 114	替尔泊肽 MTD **（10 mg 或 15 mg）** N = 119
AHI（次/时）				
基线平均值	50.1	52.9	53.1	46.1
相对于基线的变化 [b]	-5.3	-25.3	-5.5	-29.3
与安慰剂相比的差异 [b] (95% CI)	-20.0 (-25.8, -14.2)[e]		-23.8 (-29.6, -17.9)[e]	
AHI 的变化百分比				
相对于基线的变化百分比 [b]	-3.0	-50.7	-2.5	-58.7
与安慰剂相比的百分比差异 [b] (95% CI)	-47.7 (-65.8, -29.6)[e]		-56.2 (-73.7, -38.7)[e]	
AHI 下降>50%的患者百分比 [d]	19.0	61.2	23.3	72.4

与安慰剂相比的%差异[b] (95% CI)	42.8 (30.8, 54.8)[e]		48.6 (36.6, 60.7)[e]	
缓解或轻度无症状性 OSA				
AHI<5 或 AHI 5-14 且 ESS ≤ 10 的患者百分比（%）[d]	15.9	42.2	14.3	50.2
与安慰剂相比的百分比差异 (95% CI)	28.7 (18.3, 39.2)[e]		33.2 (22.1, 44.3)[e]	
睡眠呼吸暂停特异性缺氧负荷(% min/h)				
基线平均值[f]	137.8	153.6	142.1	132.2
相对于基线的变化百分比[b]	-25.1	-95.2	-41.7	-103
与安慰剂相比的相对差异[b] (95% CI)	-70.1 (-90.9, -49.3)[c, e]		-61.3 (-84.7,-37.9)[c, e]	
体重(kg)				
基线平均值	112.8	116.7	115.1	115.8
相对于基线的变化百分比[b]	-1.6	-17.7	-2.3	-19.6
与安慰剂相比的%差异[b]（95% CI）	-16.1 (-18.0, -14.2)[e]		-17.3 (-19.3, -15.3)[e]	

缩略语：AHI = 呼吸暂停-低通气指数；ANCOVA = 协方差分析；CI = 置信区间；ESS = Epworth 嗜睡量表；h = 小时；MTD = 最大耐受剂量；N = 随机分配并接受至少 1 剂研究药物的参与者人数。

a 分析基于改良意向治疗人群，该人群定义为接受随机分组并接受至少 1 次研究治疗给药的受试者；研究 2 中有 2 名受试者接受随机分组但未接受研究药物给药。

b 最小二乘均值来自经基线值和分层因素调整的 ANCOVA，第 52 周的缺失数据采用多重插补。

c 使用对数转换数据进行分析

d 通过合并的插补数据集中达到目标的受试者比例进行计算。

e 多重性控制的优效性 p 值<0.001（未调整，双侧）。

f 基线值为几何均值。

射血分数保留的心力衰竭

一项随机、双盲、安慰剂对照的 3 期研究（SUMMIT）评估了替尔泊肽治疗左心室射血分数≥50%的慢性心力衰竭（纽约心脏协会[NYHA] II-IV 级）的有效性和安全性，该研究共纳入 731 名成人肥胖患者（其中 364 名随机接受替尔泊肽治疗）。双主要终点包括：经裁定确认的心血管死亡或心力衰竭事件的复合终点（按至首次事件发生时间分析），以及 KCCQ-CSS 从基线至第 52 周的变化。患者每周一次接受最大耐受剂量（MTD）最高达 15 mg 的替尔泊肽或安慰剂治疗，中位随访时间为 104 周。

患者的平均年龄为 65.2 岁，21.0%的患者年龄≥75 岁，53.8%为女性。随机分组时，72.5%的患者为 NYHA II 级，27.5%的患者为 NYHA III/IV 级，48.2%的患者合并 T2DM。基线平均 BMI 为 38.2 kg/m²，中位 eGFR 为 62.0 mL/min/1.73 m²。基线心力衰竭治疗包括肾素-血管紧张素系统抑制剂（80.4%）、利尿剂（73.6%）、

β 受体阻滞剂（69.5%）、盐皮质激素受体拮抗剂（35.0%），另有 17.2%的患者使用 SGLT2i。

与安慰剂相比，替尔泊肽在降低心力衰竭恶化风险方面显示出优效性，该结局通过心血管死亡或心力衰竭事件的复合终点评估，心力衰竭事件定义为因心力衰竭住院、因心力衰竭紧急就诊，或因心力衰竭恶化进行口服利尿剂强化治疗（详见图 13 及表 20）。

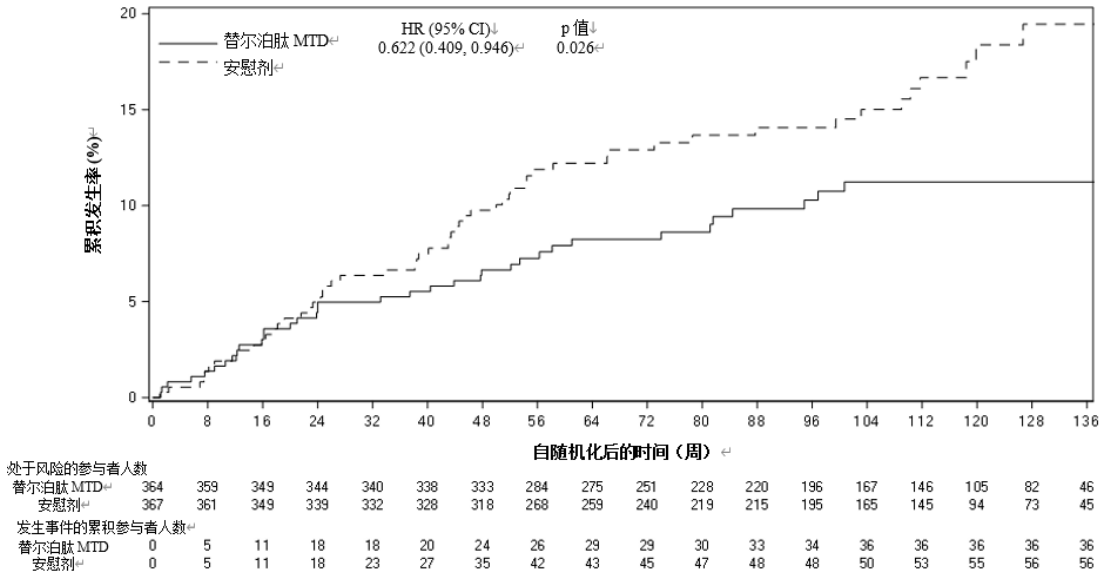


图13. 中位随访104周期间，经裁定确认的心血管死亡或心力衰竭事件的复合终点的至首次事件发生时间分析

表20. SUMMIT研究中位随访104周期间的复合终点及其组成部分

	替尔泊肽 MTD	安慰剂
ITT 人群（n）	364	367
经裁定确认的心血管死亡或心力衰竭事件的复合终点 [a]，n（%）	36 (9.9)	56 (15.3)
与安慰剂相比的风险比（95% CI）	0.62 (0.41, 0.95)	-
优效性评估的 p 值	0.026	-
心血管死亡，n（%）	10 (2.7)	5 (1.4)
与安慰剂相比的风险比（95% CI）	1.99 (0.68, 5.81)	-
心力衰竭事件 [a]，n（%）	29 (8.0)	52 (14.2)
与安慰剂相比的风险比（95% CI）	0.54 (0.34, 0.85)	-
因心力衰竭住院，n（%）	12 (3.3)	26 (7.1)
与安慰剂相比的风险比（95% CI）	0.44 (0.22, 0.87)	-
因心力衰竭紧急就诊，n（%）	5 (1.4)	12 (3.3)
与安慰剂相比的风险比（95% CI）	0.41 (0.14, 1.16)	-
因心力衰竭恶化进行 ODI，n（%）	17 (4.7)	21 (5.7)

	替尔泊肽 MTD	安慰剂
与安慰剂相比的风险比（95% CI）	0.80 (0.42, 1.52)	-

[a] 心力衰竭事件定义为因心力衰竭住院、因心力衰竭紧急就诊，或因心力衰竭恶化进行口服利尿剂强化治疗（ODI）。该分析基于所有随机分组患者的至首次事件发生时间，无论其是否持续使用研究药物；同一患者可能被计入多个事件类别。

通过 KCCQ-CSS 评估，与安慰剂相比，替尔泊肽治疗在改善心力衰竭症状和身体活动限制方面显示出具有统计学意义的显著改善。通过 6 分钟步行距离（6MWD）评估，替尔泊肽治疗在改善运动能力方面显著优于安慰剂（见表 21）。

表21. SUMMIT研究52周时的结果

	替尔泊肽 MTD	安慰剂
ITT 人群（n）	364	367
KCCQ-CSS（分）		
基线平均值	54.2	53.0
相对于基线变化的 LS 均值	24.8	15.0
与安慰剂相比的差异[95% CI]	9.8** [7.1, 12.5]	-
发生有意义的变化的患者（%）[1]	56.6##	38.7
6MWD（米）		
基线平均值	309.4	303.9
相对于基线变化的 LS 均值	38.2	7.9
与安慰剂相比的差异[95% CI]	30.3** [20.3, 40.3]	-
发生有意义的变化的患者（%）[2]	59.9##	30.4
体重（kg）		
基线平均值	103.1	103.3
相对于基线变化的 LS 均值%	-15.7	-2.2
与安慰剂相比的%差异[95% CI]	-13.5** [-14.6, -12.4]	-
hsCRP（mg/L）		
基线平均值	5.5	5.6
相对于基线的%变化	-43.4	-3.5
与安慰剂相比的%差异[95% CI]	-41.4** [-49.5, -31.9]	-

** 与安慰剂相比，$p < 0.001$，经多重性校正。

与安慰剂相比，$p < 0.001$，未经多重性校正。

[1] 患者有临床意义的改善阈值为改善≥20 分。

[2] 患者有临床意义的改善阈值为改善≥25 米。

【药理毒理】

药理作用

替尔泊肽是 GIP 受体和 GLP-1 受体激动剂，为经修饰的含 39 个氨基酸的多肽，其 C20 脂肪二酸基团修饰可结合白蛋白并延长半衰期。替尔泊肽可选择性结合并激活 GIP 受体和 GLP-1 受体，该受体为天然 GIP 和 GLP-1 的靶点。

替尔泊肽以葡萄糖依赖性方式增强第一时相和第二时相的胰岛素分泌，并降低胰高血糖素水平。

GLP-1 是食欲和热量摄入的一种生理调节因子。非临床研究提示，增加 GIP 可能进一步有助于调节食物摄入。

GIP 受体和 GLP-1 受体均表达于大脑中与食欲调节有关的区域。动物研究表明，替尔泊肽可分布至这些大脑区域并激活调控食欲和食物摄入的神经元。

毒理研究

遗传毒性

替尔泊肽大鼠骨髓微核试验结果为阴性。

生殖毒性

在生育力和早期胚胎发育研究中，雄性和雌性大鼠每周两次皮下给药 0.5mg/kg、1.5mg/kg 或 3mg/kg（以 AUC 计，分别为 MRHD 15mg 每周一次的 0.3 倍、1 倍、2 倍和 0.3 倍、0.9 倍、2 倍）。未见替尔泊肽对精子形态、交配情况、生育力和受孕的影响。在雌性大鼠中，所有剂量组均观察到发情间期延长和黄体平均数减少的雌性数量增加，导致着床部位和活胎的平均数量减少。这些作用被认为继发于替尔泊肽对摄食量和体重的药理学作用。

妊娠大鼠于器官发生期每周两次皮下给予替尔泊肽 0.02 mg/kg、0.1 mg/kg 和 0.5 mg/kg（以 AUC 计，分别为 MRHD 15 mg 每周一次的 0.03 倍、0.07 倍和 0.5 倍），在 0.5 mg/kg 剂量水平下，胎仔外观、内脏和骨骼畸形的发生率增加，内脏和骨骼发育异常的发生率增加，体重下降，同时可见药理作用导致的母体体重和摄食量下降。妊娠兔于器官发生期每周一次皮下给予替尔泊肽 0.01 mg/kg、0.03 mg/kg 或 0.1 mg/kg 剂量（分别为 MRHD 的 0.01 倍、0.06 倍和 0.2 倍），所有剂量组均可见药理作用介导的胃肠道反应，导致部分母体死亡或流产。0.1 mg/kg 剂量可见胎仔体重下降与母体摄食量和体重下降相关。

在一项大鼠围产期研究中，从着床至哺乳每周两次皮下注射替尔泊肽 0.02 mg/kg、0.10 mg/kg 或 0.25 mg/kg，0.25 mg/kg 给药组 F0 代母鼠的 F1 代幼仔，从出生后 7 天至出生后第 126 天（雄性）和从出生后 7 天至出生后第 56 天（雌性）的平均体重较对照组显著降低。

致癌性

在为期 2 年的致癌性试验中，雄性和雌性大鼠每周两次皮下注射替尔泊肽 0.15mg/kg、0.50mg/kg 和 1.5mg/kg（以 AUC 计，分别为 MRHD 的 0.1 倍、0.4 倍和 1 倍）。雄性≥0.5mg/kg 剂量组和雌性≥0.15mg/kg 剂量组均可见甲状腺 C 细胞腺瘤显著升高；各给药组的雄性和雌性大鼠均可见甲状腺 C 细胞腺瘤和合并的肿瘤显著升高。在一项为期 6 个月的 rasH2 转基因小鼠致癌性试验中，每周两次皮下注射替尔泊肽 1mg/kg、3mg/kg 和 10mg/kg，未观察到致癌性。

【贮藏】

避光，密闭，2~8℃保存。不得冷冻。

必要时，在不超过 30℃的条件下，将本品存放于原包装内，避光保存，最多可保存 30 天。本品在首次使用后 30 天必须弃用。

【包装】

本品装于 I 型玻璃笔芯中，笔芯两端分别为笔式注射器用氯化丁基橡胶活塞及笔式注射器用含垫片铝盖。笔芯装入多剂量注射笔中。每支预装笔式注射器具有 4 次给药量。

包装规格为：1 支/盒；3 支/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】JX20250058

【批准文号】国药准字 HJ20255004

国药准字 HJ20255005

国药准字 HJ20255006

国药准字 HJ20255007

【上市许可持有人】

名称：Eli Lilly Nederland B.V.
注册地址：Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：Eli Lilly Italia S.p.A.
生产地址：V. Gramsci 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy

【包装厂】

企业名称：Eli Lilly Italia S.p.A.
包装厂地址：V. Gramsci 731-733 50019 Sesto Fiorentino (FI) Italy

企业名称：Lilly France
包装厂地址：2, rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, France

企业名称：Lilly, S.A.
包装厂地址：Avda. de la Industria 30, Alcobendas, 28108 Madrid, Spain

企业名称：Millmount Healthcare Limited
包装厂地址：Block 7 City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60, Ireland

企业名称：Millmount Healthcare Limited
包装厂地址：IDA Science And Technology Park, Mullagharlin, Dundalk, Co. Louth, A91 DET0, Ireland

【境内责任人】

名称：礼来（上海）管理有限公司
注册地址：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
电话：4008282059