

核准日期：2025 年 09 月 02 日

修改日期：2025 年 10 月 16 日

替利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：替利珠单抗注射液

商品名称：特瑞可®/Tziel®

英文名称：Teplizumab Injection

汉语拼音：Tilizhu Dankang Zhusheye

【成份】

本品活性成份为替利珠单抗。替利珠单抗系采用中国仓鼠卵巢（CHO）细胞系表达制备的靶向 CD3 的人源化单克隆抗体（IgG1 κ 型），分子量约为 150 千道尔顿（kDa）。

辅料：磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、聚山梨酯 80、氯化钠和注射用水

【性状】

无色澄清溶液，基本无可见异物。

【适应症】

本品适用于 8 岁（含）以上儿童和成人 1 型糖尿病 2 期患者，以延缓向 1 型糖尿病 3 期进展。

【规格】

2 mg（2 ml）/瓶

【用法用量】

本品应在有资质且受过培训的专科医师指导下使用。

1. 患者选择

诊断为 1 型糖尿病 2 期的 8 岁及以上儿童和成人患者接受本品治疗。

- 有以下记录确认 1 型糖尿病 2 期的诊断：
 - 至少两种胰岛自身抗体阳性

- 口服葡萄糖耐量试验显示糖代谢异常但未达到临床糖尿病诊断标准（无法进行口服葡萄糖耐量试验时可使用替代方法诊断）。

2. 开始使用本品前应进行实验室检查及疫苗接种评估

- 开始使用本品之前，进行全血细胞计数和肝酶检测。
- 不建议以下患者使用本品（见【注意事项】）：
 - 淋巴细胞计数 $<1 \times 10^9$ 个淋巴细胞/L
 - 血红蛋白 <100 g/L
 - 血小板计数 $<150 \times 10^9$ 个血小板/L
 - 中性粒细胞绝对计数 $<1.5 \times 10^9$ 个中性粒细胞/L
 - 丙氨酸氨基转移酶（ALT）或天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高超过 2 倍正常值上限（ULN）或胆红素超过 1.5 倍 ULN
 - 实验室检查或临床证据表明 EB 病毒（EBV）或巨细胞病毒（CMV）急性感染
 - 活动性严重感染或慢性活动性感染，局部皮肤感染除外
- 适龄疫苗应在开始使用本品之前接种（见【注意事项】）：
 - 给药前如需接种减毒活疫苗，至少间隔 8 周。
 - 给药前如需接种灭活疫苗或 mRNA 疫苗，至少间隔 2 周。

3. 重要的准备和预处理说明

以下是重要的准备和预处理说明：

- 本品使用前必须稀释（见【用法用量】）。
- 在输注本品的第 1 天到第 5 天期间，每次给药前使用以下预处理：（1）非甾体类抗炎药（NSAID）或对乙酰氨基酚，（2）抗组胺药，和 / 或（3）考虑使用一周止吐药（见【注意事项】）。如需要，可继续给予预处理药物。

4. 推荐用法用量

本品为单疗程使用。经静脉输注本品（至少 30 分钟），每日一次，连续 14 天，剂量基于体表面积（BSA）计算，具体如下：

- 第 1 天： $65 \mu\text{g}/\text{m}^2$
- 第 2 天： $125 \mu\text{g}/\text{m}^2$
- 第 3 天： $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$
- 第 4 天： $500 \mu\text{g}/\text{m}^2$

- 第 5~14 天：1,030 $\mu\text{g}/\text{m}^2$

请勿在同一天进行两次给药。

关于药物漏用的建议

在本品的 14 天输注疗程中，如果有遗漏，患者无需重新开始整个疗程。在发现遗漏后，尽快按原方案继续给药，直至总给药天数达到 14 天。

5. 其他准备和给药说明

静脉输注的准备：

- 本品使用前必须稀释（见【用法用量】）。
- 在配制稀释液时，使用前目视检查本品（药液应澄清无色）。如果发现不溶性微粒或变色，请勿使用本品。
- 采用无菌操作配制本品。每瓶药物仅供单剂次给药。
- 准备：
 - 1 瓶含 18 ml 0.9%氯化钠注射液的无菌玻璃小瓶或
 - 1 袋含 18 ml 0.9%氯化钠注射液的聚氯乙烯（PVC）输液袋。
- 从药瓶中抽取 2 ml 本品，缓慢加入到 18 ml 0.9%氯化钠注射液中。缓慢倒置小瓶或摇动输液袋轻轻混合。所得 20 ml 稀释溶液即含有 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的替利珠单抗。
- 使用适当大小的注射器（例如，5 ml），从 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液中抽取当天计算剂量所需体积的稀释后本品溶液（见【用法用量】）。
- 将含有本品剂量的注射器内容物缓慢加入到 25 ml 0.9%氯化钠注射液 PVC 输液袋中。轻轻摇动输液袋，确保溶液充分混合。请勿剧烈振摇。

重要提示：

根据 BSA 给药要求（例如 $> 1.94 \text{ m}^2$ ），第 5 至 14 天可能需要 2 瓶药物。确保每天的全部剂量装在一个输液袋中：

- 制备 2 份本品稀释液
- 将按剂量计算而得的累积体积的稀释液加至单个输液袋中
- 废弃无菌玻璃小瓶或 PVC 输液袋中未使用部分的剩余稀释后药液。
- 配制后 2 小时内开始本品输注。如果不立即使用，请将输注溶液于室温（15℃ 至 30℃）下存放，并在开始配制后 4 小时内完成输注。若配制后 4 小时内未给药，应废弃输注溶液。

【不良反应】

以下严重不良反应在说明书的其他章节描述：

- 细胞因子释放综合征（见【注意事项】）
- 严重感染（见【注意事项】）
- 淋巴细胞减少症（见【注意事项】）
- 超敏反应（见【注意事项】）

1. 临床试验中观察到的不良反应

由于临床试验是在各种不同条件下进行的，因此药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能与其他药物临床试验中的发生率进行直接比较，可能无法反映临床实践中真正观察到的发生率。

在 1 型糖尿病 2 期患者中进行的安慰剂对照研究

表 1 中的数据来自在≥8 岁 1 型糖尿病（T1D）2 期患者中进行的安慰剂对照研究（TN-10 研究）（见【临床试验】）。这些数据涉及 44 例患者的使用情况，其中 93%完成完整的 14 天疗程。

在 1 型糖尿病 2 期患者和未经批准人群（1 型糖尿病 3 期患者）中进行的 5 项对照临床研究汇总

在参与了以下 5 项对照临床研究（包括上述 TN-10 研究）的成人和儿童患者中的汇总数据中评价了本品的不良反应：

- 在 T1D 2 期患者中进行的 1 项研究（TN-10 研究）（见【临床试验】），
- 在未经批准的人群中进行的 3 项（Protégé 研究, Encore 研究, Delay 研究）安慰剂对照研究，
- 在未经批准的人群中进行的 1 项（AbATE 研究）开放标签标准治疗对照研究。

在该汇总中：

- 791 例患者接受替利珠单抗治疗（44 例 T1D 2 期患者，747 例未经批准人群的患者），以及
- 245 例患者接受安慰剂或标准治疗对照（32 例 T1D 2 期患者和 213 例未经批准人群的患者）。

在这些研究中，436 例患者接受 14 天替利珠单抗给药方案且总药物暴露量与推荐剂量达到的总药物暴露量相当（见【用法用量】，168 例患者接受 14 天替

利珠单抗疗程但替利珠单抗药物总暴露量较低，169 例患者接受 6 天替利珠单抗疗程且替利珠单抗药物总暴露量较低。本品治疗患者的平均年龄为 17.6 岁（中位年龄 15 岁），62% 的患者年龄 <18 岁（40% 为 12~17 岁；21% 为 8~11 岁），64% 的患者为男性。该人群中 72% 为白人，26% 为亚裔，1% 为黑人或非裔美国人，1% 为混血人种或人种不详，<1% 为美洲印第安人或阿拉斯加原住民；5% 为西班牙裔或拉丁裔。

下列不良反应基于临床试验数据，频率类别依照下列惯例进行定义：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（ $< 1/10000$ ）；未知（不能根据现有数据进行估计）。

常见不良反应

表 1 列出了 TN-10 研究中治疗期间和研究药物末次给药后 28 天内发生的常见（ $\geq 5\%$ ）不良反应。在接受替利珠单抗的 ≥ 8 岁儿童患者中观察到的不良反应与本研究成人患者中报告的不良反应一致。

表 1. 1 型糖尿病 2 期成人和 ≥ 8 岁儿童患者中的常见不良反应¹（TN-10 研究）²

不良反应	安慰剂 N=32	替利珠单抗 N=44
淋巴细胞减少症	6%	73%
皮疹 ³	0%	36%
白细胞减少症	0%	21%
头痛	6%	11%
中性粒细胞减少症	3%	5%
丙氨酸氨基转移酶升高	3%	5%
恶心	3%	5%
腹泻	0%	5%
鼻咽炎	0%	5%

¹ 治疗期间和直至研究药物末次给药后 28 天

² ≥ 2 例接受替利珠单抗治疗的患者中发生的不良反应

³ 皮疹相关的复合术语，包括红斑性发疹、斑状皮疹、丘疹样皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹

在 1 型糖尿病 2 期和未经批准人群（1 型糖尿病 3 期患者）中开展的 5 项对照临床研究汇总（TN-10 研究，Protégé 研究, Encore 研究, AbATE 研究, Delay 研究）中，淋巴细胞减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血碳酸氢盐降低和皮疹是最常报告的不良反应，与对照组相比，替利珠单抗组发生频率更高。临床研究汇总安全性分析中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应见表 2。

表 2. 临床研究汇总安全性分析中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应¹。

不良反应	安慰剂 N = 245	替利珠单抗 N = 791 ²
淋巴细胞减少症	17%	80%
白细胞减少症	27%	63%
中性粒细胞减少症	22%	40%
血碳酸氢盐降低	27%	38%
皮疹	10%	35%
血红蛋白减少	22%	29%
天门冬氨酸氨基转移酶升高	20%	28%
丙氨酸氨基转移酶升高	11%	27%
发热	17%	24%
血小板减少症	10%	22%
恶心	14%	20%
瘙痒	6%	15%
血钙降低	8%	13%
寒战	3%	8%

¹ 替利珠单抗治疗组中发生率≥5%。

² 对于 Delay 研究中最初被随机分配至对照组，随后经研究筛选合格并接受替利珠单抗开放性治疗的受试者（18 例），在每个治疗组中被计数一次。

细胞因子释放综合征（CRS）

在 TN-10 研究中，2%的替利珠单抗治疗患者和 0%的安慰剂治疗患者报告 CRS。

在 5 项临床试验汇总中接受替利珠单抗治疗并发生 CRS 的 46 例患者中（占所有替利珠单抗治疗患者的 6%），13%的 CRS 病例为严重不良反应（见【注意事项】）。在接受替利珠单抗治疗且发生 CRS 的患者中，56%观察到肝转氨酶升高：64%不超过 2.5 倍 ULN，32%为 2.5~5 倍 ULN，4.5%为 5~10 倍 ULN。

严重感染

在 TN-10 研究中，研究治疗首次给药期间或之后，9%（4/44）接受替利珠单抗治疗的患者和 0%（0/32）接受安慰剂治疗的患者报告了严重感染（蜂窝织炎、胃肠炎、感染性肺炎、伤口感染）（见【注意事项】）。

皮疹和超敏反应

TN-10 研究报告了使用替利珠单抗的超敏反应。在 2%（1/44）的替利珠单抗治疗患者和 0%（0/32）的安慰剂治疗患者中观察到血清病。发生血清病的患者既往有抗核抗体阳性病史，在完成替利珠单抗疗程后 5 天出现关节痛、C 反应蛋白升高和 C4 补体低；这些反应在 2.5 个月内消退（见【注意事项】）。

在 5 项临床试验的患者汇总数据中：

- 在 1 例接受替利珠单抗治疗的住院患者中观察到速发严重过敏反应（伴缺氧和支气管痉挛）。

- 在 0.3%接受替利珠单抗治疗的患者中观察到血管性水肿（眶周和面部），而在接受对照治疗的患者中为 0%。1.6%的替利珠单抗治疗患者和 0%的对照治疗患者报告外周和全身水肿。

- 在 35%接受替利珠单抗治疗的患者中观察到皮疹，而对照组治疗患者为 10%。使用替利珠单抗治疗后观察到的大多数为非严重皮疹，无需干预即可消退；但有 0.3%（2/791）的替利珠单抗治疗患者和 0%（0/245）的安慰剂治疗患者发生严重皮疹。

- 1.9%的替利珠单抗治疗患者和 1.2%的对照组治疗患者报告荨麻疹。

免疫原性：抗药抗体相关不良反应

在 TN-10 研究中接受替利珠单抗治疗的患者中，39%发生皮疹且产生抗替利珠单抗抗体，33%的患者发生皮疹但未产生抗替利珠单抗抗体。（见【临床药理】）

其他不良反应

淋巴细胞减少症

在 TN-10 研究中，73%的替利珠单抗治疗患者和 6%的安慰剂治疗患者报告淋巴细胞减少症。平均淋巴细胞计数最低点发生在治疗第 5 天，6 周内恢复至基线水平。（见【注意事项】）

中性粒细胞减少症

在 TN-10 研究中，在 5%的替利珠单抗治疗患者和 3%的安慰剂治疗患者中观察到中性粒细胞减少症。

血红蛋白减少和血小板减少症

在 5 项临床试验的患者汇总中，在 14 天疗程期间，接受替利珠单抗治疗的患者 28% 报告了血红蛋白减少，而安慰剂组患者中这一比例为 22%，22%的替利珠单抗治疗患者和 10%的安慰剂治疗患者报告血小板减少症；均在治疗 2~4 周内恢复。在临床试验中，1.5%的替利珠单抗治疗患者因血红蛋白<85 g/L（或降低幅度超过 20 g/L 至低于 100 g/L）而停止治疗，1%的替利珠单抗治疗患者因血小板计数<50×10⁹ 个血小板/L 而停止治疗。

肝酶升高

已在替利珠单抗治疗患者中观察到肝酶升高，无论是在发生 CRS 还是未发

生 CRS 的患者中。在 5 项临床试验的患者汇总的实验室分析中，5.1%的替利珠单抗治疗患者出现 ALT 峰值超过 3 倍 ULN，而接受对照治疗的患者为 0.8%。大多数肝酶升高为一过性并在治疗后 1~2 周消退；98%在随访第 14 周内消退。

其他实验室检查异常

在 5 项临床试验的患者汇总中，观察到其他实验室检查异常，包括血碳酸氢盐降低（替利珠单抗治疗患者为 38%，安慰剂治疗患者为 27%）和血钙降低（替利珠单抗治疗患者为 13%，安慰剂治疗患者为 8%）。

2. 上市后不良反应

替利珠单抗批准后使用期间报告了以下不良反应。这些不良反应来自自发报告和其他征集性来源，因此发生频率“未知”（无法根据现有数据估计）。

- 血液和淋巴系统疾病：
 - 淋巴细胞减少症
- 免疫系统疾病：
 - 细胞因子释放综合征
- 神经系统疾病：
 - 头痛
- 胃肠系统疾病：
 - 恶心，呕吐
- 皮肤和皮下组织类疾病：
 - 皮疹、瘙痒性皮疹、瘙痒、荨麻疹
- 全身性疾病及给药部位各种反应：
 - 疲劳、发热、疼痛、寒战、患病
- 各类检查：
 - 肝酶升高，白细胞计数降低

【禁忌】

对本品中任何成份严重过敏者禁用。

【注意事项】

1. 细胞因子释放综合征

在接受替利珠单抗治疗的患者中已观察到细胞因子释放综合征（CRS）。在

临床试验中，在治疗期间和研究药物末次给药后 28 天内，6%的替利珠单抗治疗患者和 1%的对照治疗患者报告了 CRS。替利珠单抗治疗患者的 CRS 表现包括：发热、恶心、疲劳、头痛、肌痛、关节痛、丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高和总胆红素升高。这些表现通常发生在替利珠单抗治疗的前 5 天（见【不良反应】）。

以下措施可缓解 CRS：

- 替利珠单抗治疗前给予退热药、抗组胺药和 / 或止吐药（见【用法用量】）。
- 治疗期间监测肝酶。ALT 或 AST 升高超过 5 倍正常值上限（ULN）或胆红素超过 3 倍 ULN 的患者应停止替利珠单抗治疗。
- 使用退热药、抗组胺药和 / 或止吐药治疗 CRS 症状。如果发生重度 CRS，考虑暂停给药 1~2 天（剩余剂量在连续几天内给予以完成完整的 14 天疗程）或停止治疗。

2. 严重感染

有接受替利珠单抗治疗的患者发生细菌和病毒感染。在临床试验中，接受替利珠单抗治疗的患者的严重感染发生率（3.5%）高于接受对照治疗的患者（2%），包括胃肠炎、蜂窝织炎、感染性肺炎、脓肿、脓毒症（见【不良反应】）。不建议活动性严重感染或活动性慢性感染患者使用替利珠单抗，但局部皮肤感染除外。替利珠单抗治疗期间和之后应监测患者的感染体征和症状。如果发生严重感染，应给予适当治疗，并停用替利珠单抗。

3. 淋巴细胞减少症

在临床试验中，80%接受替利珠单抗治疗的患者发生淋巴细胞减少症，而接受对照治疗的患者为 17%。大多数发生淋巴细胞减少症的替利珠单抗治疗患者，淋巴细胞水平在治疗第 5 天后开始恢复，并在治疗完成后两周内恢复至治疗前数值，且未中断给药。0.9%接受替利珠单抗治疗的患者发生持续≥1 周的重度淋巴细胞减少症（ $<0.5 \times 10^9$ 个细胞/L），而 0.5%接受替利珠单抗治疗的患者因淋巴细胞减少症而永久停用替利珠单抗（见【不良反应】）。

治疗期间监测白细胞计数。如果出现持续重度淋巴细胞减少症（ $<0.5 \times 10^9$ 个细胞/L，持续≥1 周），则停用替利珠单抗。

4. 超敏反应

有接受替利珠单抗治疗的患者发生急性超敏反应，包括血清病、血管性水肿、

荨麻疹、皮疹、呕吐和支气管痉挛（见【不良反应】）。如果发生重度超敏反应，请停用替利珠单抗并立即给予治疗。

5. 疫苗接种

尚未研究接受替利珠单抗治疗的患者接种减毒活疫苗的安全性。此外，替利珠单抗可能干扰对接种疫苗的免疫应答并降低疫苗效力。

- 适龄疫苗应在开始使用本品之前接种（见【用法用量】）。
- 不建议在替利珠单抗治疗前 2 周内、治疗期间或治疗完成后 6 周内接种灭活疫苗或 mRNA 疫苗。
- 不建议在替利珠单抗治疗前 8 周内、治疗期间或治疗后 52 周内接种减毒活疫苗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 妊娠期

替利珠单抗临床试验的现有病例报告不足以确定与药物相关的重大出生缺陷、流产或其他不良母婴结局的风险。

尽管尚无关于替利珠单抗的数据，但单克隆抗体可主动转运穿过胎盘，替利珠单抗可能导致宫内暴露婴儿发生免疫抑制。为尽量减少胎儿暴露，妊娠期间和计划妊娠前至少 30 天（6 个半衰期）内避免使用替利珠单抗。

如发生妊娠，及时报告。

胎儿 / 新生儿不良反应

内源性 IgG 抗体穿过胎盘的转运随妊娠进展而增加，并在妊娠晚期达到峰值。替利珠单抗可能干扰对感染的免疫应答，因此宫内暴露于替利珠单抗的婴儿接种活疫苗之前应考虑风险与获益。关于出生时婴儿的替利珠单抗血清水平和出生后替利珠单抗在婴儿血清中的持续时间的数据不足，无法确定延迟宫内暴露婴儿的活病毒免疫接种的特定时间范围。

2. 哺乳期

目前尚无替利珠单抗在人乳汁中存在，影响乳汁产量或影响母乳喂养儿童的数据。

由于内源性母体 IgG 和单克隆抗体会转移至人乳汁中。尚不清楚替利珠单抗对母乳喂养婴儿的局部胃肠道暴露和有限全身暴露的影响。

尽管应考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处，但是应综合评估母亲对替利

珠单抗的临床需求以及替利珠单抗或母亲基础疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。因此，哺乳期女性可在治疗期间和替利珠单抗给药后 20 天内中断母乳喂养并泵出和丢弃母乳，以尽量减少母乳喂养婴儿的药物暴露。

3. 生育力

尚无替利珠单抗对生育力有影响的临床数据。

【儿童用药】

本品在小于 8 岁 1 型糖尿病 2 期儿童患者中的安全性与有效性尚未确立。

【老年用药】

尚未确立本品在老年患者中的有效性和安全性。

【药物相互作用】

无已知的本品药物相互作用的报道。尚未进行药物相互作用研究。

【药物过量】

体征和症状

尚无替利珠单抗药物过量的临床经验。

管理

如果使用了超过推荐剂量的本品，请监测患者是否有不良反应的体征或症状，并立即采取所有适当的措施，应给予临床判定。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

临床研究表明，替利珠单抗在治疗期间与CD4⁺和CD8⁺的T细胞表面上的CD3分子结合，替利珠单抗/CD3复合物从T细胞表面内化。药效学效应包括循环淋巴细胞数量减少（非T细胞数量耗竭），在14天疗程的第5天达到最低值（见【注意事项】）。尚未完全确定替利珠单抗暴露-反应关系和药效学时程与安全性和有效性的关系特性。

药代动力学

预计在本品的 14 天疗程内不会达到替利珠单抗的稳态浓度。

吸收

由于本品是静脉注射给药，因此没有吸收有关的信息。

分布

在 60 kg 受试者中，本品的中央室分布容积（Vd）为 2.27 L。

消除

本品显示出饱和的结合和消除。在 60 kg 受试者中，替利珠单抗的平均（SD）清除率为 2.7（1.04）L/天。

代谢

本品预期通过分解代谢为小肽。

特殊人群

基于年龄（8~35 岁）、生物学性别或人种（白人、亚裔）的因素分析，未观察到本品的药代动力学存在具有临床意义的差异。

基于 BSA 的给药使不同体重患者的本品暴露量接近。

免疫原性

观察到的抗药抗体发生率在很大程度上取决于测定方法的敏感性和特异性。测定方法的差异导致无法对下述研究中抗药抗体的发生率与其他研究（包括替利珠单抗或其他替利珠单抗产品的研究）中抗药抗体的发生率进行有意义的比较。

在对 8 岁及以上儿童和成人 1 型糖尿病 2 期患者进行的安慰剂对照研究（TN-10 研究）（见【临床试验】）中，约 57% 接受本品治疗的患者产生了抗替利珠单抗抗体（ADA），其中 46% 产生了中和抗体。目前尚无足够的信息提示 ADA 对本品的药代动力学、药效学或疗效产生影响。与未产生抗替利珠单抗抗体的患者相比，产生抗替利珠单抗抗体的患者中皮疹发生率更高（见【不良反应】）。

遗传药理学

不适用。

【临床试验】

在一项随机、双盲、事件驱动、安慰剂对照研究（TN-10 研究；NCT01030861）中，在 76 例 8~49 岁 1 型糖尿病 2 期患者中研究了本品的有效性。1 型糖尿病 2 期定义为同时具备以下两项：

1. 以下两种或多种胰岛自身抗体：

- 谷氨酸脱羧酶 65 (GAD) 自身抗体
- 胰岛素自身抗体 (IAA)
- 胰岛素瘤相关抗原 2 自身抗体 (IA-2A)
- 锌转运蛋白 8 自身抗体 (ZnT8A)
- 胰岛细胞自身抗体 (ICA)

2. 口服葡萄糖耐量试验结果为血糖异常

在本研究中，患者随机接受本品或安慰剂，每日一次静脉输注，持续 14 天。替利珠单抗组患者的总药物暴露量与推荐替利珠单抗总剂量达到的总药物暴露量相当（见【用法用量】）。本研究的主要有效性终点是从随机化至诊断为 1 型糖尿病 3 期的时间。

基线患者特征

在本研究中，45%为女性；97%为白人，1%为亚裔，1%为混血人种；3%为西班牙裔或拉丁裔；95%来自美国。中位年龄为 14 岁（72%<18 岁）（表 3）。

表 3. ≥8 岁儿童和成人 1 型糖尿病 2 期患者的基线年龄特征 (TN-10 研究)¹

	替利珠单抗 N=44	安慰剂 N=32
年龄组		
≥18 岁	34%	19%
<18 岁	66%	81%
儿童年龄组四分位数		
8 至<11 岁	21%	25%
11 至<14 岁	27%	31%
14 至<18 岁	18%	25%

¹ 意向治疗 (ITT) 人群

基线疾病特征

表 4 显示了 TN-10 研究的基线疾病特征。

表 4. ≥8 岁儿童和成人 1 型糖尿病 2 期患者的基线疾病特征 (TN-10 研究)¹

	替利珠单抗 N=44	安慰剂 N=32
葡萄糖, mg/dL²		
中位数 (最小值, 最大值)	165 (115, 207)	154 (103, 200)
HbA1c, %		
中位数 (最小值, 最大值)	5.2 (4.6, 6.1)	5.3 (4.3, 5.6)
HLA-DR4		
缺失	5%	0
不存在	34%	34%
存在	61%	66%
HLA-DR3		

缺失	5%	0
不存在	48%	53%
存在	48%	47%
HLA-DR3/DR4		
DR3 和 DR4	25%	22%
仅 DR3	23%	25%
仅 DR4	36%	44%
缺失	5%	0
DR3 和 DR4 均无	11%	9%
阳性自身抗体的数量 (N)		
1	2%	0
2	27%	22%
3	25%	16%
4	27%	44%
5	18%	19%
阳性自身抗体的类型		
GAD65	91%	88%
IAA	43%	34%
IA-2A	59%	75%
ICA	66%	88%
ZnT8	73%	75%

¹ 意向治疗 (ITT) 人群

² 葡萄糖数据为口服葡萄糖耐量试验的时间-浓度曲线下面积 (AUC) 值

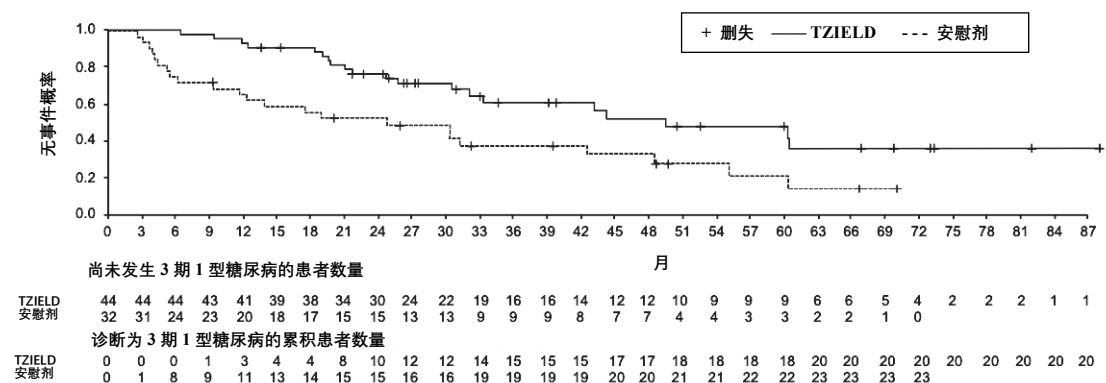
缩写语: HbA1c=血红蛋白 A1c, SD=标准差, HLA=人类白细胞抗原, GAD65=谷氨酸脱羧酶 65 (GAD) 自身抗体, IAA=胰岛素自身抗体, IA-2A=胰岛素瘤相关抗原 2 自身抗体, ZnT8A=锌转运蛋白 8 自身抗体, ICA=胰岛细胞自身抗体

有效性结果

在 TN-10 研究中, 20 例 (45%) 接受本品治疗的患者和 23 例 (72%) 接受安慰剂治疗的患者被诊断为 1 型糖尿病 3 期。按随机化时年龄和口服葡萄糖耐量试验状态分层的 Cox 比例风险模型表明, 从随机化至诊断 1 型糖尿病 3 期的中位时间在替利珠单抗组中为 50 个月, 在安慰剂组中为 25 个月, 差异为 25 个月。中位随访 51 个月时, 本品治疗延缓发生 1 型糖尿病 3 期具有统计学显著性, 风险比为 0.41 (95% CI: 0.22~0.78; $p=0.0066$) (图 1)。

TN-10 研究设计未根据人口统计学特征或基线疾病特征来评估亚组之间的有效性是否存在差异。

图 1: 按治疗组列出的 2 期 1 型糖尿病成人和 ≥8 岁儿童和青少年患者至诊断为 3 期 1 型糖尿病时间的 Kaplan-Meier 曲线 (TN-10 研究) ¹



¹ ITT 人群

【药理毒理】

药理作用

替利珠单抗与 CD3（存在于 T 淋巴细胞上的细胞表面抗原）结合，可延缓成人和 8 岁及以上儿童 1 型糖尿病 2 期患者进展至 1 型糖尿病 3 期的发生。作用机制可能与胰腺 β 细胞自身反应性 T 淋巴细胞的部分激动信号传导和失活有关。替利珠单抗可导致外周血中调节性 T 细胞和功能耗尽的 CD8+ T 细胞的比例增加。

毒理研究

遗传毒性

替利珠单抗未开展遗传毒性试验。作为抗体，替利珠单抗预期不会与 DNA 直接相互作用。

生殖毒性

雌性和雄性小鼠皮下注射抗小鼠 CD3 的鼠源替代抗体，剂量高达 20mg/kg，未见对生育力和生殖能力的影响。

胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠小鼠于妊娠第 6、10 和 14 天皮下注射抗小鼠 CD3 的鼠源替代抗体 0、0.03、0.3 和 20mg/kg，20mg/kg 剂量组可见母体毒性以及着床后丢失增加。

围产期毒性试验中，妊娠小鼠于妊娠第 6 天至哺乳期第 19 天给予鼠替代抗体 0、0.3、3 和 20mg/kg，每 3 天给药 1 次，未观察到母体毒性和着床后丢失率增加。20mg/kg 剂量组子代在出生后第 35 天和第 84 天可见 T 细胞群减少和 B 细胞增加，以及对钥孔血蓝蛋白（KLH）的适应性免疫应答降低。高剂量组的子代血清中替代抗体水平低于母体血清中替代抗体水平的 1.5%。母体给予鼠源替代

抗体 20mg/kg，可见其子代生育力降低的趋势。

生殖毒性试验中的上述发现与人的相关性尚不清楚。

在一项围产期毒性试验中，发现替代抗体存在于哺乳小鼠的乳汁中。尚无关于替利珠单抗存在于人乳汁中、对母乳喂养幼儿的影响以及对乳汁量影响的数据。内源性母体 IgG 和单克隆抗体可转移至人乳汁中。尚不清楚替利珠单抗对母乳喂养婴儿局部胃肠道的暴露和有限的全身暴露的影响。

致癌性

替利珠单抗未进行致癌性试验。

【贮藏】

将本品置于原包装盒中于 2℃至 8℃的冰箱中避光保存，直立放置，请勿冷冻或者振摇小瓶。

如果不立即使用，请将稀释溶液于室温（15℃至 30℃）下存放，并在开始配制后 4 小时内完成输注。应废弃配制后 4 小时内未使用的稀释药液。（见【用法用量】）。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

本品采用中硼硅玻璃瓶，氯化丁基橡胶塞和彩色铝塑盖作为包装。

包装规格为 1 瓶/盒。每盒中包含 1 个单剂次小瓶。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

JS20250035

【批准文号】

国药准字 SJ20250022

【上市许可持有人】

名称：Provention Bio, Inc.

地址：100 Morris Street, Morristown, NJ 07960 United States of America

邮政编码：08807

电话号码：800(400)-820-8884

网址：www.sanofi.cn

【生产企业】

企业名称：PCI San Diego, Inc.

生产地址：11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121 United States of America

邮政编码：92121

电话号码：800(400)-820-8884

网址：www.sanofi.cn

【分包装厂】

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

【境内责任人】

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

联系方式：400-820-8884，800-820-8884（仅限座机拨打）

邮编：100176

网址：www.sanofi.cn