

核准日期：XXXX 年 XX 月 XX 日

修改日期：XXXX 年 XX 月 XX 日

库莱韦拜单抗注射液说明书

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：库莱韦拜单抗注射液

商品名称：英沐乐

英文名称：Clulevibart Injection

汉语拼音：Kulaiweibai Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：库莱韦拜单抗是一种通过重组 DNA 技术在中国仓鼠卵巢细胞中生产的抗呼吸道合胞病毒（RSV）的全人源免疫球蛋白（IgG1κ）单克隆抗体。

辅料：组氨酸、盐酸组氨酸、甘露醇、聚山梨酯 80（II）、注射用水。

【性状】

无色至淡黄色液体，可带轻微乳光。

【适应症】

本品适用于即将进入或出生在第一个呼吸道合胞病毒（RSV）流行季的胎龄 ≥ 35 周的新生儿和婴儿预防 RSV 引起的下呼吸道感染，不包括患有慢性肺疾病 [CLD，包含支气管肺发育异常（BPD）] 或伴有有临床意义的先天性呼吸道异常的儿童。

【规格】

0.1 g（1.0 ml）/瓶。

【用法用量】

推荐剂量

推荐剂量为单次肌肉注射 200 mg。

在 RSV 流行季出生的新生儿，出生后即可注射本品。在 RSV 流行季开始前出生的婴儿，应在流行季开始前注射本品。

使用方法

本品仅用于肌肉注射，建议注射部位为大腿前外侧。臀肌不应作为常规注射部位，因为存在损伤坐骨神经的风险。如果需要在同一条大腿上注射两针，应注射在不同的部位。

使用说明

给药前应目测注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种无色至淡黄色液体，可带轻微乳光，无异物。如观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。

本品无需稀释，分别使用 2 支注射器各抽取 1 瓶本品注射液（100 mg）在不同部位进行肌肉注射。

【不良反应】

临床试验期间不良反应

安全性特征总结

在两项随机、双盲、安慰剂对照试验（RYSW-CTP-20230510CH201-RB0026、RY-RB0026-3）中，接受了库莱韦单抗或安慰剂给药的 1 岁以内新生儿和婴儿分别为 1557 名、775 名。其中，III 期临床试验 RY-RB0026-3 中接受给药的 1552 名胎龄≥35 周的早产儿和足月儿（包括患有先天性心脏病的婴儿）中，接受库莱韦单抗 200 mg 或安慰剂单次肌肉注射的分别为 1030 名、522 名。

III 期临床试验中，接受库莱韦单抗给药后最常见的不良反应为注射部位红斑，发生频率为 3.88%，严重程度均为轻度或中度。偶见发热、注射部位痛、过敏性皮炎、睡眠过度、腹泻，发生率均为 0.10%，严重程度均为轻度或中度。

不良反应列表

III 期临床试验的不良反应见表 1。

按照 MedDRA 系统器官分类（SOC）对照临床试验中报告的不良反应进行分类。在每个 SOC 中，首选术语（PT）按频率降序排列。不良反应的发生频率定义为：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100 至 <1/10），偶见（≥1/1000 至 <1/100），罕见（≥1/10000 至 <1/1000），十分罕见（<1/10000）。

表 1 III 期临床试验期间不良反应

MedDRA SOC	MedDRA PT	发生频率*	库莱韦单抗 (N=1030)	安慰剂 (N=522)
全身性疾病及给药部位 各种反应 [#]	注射部位红斑	常见	3.88%	2.49%
	发热	偶见	0.10%	0.00%
	注射部位痛	偶见	0.10%	0.00%

MedDRA SOC	MedDRA PT	发生频率*	库莱韦单抗 (N=1030)	安慰剂 (N=522)
皮肤及皮下组织类疾病	过敏性皮炎	偶见	0.10%	0.19%
各类神经系统疾病	睡眠过度	偶见	0.10%	0.00%
胃肠系统疾病	腹泻	偶见	0.10%	0.00%

*以库莱韦单抗组不良反应的发生率进行分类。

#此外，II 期临床试验还发现了注射部位硬结的全身性疾病及给药部位各种反应，库莱韦单抗 200 mg 组和安慰剂组的发生率分别为 0.40%和 0.00%。

免疫原性

与所有治疗用蛋白一样，本品也有发生免疫原性的可能性。抗药抗体(ADA)的检测很大程度上取决于检测方法的灵敏性和特异性。此外，检测实验中观察到抗体[包括抗库莱韦单抗中和抗体(NAb)]阳性的发生率可能受到多种因素的影响(包括检测方法、样本的处理、样本采集的时间、合并用药以及儿科研究人群等)。鉴于上述原因，不建议将本品抗药抗体的发生率直接与其他产品进行比较。

III 期临床试验 RY-RB0026-3 研究中，接受单次肌内注射给药后，库莱韦单抗组(200 mg)和安慰剂组给药后出现的 ADA(即给药前 ADA 阴性或缺失的受试者，给药后至少出现一次 ADA 阳性)阳性率分别为 2.28%(23/1008)和 9.84%(50/508)。库莱韦单抗组(200 mg)和安慰剂组抗药抗体 D151 累计阳性率分别为 2.18%(22/1008)和 12.40%(63/508)。库莱韦单抗组(200 mg)和安慰剂组均未出现给药后 NAb 阳性的情况。

未发现 ADA 对药代动力学、有效性和安全性产生有临床意义的影响。

【禁忌】

对活性成份或【成份】所列的任何辅料存在重度超敏反应史(包括速发严重过敏反应)的患者。

【注意事项】

1.超敏反应和速发严重过敏反应

其它 IgG1 单克隆抗体使用时已观察到罕见严重超敏反应和速发严重过敏反应。如果出现具有临床意义的超敏反应或速发严重过敏反应的体征和症状，应立即停止使用并给予适当药物和/或支持性治疗。

2.有临床意义的出血性疾病的患者用药

与其他肌内注射一样，患有血小板减少症、凝血功能障碍或进行抗凝治疗者

应慎用本品。

3.可追溯性

为提高生物制品的可追溯性，应清楚记录给予药品的名称及批号。

4.配伍禁忌

本品未开展相容性研究，不得与其他药品混合。（参见【药物相互作用】）

【孕妇及哺乳期妇女用药】

不适用。

【儿童用药】

库莱韦单抗尚无在 12 个月以上儿童中的临床试验数据，在该年龄段人群中安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

不适用。

【药物相互作用】

本品尚未开展药物相互作用研究。单克隆抗体通常不具有显著的代谢性药物相互作用的可能性，因为单克隆抗体不直接影响细胞色素 P450 酶或转运蛋白。

RT-PCR 或 RSV 抗原快速检测诊断试验

本品不会干扰逆转录酶聚合酶链式反应（RT-PCR）诊断试验。如果临床观察结果与 RSV 感染相符，而 RSV 抗原快速检测诊断试验的结果为阴性，建议使用 RT-PCR 试验进行确认。

与疫苗合并用药

本品是一种单克隆抗体，发挥 RSV 特异性被动免疫作用，因此预期不会干扰联合接种疫苗的主动免疫应答。本品与疫苗联合给药的经验有限。在本品临床试验中，未发现本品与常规儿童疫苗合用后对安全性产生有临床意义的影响。

【药物过量】

本品过量使用的数据十分有限。

尚无针对过量使用的特定治疗。如果发生过量使用，应密切监测患者的不良反应发生情况，并酌情提供对症治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

1 岁以内新生儿和婴儿单次肌肉注射 100–200 mg 库莱韦单抗后，抗 RSV 中和抗体滴度在第 8 天时达到最高，此后滴度水平随时间推移而逐渐降低。

药代动力学

本品的药代动力学（PK）特性是基于个体研究和群体药代动力学（PopPK）分析的数据。

1 岁以内新生儿和婴儿单次肌肉注射 100–200 mg 范围内，从 0 时到最终采血点的药物浓度-时间曲线下面积（AUC_{0-t}）基本呈剂量比例关系，达峰浓度（C_{max}）的增加倍数略大于剂量的增加倍数。

吸收

中国健康成人接受本品 5 mg/kg 不同给药方式（静脉滴注和肌肉注射），以 AUC_{0-∞} 计算，肌肉注射的绝对生物利用度约为 79.6%。1 岁以内新生儿和婴儿单次肌肉注射 100–200 mg 的中位达峰时间在 6.9–12.8 天。

分布

新生儿和婴儿中央室分布容积估计值为 0.0212 L，外周室分布容积估计值为 0.496 L。

代谢

本品是一种人源性单克隆抗体，被蛋白水解酶降解为小分子肽和氨基酸。

消除

1 岁以内新生儿和婴儿单次肌肉注射 100–200 mg 的半衰期中位时间在 40.0–62.1 天，新生儿和婴儿清除率的群体典型值为 10.5 ml/天。

特殊人群

尚未进行临床试验以评价肝功能不全或肾功能不全对库莱韦单抗 PK 的影响。作为一种单克隆抗体，预期肝功能或肾功能变化不会影响本品的消除。

遗传药理学

尚无影响药物体内过程以及治疗相关的基因变异的数据或信息。

【临床试验】

在一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期试验（RY-RB0026-3）中评

价了库莱韦拜单抗在即将进入或出生在第一个 RSV 流行季的胎龄 ≥ 35 周的早产儿和足月儿（包括患有先天性心脏病的婴儿）中预防 RSV 引起的需医学干预（门急诊或住院）的下呼吸道感染（MALRTI）的有效性和安全性。

本研究中，1552 名即将进入或出生在第一个 RSV 流行季的胎龄 ≥ 35 周的早产儿和足月儿接受单次肌肉注射给药（200 mg 库莱韦拜单抗组 1030 名、安慰剂组 522 名）。随机分组时，200 mg 库莱韦拜单抗组的平均胎龄为 271.5 天，10.10% 的胎龄 ≥ 35 周至 < 37 周，89.90% 的胎龄 ≥ 37 周；中位年龄为 2.667 个月（范围：0.10~9.33 个月），56.60% ≤ 3 月龄，34.95% > 3 至 ≤ 6 月龄，8.45% > 6 月龄；49.51% 为男性，50.49% 为女性；平均体重为 5.97 kg。安慰剂组平均胎龄为 271.9 天，9.58% 的胎龄 ≥ 35 周至 < 37 周，90.42% 的胎龄 ≥ 37 周；中位年龄为 2.717 个月（范围：0.13~9.10 个月），56.32% ≤ 3 月龄，34.87% > 3 至 ≤ 6 月龄，8.81% > 6 月龄；50.77% 为男性，49.23% 为女性；平均体重为 5.97 kg。库莱韦拜单抗组和安慰剂组的人口统计学和基线特征基本均衡。

本研究主要终点为给药后 150 天内 RSV 引起的需医学干预（门急诊或住院）的下呼吸道感染（MALRTI）的发生率，定义为：1）至少符合一项症状/体征：咳嗽，呼吸困难；2）至少符合一项下呼吸道感染指征/严重程度：哮鸣音，啰音/爆裂音，胸壁凹陷/收缩，低氧血症（在海平面室内空气中，经皮血氧饱和度 $< 95\%$ ；在海拔 ≥ 1800 米室内空气中，经皮血氧饱和度 $< 92\%$ ），呼吸急促（年龄 < 2 月龄， ≥ 60 次/分钟；年龄 2 月龄~12 月龄， ≥ 50 次/分钟；年龄 > 12 月龄， ≥ 40 次/分钟），呼吸道症状导致的脱水；3）中心实验室 RT-PCR 检测 RSV 呈阳性。主要终点及次要终点的有效性结果见表 2 和图 1。

表 2 RY-RB0026-3 研究中库莱韦拜单抗在胎龄 ≥ 35 周的早产儿和足月儿中的有效性

有效性终点	组别	发生数（人年发生率）	保护效力（95%CI）*
给药后 150 天内，RSV 引起的 MALRTI 的发生率	库莱韦拜单抗 200 mg（N=1030）	11（2.64%）	85.32 （71.25，92.50）% $P<0.0001$
	安慰剂（N=522）	37（18.00%）	
给药后 150 天内，RSV 感染引起的 MALRTI 的住院率	库莱韦拜单抗 200 mg（N=1030）	3（0.72%）	83.27 （38.50，95.45）%
	安慰剂（N=522）	9（4.28%）	
给药后 150 天内，RSV 引起的呼吸道感染的发生率	库莱韦拜单抗 200 mg（N=1030）	23（5.54%）	77.03 （62.38，85.98）%
	安慰剂（N=522）	49（24.09%）	
给药后 240 天内，	库莱韦拜单抗 200 mg	17（2.59%）	82.04

有效性终点	组别	发生数（人年发生率）	保护效力（95%CI）*
RSV 引起的 MALRTI 的发生率	（N=1030）		（68.66， 89.71） %
	安慰剂（N=522）	46（14.43%）	
给药后 240 天内，RSV 引起的 MALRTI 的住院率	库莱韦拜单抗 200 mg（N=1030）	6（0.91%）	78.44 （44.05， 91.70） %
	安慰剂（N=522）	14（4.23%）	
给药后 151-240 天内，RSV 引起的 MALRTI 的发生率	库莱韦拜单抗 200 mg（n=1012）	6（0.91%）	66.23 （5.63， 87.92） %
	安慰剂（n=512）	9（2.71%）	
给药后 151-240 天内，RSV 引起的 MALRTI 的住院率	库莱韦拜单抗 200 mg（n=1012）	3（0.46%）	69.07 （-28.63， 92.57） %
	安慰剂（n=512）	5（1.50%）	

N：基于全分析集（FAS）的参与者数量。n：基于 FAS 的可评估数，不包含给药后 150 天内提前退出试验的参与者。

*采用稳健方差 Poisson 回归模型计算保护效力。

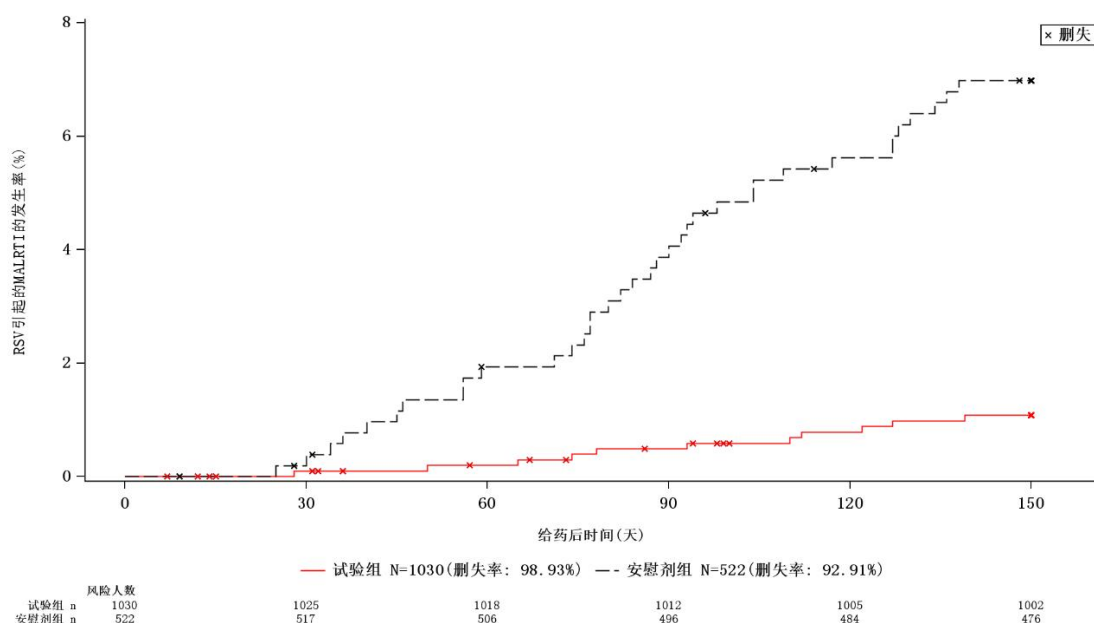


图 1 给药后 150 天内，经 RT-PCR 确证的 RSV 引起的 MALRTI 的发生率 Kaplan-Meier 图-III 期（FAS）

按年龄、性别、胎龄、基线体重、ADA 情况进行的主要有效性终点亚组分析结果与总体人群中趋势一致。

保护时效

根据临床和 PK、PD 数据，本品单次注射提供的保护时效至少为 5 个月。观察至 8 个月临床保护效力为 82.04%。

【药理毒理】

药理作用

作用机制

库莱韦拜单抗是一种重组人源 IgG1κ 单克隆抗体，通过靶向呼吸道合胞病毒（RSV）F 蛋白 II 号表位提供被动免疫。其长效作用机制为通过对其 Fc 区域的三重氨基酸置换（YTE），使其与新生儿 Fc 受体（FcRn）在酸性条件下的结合增强，从而延长了抗体的半衰期。库莱韦拜单抗通过抑制病毒与细胞膜融合前发夹结构中间体向融合后构象的转变来抑制病毒进入细胞而中和 RSV。

抗病毒活性

使用培养的 HEp-2 细胞，采用浓度-效应模型测定库莱韦拜单抗对 RSV 细胞培养物的中和活性。库莱韦拜单抗中和 RSV A（3 株）和 RSV B（1 株）临床分离株的最低浓度 IC₁₀₀ 值为 0.156~0.625 μg/ml。

耐药性

在细胞培养中

在 RSV A 亚型 A2 毒株和 B 亚型 18537 毒株的细胞培养物中加入库莱韦拜单抗传代 5 次后选择逃逸变异株。对库莱韦拜单抗敏感性降低的 RSV A 型变异株出现 N262Y 置换（降低 196 倍）。所发现耐药相关位点置换位于库莱韦拜单抗结合表位附近相关区域（氨基酸 176，258-275）。

在监测研究中

2023 至 2025 年期间在全国 11 个省份收集到 522 条 RSV 流行株融合（F）蛋白序列，其中包括 220 条 A 亚型和 302 条 B 亚型毒株序列。库莱韦拜单抗与 RSV F 蛋白潜在的 10 个接触残基序列完全保守。未观察到对库莱韦拜单抗敏感性降低的流行株。

截至 2025 年 6 月 19 日，从 GenBank® 中检索到总计 20944 条融合（F）蛋白序列，其中包括 11300 条 RSV A 亚型和 9644 条 RSV B 亚型毒株序列。库莱韦拜单抗与 RSV F 蛋白潜在的 10 个接触残基序列的遗传多样性保持在低水平。在 RSV A 亚型中，这 10 个残基中有 4 个在所有序列中完全保守；在 RSV B 亚型中，有 3 个残基在所有序列中完全保守；其余残基也表现出高序列保守性，序列同一性均超过 99.9%。

在临床试验中

在两项中国新生儿和婴儿的临床试验中收集的呼吸道样本的病毒中未发现

与库莱韦单抗敏感性下降相关的给药后氨基酸置换。尚未获得库莱韦单抗的交叉耐药性信息。

毒理研究

库莱韦单抗未进行遗传毒性、生殖毒性和致癌性试验。

【贮藏】

避光，2~8℃保存和运输。避免冷冻、振摇或暴露于高温。

【包装】

本品采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射制剂用氯化丁基橡胶塞和抗生素瓶用铝塑组合盖作为包装。包装规格：1 瓶/小盒；2 瓶/小盒。

【有效期】

自生产之日起，有效期 15 个月。

【执行标准】

YBS01172026

【批准文号】

【上市许可持有人】

名称：瑞阳（山东）生物制药有限公司

注册地址：淄博市沂源县历山街道办事处青龙山路 9 号

邮政编码：256100

电话和传真号码：4009989098

网址：www.reyoungbio.com

【生产企业】

企业名称：瑞阳（山东）生物制药有限公司

生产地址：淄博市沂源县历山街道办事处青龙山路 9 号

邮政编码：256100

电话和传真号码：4009989098

网址：www.reyoungbio.com