

核准日期： 2019 年 07 月 04 日

修改日期： 2020 年 03 月 26 日

2020 年 06 月 23 日

2020 年 11 月 11 日

达雷妥尤单抗注射液说明书

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：达雷妥尤单抗注射液

商品名称：兆珂® DARZALEX®

英文名称：Daratumumab Injection

汉语拼音：Daleituoyou Dankang Zhusheye

【成份】

主要成份：达雷妥尤单抗。

辅料：冰醋酸、甘露醇、聚山梨酯 20、三水乙酸钠、氯化钠、注射用水。

【性状】

为无色至淡黄色的浓缩注射液。

【适应症】

本品适用于单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者，患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展。

【规格】

100mg/5ml/瓶

400mg/20ml/瓶

【用法用量】

本品应由医务人员在配有复苏设施的条件下给药。

用法

应给予输注前和输注后药物，以降低本品的输注相关反应（IRR）风险。参见下文“推荐的合并用药”、“输注相关反应的管理”和【注意事项】。

用量

本品单药治疗的标准给药方案（4周为一个周期的给药方案）：

本品的推荐剂量为 16 mg/kg，静脉输注，给药时间安排见表 1。

表 1：本品单药治疗的标准给药方案（4周为一个周期的给药方案）

周	给药方案
第 1-8 周	每周一次（共给药 8 次）
第 9-24 周 ^a	每 2 周一次（共给药 8 次）
从第 25 周起直到疾病进展 ^b	每 4 周一次

^a 每 2 周一次给药方案的首次给药时间为第 9 周。

^b 每 4 周一次给药方案的首次给药时间为第 25 周。

输注速率

稀释后，应按下表 2 列出的初始输注速率静脉内输注本品。仅在没有输注相关反应的情况下才应考虑递增输注速率。

为了便于给药，第一周的首剂药物（剂量 16 mg/kg）可以分成连续两天给予，即，第 1 天和第 2 天分别 8 mg/kg，见下表 2。

表 2： 本品（16 mg/kg）给药的输注速率

	稀释体积	初始速率 (第 1 个小时)	速率增量 ^a	最大速率
第 1 周输注				
<i>方案 1 (单次输注)</i>				
第 1 周第 1 天 (16 mg/kg)	1,000 mL	50 mL/小时	50 mL/小时, 每小时	200 mL/小时
<i>方案 2 (分次输注)</i>				
第 1 周第 1 天 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/小时	50 mL/小时, 每小时	200 mL/小时
第 1 周第 2 天 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/小时	50 mL/小时, 每小时	200 mL/小时
第 2 周 (16 mg/kg) 输注^b	500 mL	50 mL/小时	50 mL/小时, 每小时	200 mL/小时
后续 (第 3 周开始, 16 mg/kg) 输注^c	500 mL	100 mL/小时	50 mL/小时, 每小时	200 mL/小时

^a 仅在没有输注相关反应（IRR）的情况下才可考虑递增输注速率。

^b 仅在前一周 16 mg/kg 给药后没有发生 IRR 的情况下，才可使用 500 mL 稀释体积。否则，使用 1000 mL 稀释体积。

^c 仅在此之前输注期间没有发生 IRR 的情况下，才可使用调整后的初始速率（100 mL/小时）进行后续输注（即，从第 3 周开始）。否则，继续按表中所示第 2 周输注速率进行后续输注。

输注相关反应的管理

本品治疗前，应给予输注前用药以降低发生输注相关反应（**IRR**）的风险。

对于任何等级/严重程度的 **IRR**，应立即中断本品输注并对症治疗。

治疗 **IRR** 可能还需要降低输注速率，或者停用本品，具体如下所述（见【**注意事项**】）。

- 1-2 级（轻度至中度）：输注相关反应的症状消退后，可以考虑重新开始输注，但是速率不得大于发生 **IRR** 时输注速率的一半。如果患者未发生任何进一步的 **IRR** 症状，可以继续递增输注速率，增量和间隔视临床情况而定，直至最大速率 200 mL/小时（表 2）。
- 3 级（重度）：输注相关反应的症状消退后，可以考虑重新开始输注，但是速率不得大于发生 **IRR** 时输注速率的一半。如果患者没有出现其他症状，可以重新开始递增输注速率，增量和间隔视临床情况而定（表 2）。如果再次发生 3 级症状，应重复上述步骤。第三次发生≥3 级输注相关反应时，应永久终止本品治疗。
- 4 级（危及生命）：永久终止本品治疗。

漏用剂量

如果未按计划输注本品，应尽快补充给药并对给药方案做相应调整，以维持治疗的给药间隔。

剂量调整

不建议减少本品剂量。如果发生血液学毒性，可能需要延迟给药，以便血细胞计数恢复（见【**注意事项**】）。

推荐的合并用药

输注前用药

每次输注本品前 1-3 小时给予所有患者以下输注前用药，以降低 **IRR** 风险：

- 皮质类固醇（长效或中效）
静脉输注 100 mg 甲基泼尼松龙或等效药物。在第二次输注后，可以减少皮质类固醇剂量（口服或静脉内给予甲基泼尼松龙 60 mg）。
- 退热剂（口服对乙酰氨基酚 650 至 1,000 mg）。
- 抗组胺药（口服或静脉内给予苯海拉明 25 至 50 mg 或等效药物）。

输注后用药

应给予如下输注后药物，以降低迟发性输注相关反应的风险：

每次输注本品后 2 天（从输注后次日开始）每天给予口服皮质类固醇（20 mg 甲基泼尼松龙或等效剂量的中效/长效皮质类固醇，视当地标准而定）。

另外，对于患有慢性阻塞性肺疾病病史的患者，应考虑使用包括短效和长效支气管扩张剂以及吸入性皮质类固醇在内的输注后用药。在前四次输注之后，如果患者没有发生重大 IRR，则可以由医师自行决定停用这些吸入性输注后药物。

带状疱疹病毒再激活的预防

应考虑使用抗病毒预防性治疗来预防带状疱疹病毒再激活。

特殊人群

肾损害

尚未在肾损害受试者中开展本品的正式研究。

根据群体药代动力学（PK）分析，肾损害患者无需调整剂量（见【药代动力学】）。

肝损害

尚未在肝损害受试者中开展本品的正式研究。

根据群体 PK 分析，肝损害患者无需调整剂量（见【药代动力学】）。

给药方法

本品是静脉内用药。使用 9mg/mL（0.9%）氯化钠注射液稀释后静脉内输注。关于给药前本品的稀释说明如下。

本品仅供一次性使用。制备输注液时，请使用以下无菌操作：

- 根据患者的体重，计算所需的本品溶液剂量（mg）和总体积（mL），以及需要使用的本品支数。
- 检查确认本品溶液是无色至淡黄色。如果出现不透明颗粒、变色、或其他异物颗粒，不得使用。
- 使用无菌操作方法，从输液袋/容器中抽除一定体积的 0.9%氯化钠溶液，抽除的体积与所需的本品溶液体积相等。
- 抽取所需体积的本品溶液，并且将其加入含 0.9%氯化钠溶液的输液袋/容器中稀释至适当体积。输液袋/容器必须用聚氯乙烯（PVC）、聚丙烯（PP）、

聚乙烯（PE）或聚烯烃混合物（PP+PE）制成。在恰当的无菌条件下进行稀释。应弃置瓶中剩余的任何未使用的部分。

- 轻轻地倒置输液袋/容器，使溶液混合均匀。请勿振摇。
- 在使用前，肉眼观察注射用药物是否有悬浮微粒或变色。由于本品是一种蛋白质，所以稀释后的溶液可能会产生极微小的透明至白色蛋白质颗粒。如果观察到不透明的颗粒、变色或者异物颗粒，请勿使用。
- 由于本品中不含防腐剂，所以在室温（15℃-25℃）和室内照明条件下保存的稀释后溶液应在 15 小时内（包括输注时间）输注。
- 如果不能立即使用，可以在给药前将稀释后的溶液在冷藏条件（2℃-8℃）下避光保存不超过 24 小时。禁止冷冻。
- 应使用配备流量调节器和管内无菌、无热原、低蛋白结合的聚醚砜（PES）过滤器（孔径为 0.22 或 0.2 微米）的输液器静脉内输注稀释后的溶液。必须使用聚氨酯（PU）、聚丁二烯（PBD）、PVC、PP 或 PE 输液装置。
- 请勿将本品与其他药物在同一静脉通路中同时输注。
- 请勿保存未用完的输液溶液供下次使用。应按照当地要求处置所有未用完的药品或废料。

【不良反应】

以下不良反应信息是来自 4 项开放性临床研究（包括 MMY2002、GEN501、MMY1002 和 MMY1003）中本品单药治疗的数据汇总，共 175 例患者接受本品 16 mg/kg 治疗。本品治疗的中位时间为 3.7 个月。

暴露量

表3汇总了4项临床试验中接受本品16 mg/kg治疗患者的暴露量信息。

表3：本品16 mg/kg的暴露量汇总

	MMY1002 (N=5)	GEN501 (N=45)	MMY2002 (N=106)	MMY1003 (N=19)
总输注次数 (中位数[范围])	8 (1, 18)	13 (1, 30)	11 (1, 33)	14 (1, 20)

安全特性总结

4项汇总的开放性临床研究中共175例接受本品16 mg/kg治疗的患者，最常见的不良反应为输注相关反应（46%）。其他常见的不良反应（≥20%）包括疲乏（35%）、贫血（30%）、中性粒细胞减少症（28%）、恶心（24%）、背痛（22%）、

咳嗽（21%）、发热（21%）、上呼吸道感染（21%）和血小板减少症（20%）。

不良反应列表

表 4 总结了 4 项开放性临床研究中接受本品治疗患者发生的不良反应。

发生频率定义为：十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）和十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。每组不良反应按照严重性降序排列。

表 4： 接受本品 16 mg/kg 治疗的多发性骨髓瘤患者的不良反应

系统器官分类	不良反应	频率 (所有级别)	发生率 (%)	
			任何等级	3-4 级
感染及侵染类疾病	感染性肺炎**	十分常见	13	7*
	上呼吸道感染		21	1*
	鼻咽炎		14	0
血液及淋巴系统疾病	贫血	十分常见	30	18*
	中性粒细胞减少症		28	13
	血小板减少症		20	15
	淋巴细胞减少症		10	6
代谢及营养类疾病	食欲下降	十分常见	14	1*
各类神经系统疾病	头痛	十分常见	11	1*
血管与淋巴管类疾病	高血压***	十分常见	11	5*
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽	十分常见	21	0
	鼻充血		15	0
	呼吸困难		14	1*
胃肠系统疾病	恶心	十分常见	24	0
	腹泻		15	1*
	便秘		14	0
	呕吐		13	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛	十分常见	22	3*
	关节痛		15	0
	四肢疼痛		14	1*
	胸部肌肉骨骼疼痛		11	1*
全身性疾病及给药部位各种反应	疲乏	十分常见	35	2*
	发热		21	1*
	寒战	常见	9	0
各类损伤、中毒及手术并发症	输注相关反应 ^a	十分常见	46	2*

* 无 4 级反应。

** 肺炎还包括大叶性肺炎、肺部感染、感染性肺炎、吸入性肺炎、链球菌性肺炎。

***高血压还包括术语高血压和血压升高。

^a 输注相关反应包括研究者判断的与输注相关的术语，见下文。

输注相关反应

在 4 项本品治疗临床试验（N=175）中，本品首次输注时任何输注相关反应的发生率为 43%，第二次输注和后续输注时的发生率分别为 5%。在第二次或后续输注时没有患者发生 3 级或以上输注相关反应。

发生反应的中位时间为输注后 1.5 小时（范围：0.02-23.23 小时）。因反应而中断输注的发生率为 35%。首次、第二次和后续输注的中位输注持续时间分别为 7 小时、4.4 小时和 3.4 小时。

重度（3 级）输注相关反应包括支气管痉挛、呼吸困难、缺氧和高血压。其他不良输注相关反应（任何级别，≥5%）为鼻充血、咳嗽、寒战、过敏性鼻炎和咽喉刺激。

感染

在 4 项本品治疗研究中，有 11% 的患者报告了 3 级或 4 级感染（MMY1002: 20%；GEN501: 4%；MMY2002: 12%；MMY1003: 16%）。感染性肺炎是最常报告的重度（3 级）感染不良事件。1 例受试者因 H1N1 流感而终止治疗。1 例受试者因感染性肺炎而终止治疗并且死亡，这也是报告的唯一一起致死性感染事件。

带状疱疹再激活

约 3% 的患者报告了带状疱疹再激活，其中有 1% 的患者报告了 3 级事件。带状疱疹再激活没有导致患者终止治疗或死亡。

免疫原性

在研究 MMY1002、GEN501 和 MMY2002 中，有可评价样本的 141 例患者（16mg/kg）均未报告抗本品抗体阳性结果。至临床截止日期时，研究 MMY1003 16 mg/kg 组尚无可用的免疫原性数据。

临床试验中接受达雷妥尤单抗单药治疗（n=199）和联合治疗（n=412）的患者，在治疗期间的多个时间点以及治疗结束后 8 周评价抗达雷妥尤单抗抗体应答。达雷妥尤单抗治疗开始后，联合治疗组 412 例患者中有 2 例的抗达雷妥尤单抗抗体检测呈阳性，且其中 1 例患者产生了抗达雷妥尤单抗的一过性中和抗体，单药治疗组中未出现抗达雷妥尤单抗抗体检测呈阳性的患者。

然而，所用测定法在达雷妥尤单抗高浓度情况下检测抗达雷妥尤单抗抗体具有局限性。因此，抗体出现的发生率可能无法可靠地测定。

其他不良反应

表 5：临床试验中接受达雷妥尤单抗治疗的患者报告的其他不良反应

系统器官分类 不良反应 (%)
感染及侵染类疾病 巨细胞病毒感染 ^a (1%)
胃肠系统疾病 胰腺炎 ^b (1%)

^a 巨细胞病毒性脉络膜视网膜炎、巨细胞病毒性结肠炎、巨细胞病毒性十二指肠炎、巨细胞病毒性肠炎、巨细胞病毒性小肠结肠炎、巨细胞病毒性胃炎、巨细胞病毒性胃肠炎、巨细胞病毒性胃肠感染、巨细胞病毒性肝炎、巨细胞病毒感染、巨细胞病毒性黏膜皮肤溃疡、巨细胞病毒性脊髓脊膜神经根炎、巨细胞病毒性心肌炎、巨细胞病毒性食管炎、巨细胞病毒性胰腺炎、巨细胞病毒性心包炎、巨细胞病毒综合征、巨细胞病毒尿路感染、巨细胞病毒病毒血症、播散型巨细胞病毒感染、巨细胞病毒性脑炎、巨细胞病毒性肺炎。

^b 胰腺炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、高淀粉酶血症、阻塞性胰腺炎、脂肪酶升高。

上市后数据

表 6 给出了达雷妥尤单抗上市后发现不良反应。不良反应的发生频率按以下标准定义：十分常见 ($\geq 1/10$)、常见 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)、偶见 ($\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$)、罕见 ($\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$)、十分罕见 ($< 1/10,000$ ，包括孤立的报告)、未知 (从现有数据中无法估算发生频率)。在表 6 中，根据基于自发报告率的频率类别以及基于临床试验中精确发生率的频率类别 (已知情况下) 显示了不良反应。

表 6：达雷妥尤单抗的上市后不良反应

系统器官分类 不良反应	基于自发报告率的发生率类别	基于临床试验中发生率的发生率类别
免疫系统疾病 速发过敏反应	罕见	未知
感染及侵染类疾病 乙型肝炎病毒再激活	罕见	偶见

【禁忌】

对本品活性成分或任何辅料成份有超敏反应的患者禁用本品。

【注意事项】

输注相关反应

本品可能引起严重的输注相关反应（IRR），包括速发过敏反应（见【不良反应】）。

应在整个输注过程中监测所有患者是否发生 IRR。对于出现任何等级 IRR 的患者，都要在输注后继续监测直至症状消退。

在临床试验中，接受本品治疗的所有患者，约有一半报告了 IRR。

大多数 IRR 发生在首次输注时，严重程度为 1-2 级（见【不良反应】）。4% 的患者在第二次及以上输注时发生 IRR。发生的重度反应包括支气管痉挛、缺氧、呼吸困难、高血压、喉水肿和肺水肿。症状主要包括鼻充血、咳嗽、咽喉刺激、寒战、呕吐和恶心。较不常见的症状包括哮喘、过敏性鼻炎、发热、胸部不适、瘙痒和低血压（见【不良反应】）。

在本品治疗前应给予包括抗组胺药、退热剂和皮质类固醇在内的治疗前用药，以降低受试者发生 IRR 的风险。如果发生任何严重程度的 IRR，应中断本品输注，并根据需要给予药物治疗/支持性治疗。对于发生 1、2 或 3 级 IRR 的患者，重新开始输注时，应降低输注速率。如果发生速发过敏反应或危及生命的输注相关反应（4 级），应立即开始适当的急救复苏，并应立即永久停用本品（见【用法用量】和【禁忌】）。

为降低迟发性 IRR 的风险，所有患者都应在输注本品后口服皮质类固醇。此外，有慢性阻塞性肺疾病病史的患者，如果出现呼吸系统并发症，还需考虑使用输注后药物（例如吸入性皮质类固醇、短效和长效支气管扩张药）（见【用法用量】）。

中性粒细胞减少症/血小板减少症

本品可能会增加背景治疗引起的中性粒细胞减少症和血小板减少症的发生率（见【不良反应】）。

根据生产商提供的背景治疗处方信息，在治疗期间定期监测全血细胞计数。监测中性粒细胞减少症患者有无感染症状。可能需要延迟本品给药，以恢复血细胞计数。不推荐减少本品剂量。考虑使用输血或生长因子给予支持性治疗。

对间接抗球蛋白试验（间接 Coombs 试验）的干扰

达雷妥尤单抗与红细胞（RBC）表面低水平表达的 CD38 结合，干扰相容性试验，包括抗体筛查和交叉配型，可能导致间接 Coombs 试验结果呈阳性。因达雷妥尤单抗导致的间接 Coombs 试验阳性结果可能在达雷妥尤单抗末次输注后 6 个月内持续存在。达雷妥尤单抗与 RBC 的结合可能影响患者血清中次要抗原的抗体检测结果，不影响患者的 ABO 和 Rh 血型测定。

开始达雷妥尤单抗治疗之前，应该测定患者血型并进行抗体筛查。根据当地实践，开始达雷妥尤单抗治疗之前，可以考虑表型分型。红细胞基因分型不受达雷妥尤单抗的影响，可以随时进行。

在计划输血的情况下，应通知输血中心这一间接抗球蛋白试验的干扰因素。如果需要紧急输血，可根据当地血库的惯例使用未经交叉配血的 ABO/RhD 相容 RBC。

达雷妥尤单抗干扰的缓解措施包括用二硫苏糖醇（DTT）处理试剂 RBC 以破坏其与达雷妥尤单抗相结合，或者采取其他经过当地验证的方法。Kell 血型系统对 DTT 处理也敏感，因此在使用经 DTT 处理的红细胞排除或鉴定同种抗体后，应提供 Kell 阴性单位输血。或者也可以考虑进行表型分析或基因分型。

乙型肝炎病毒（HBV）再激活

在接受本品治疗的患者中报告了乙型肝炎病毒（HBV）再激活，其中包括数例致死病例。应在所有患者开始本品治疗前进行 HBV 筛查。

对于 HBV 血清学检测结果呈阳性的患者，应在本品治疗期间以及治疗结束后至少 6 个月内监测 HBV 再激活的临床和实验室指征。应根据现有的临床指南管理患者。如有临床指征，应考虑咨询肝炎疾病专家。

在本品治疗期间发生 HBV 再激活的患者，应暂停本品以及任何类固醇、化疗合并治疗，并给予相应治疗。对于 HBV 再激活得到充分控制的患者，应与有 HBV 治疗专业知识的医生讨论是否重新开始本品治疗。

对评估完全缓解的干扰

达雷妥尤单抗是一种人源性 IgGκ 单克隆抗体，临床上监测内源性 M 蛋白时所用的血清蛋白电泳（SPE）和免疫固定电泳（IFE）检测都可以探测到达雷妥尤单抗。对于携带 IgGκ 骨髓瘤蛋白的部分患者而言，这可能导致 SPE 和 IFE 试

验结果呈假阳性，从而影响根据国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准对完全缓解和疾病进展的判定。

辅料

本品 5 mL 和 20 mL 小瓶分别含 0.4 mmol 和 1.6 mmol（9.3 mg 和 37.3 mg）钠。分别对应世界卫生组织（WHO）建议成人每日钠最大摄入量（2 g）的 0.46% 和 1.86%。

配伍禁忌

除了给药方法中提及的药品之外，本品不得与其他药品混合使用。

对驾驶和机器操作能力的影响

本品对驾驶和机器操作能力没有影响或其影响可忽略不计。然而，有使用本品的患者报告疲乏，驾驶或机器操作时应该考虑这一点。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄女性/避孕

育龄女性应在达雷妥尤单抗治疗期间以及停止达雷妥尤单抗治疗后 3 个月内采取有效的避孕措施。

妊娠

尚无评估达雷妥尤单抗妊娠期用药风险的人体或动物数据。已知 IgG1 单克隆抗体在第一孕期之后可透过胎盘。因此，妊娠期间不得使用达雷妥尤单抗，除非认为对母亲的治疗获益超过对胎儿的潜在风险。如果患者在使用本品期间妊娠，应告知患者胎儿面临的潜在风险。

哺乳

尚不清楚达雷妥尤单抗是否会分泌进入人类或动物乳汁。

母体 IgG 可分泌至人乳中，但由于其在胃肠道中降解而未被吸收，因而不会大量进入新生儿和婴儿的体循环。

尚不清楚达雷妥尤单抗对新生儿/婴儿的影响。应在权衡母乳喂养对婴儿的获益以及治疗对母亲的获益后，再决定停止哺乳或终止本品治疗。

生育力

尚无相关数据可以确定达雷妥尤单抗对男性或女性生育能力的潜在影响（见【毒理研究】）。

【儿童用药】

尚未确定本品治疗 18 岁以下儿童的安全性和疗效。

【老年用药】

无需调整剂量（见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

尚未进行药物相互作用研究。

作为 IgG1 κ 单克隆抗体，达雷妥尤单抗原型的肾排泄和肝酶介导的代谢并非主要的清除途径。因而预计药物代谢酶的变化不会影响达雷妥尤单抗的清除。由于对 CD38 独特表位的高亲和力，预计达雷妥尤单抗不会改变药物代谢酶。

【药物过量】

症状和体征

尚无有关药物过量的临床研究经验。在 1 项临床研究中静脉内给药剂量最高达 24 mg/kg。

治疗

达雷妥尤单抗原药过量无特定解毒剂。如果出现过量，应监测患者的任何不良反应体征或症状，并立即开始适当的对症治疗。

【临床试验】

MMY2002

研究 MMY2002 是一项在既往接受了至少 3 线治疗（包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂）或者对蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂双重耐药的多发性骨髓瘤患者中研究达雷妥尤单抗的疗效和安全性的开放、多中心、II 期临床研究。106 例复发和难治性多发性骨髓瘤患者接受 16 mg/kg 本品治疗，直至疾病进展。患者的中位年龄为 63.5 岁（范围：31-84 岁），11% 的患者 ≥ 75 岁，49% 为男性，79% 为白人。最常见的骨髓瘤类型为 IgG 型（46%）、IgA 型（21%）和轻链型（28%）。分别有 38% 的患者 ISS 分期为 2 期和 3 期。35% 的患者有多于 10 个溶骨性病灶。13% 的患者有髓外浆细胞瘤。患者从初次诊断到入组的中位时间为 4.8（范围：1.1-23.8）年。患者既往接受过治疗线数的中位数为 5。80% 的患者既往接受过自体干细胞移植（ASCT）。患者既往接受过的治疗包括硼替佐米（99%）、来那度胺（99%）、泊马度胺（63%）以及卡非佐米（50%）。基线时，97% 的患者

对既往接受过的最后一线治疗耐药，95%的患者对蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂均耐药，77%的患者对烷化剂耐药，63%的患者对泊马度胺耐药，48%的患者对卡非佐米耐药。

根据独立审查委员会（IRC）评估结果进行预先计划的期中分析的疗效结果见下表 7。

表 7： 研究 MMY2002 中 IRC 评价的疗效结果

疗效终点	本品 16 mg/kg N = 106
总缓解率 ¹ （ORR: sCR+CR+VGPR+PR）[n（%）] 95% CI（%）	31（29.2） （20.8, 38.9）
严格意义的完全缓解（sCR）[n（%）]	3（2.8）
完全缓解（CR）[n]	0
非常好的部分缓解（VGPR）[n（%）]	10（9.4）
部分缓解（PR）[n（%）]	18（17.0）
临床获益率（ORR+MR）[n（%）]	36（34.0）
中位缓解持续时间 [月（95% CI）]	7.4（5.5, NE）
至缓解的中位时间[月（范围）]	1（0.9; 5.6）

¹ 主要疗效终点（国际骨髓瘤工作组标准）

CI = 置信区间；NE = 无法估计；MR = 轻微缓解

不管患者既往接受过哪种类型的抗骨髓瘤治疗，研究 MMY2002 中的总缓解率（ORR）相似。

在中位随访时间为 14.7 个月的生存状况更新中，中位总生存期（OS）为 17.5 个月（95% CI: 13.7, 无法评估）。

GEN501

研究 GEN501 是一项在既往接受过至少 2 种不同抗肿瘤方案治疗且当前没有其他治疗选择的复发或难治性多发性骨髓瘤受试者评价达雷妥尤单抗单药治疗安全性的首次人体试验、开放标签 I/II 期临床研究。本研究中 42 例复发和难治性多发性骨髓瘤患者接受 16 mg/kg 本品治疗，直至疾病进展。患者的中位年龄为 64 岁（范围：44-76 岁），64%为男性，76%为白人。最常见的骨髓瘤类型为 IgG 型（57%）、IgA 型（10%）和轻链型（21%）。52%的患者有多于 10 个溶骨性病灶。10%的患者有髓外浆细胞瘤。患者从初次诊断到入组的中位时间为 5.8（范围：0.8-23.7）年。患者既往接受过治疗线数的中位数为 4。74%的患者既往接受过 ASCT。既往治疗包括硼替佐米（100%）、来那度胺（95%）、泊马度胺（36%）以及卡非佐米（19%）。基线时，76%的患者对既往接受过的最后一线

治疗耐药，64%的患者对蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂均耐药，60%的患者对烷化剂耐药，36%的患者对泊马度胺耐药，17%的患者对卡非佐米耐药。

预先计划的期中分析显示，接受 16 mg/kg 本品治疗后 ORR 达到 36%，CR 为 5%，VGPR 为 5%。中位至缓解时间为 1 个月（范围：0.5-3.2 个月）。尚未达到中位缓解持续时间（95% CI：5.6 个月，无法评估）。

在中位随访时间为 15.2 个月的生存状况更新中，未达到中位 OS（95% CI：19.9 个月，无法评估），74%的受试者仍然存活。

心脏电生理

本品是一种大分子蛋白，直接与离子通道发生相互作用的可能性较低。一项在 83 例复发和难治性多发性骨髓瘤患者（研究 GEN501）中进行的开放性研究中，评价了本品输注（4-24 mg/kg）后对 QTc 间期的影响。在本品达到 C_{max}时，线性混合 PK-PD 分析表明 QTc 间期均值没有出现大幅增加（即大于 20 ms）。

【药理毒理】

药理作用

CD38 为一种造血细胞表面表达的跨膜糖蛋白（48kDa），包括多发性骨髓瘤细胞和其它细胞及组织；CD38 具有多种功能，例如受体介导的粘附、信号转导以及环化酶、水解酶的活性调节。达雷妥尤单抗是一种能与 CD38 结合的 IgG1 κ 人源化单克隆抗体，可直接通过 Fc 介导的交联诱导的细胞凋亡作用，也可通过补体依赖的细胞毒作用（CDC）、抗体依赖的细胞毒作用（ADCC）、抗体依赖的细胞吞噬作用（ADCP）等免疫介导的肿瘤细胞溶解作用，抑制表达 CD38 的肿瘤细胞的生长。达雷妥尤单抗可降低髓源性抑制细胞（CD38+MDSCs）、调节 T 细胞（CD38+T_{regs}）和 B 细胞（CD38+B_{regs}）水平。

NK 细胞表达 CD38，对达雷妥尤单抗介导的细胞溶解作用敏感。达雷妥尤单抗给药后，外周血和骨髓中的总 NK 细胞（CD16+CD56⁺）和活化 NK 细胞（CD16+CD56^{dim}）的绝对计数以及百分比可见降低。

达雷妥尤单抗为大分子蛋白，直接与离子通道相互作用的可能性较小。尚无非临床或临床数据提示达雷妥尤单抗存在潜在的心室去极化延迟作用。

毒理研究

遗传毒性：达雷妥尤单抗尚未进行遗传毒性研究。

生殖毒性：达雷妥尤单抗尚未进行生殖毒性研究。CD38 基因敲除小鼠出生时可见骨密度降低，5 个月后可恢复。

致癌性：达雷妥尤单抗尚未进行致癌性研究。

【药代动力学】

在接受达雷妥尤单抗 0.1 mg/kg-24 mg/kg 静脉输注的复发和难治性多发性骨髓瘤患者中评价了达雷妥尤单抗的药代动力学（PK）。

在 1-24 mg/kg 的各队列中，首次给药后的药物血清浓度峰值（ C_{max} ）大致随剂量增加而成比例增加，药物的分布容积与初始分布至血浆房室中的容积一致。每周一次，末次输注后， C_{max} 增加的比例大于剂量增加的比例，这符合靶点介导的药物处置。AUC 的增加比例高于剂量增加比例，清除率（CL）随着剂量的增加而降低。这些观察结果表明，在较高剂量下，CD38 趋于达到饱和之后，靶点结合清除的影响降至最低，达雷妥尤单抗的清除率因而接近内源性 IgG1 的线性清除率。多次给药后的清除率也降低，这可能与肿瘤负荷降低有关。

终末半衰期随着剂量的增加和重复给药而增加。首次给予 16 mg/kg 剂量后，估计达雷妥尤单抗的终末半衰期均值（标准差[SD]）为 9（4.3）天。达雷妥尤单抗 16 mg/kg 末次给药后的终末半衰期估计值有所增加，但是数据不足无法可靠估算。根据群体 PK 的分析结果，与非特异性线性消除相关的半衰期均值（SD）约为 18（9）天；可以预期，该终末半衰期也是靶点介导的清除完全饱和后以及达雷妥尤单抗重复给药后的半衰期。

采用推荐的治疗方案（剂量为 16 mg/kg），在每周给药周期结束时，血清 C_{max} 的均值（SD）为 915（410.3） $\mu\text{g/mL}$ ，约为首次输注后的 2.9 倍。每周给药周期结束时，给药前血清（谷）浓度均值（SD）为 573（331.5） $\mu\text{g/mL}$ 。

开发了达雷妥尤单抗的群体 PK 模型，以描述达雷妥尤单抗的 PK 特征，并评估协变量对达雷妥尤单抗在多发性骨髓瘤患者中处置的影响。

基于临床试验中 223 例接受达雷妥尤单抗单药治疗的患者数据，群体 PK 分析结果表明，在按照每 4 周给药进入大约第 5 个月时（到第 21 次输注时），达雷妥尤单抗血清浓度达到稳态，稳态时 C_{max} 与首次给药后的 C_{max} 比值的均值（SD）为 1.6（0.5）。中央室分布容积均值（SD）为 56.98（18.07）mL/kg。

根据群体 PK 分析结果，体重被确定为是对达雷妥尤单抗清除率有统计学意义的协变量。因此，对于多发性骨髓瘤患者而言，根据体重给药是一种适合的给药策略。

在 1309 例多发性骨髓瘤患者中，对推荐给药方案进行了达雷妥尤单抗药代动力学模拟。模拟结果证实，除了治疗第一天的 PK 特征外，首次给药时分两次给药和单次给药的 PK 特征相似。

在 22 例既往接受至少 2 线全身性治疗方案失败的复发性或难治性多发性骨髓瘤中国受试者中评估了达雷妥尤单抗单药治疗的药代动力学特征 (MMY1003)，研究结果表明，达雷妥尤单抗单药治疗的药代动力学暴露量在中国受试者中与非中国受试者 (GEN501 和 MMY1002) 中基本相当。群体药代动力学仿真结果同样表明，在推荐的单药给药方案下，达雷妥尤单抗的预计暴露量在中国受试者中与非中国受试者中基本一致。

特殊人群

年龄和性别

基于群体 PK 分析结果，年龄 (范围: 31-93 岁) 对达雷妥尤单抗的 PK 无临床意义的影响，其在较年轻患者 (年龄 < 65 岁, n=515) 中的暴露量与在较年长患者 (年龄 65-75 岁, n=562; 年龄 ≥ 75 岁, n=181) 中的暴露量相似。

群体 PK 分析中，性别对达雷妥尤单抗暴露量的影响不具有临床意义。

肾损害

尚未在肾损害受试者中开展达雷妥尤单抗的正式研究。基于已有的患者肾功能数据，在接受达雷妥尤单抗治疗的患者中进行了群体 PK 分析，其中包括 381 例肾功能正常 (肌酐清除率 [CRCL] ≥ 90 mL/分) 的患者，480 例轻度肾损害患者 (CRCL < 90 且 ≥ 60 mL/分)，376 例中度肾损害患者 (CRCL < 60 且 ≥ 30 mL/分)，20 例重度肾损害或终末期肾病患者 (CRCL < 30 mL/分)。未观察到肾损害患者和肾功能正常患者的达雷妥尤单抗暴露量存在有临床意义的差异。

肝损害

尚未在肝损害受试者中开展达雷妥尤单抗的正式研究。由于 IgG1 分子如达雷妥尤单抗并非通过肝脏途径代谢，因此肝功能改变不大可能影响达雷妥尤单抗消除。

采用群体 PK 分析评估了肝损害对达雷妥尤单抗清除率的影响。在轻度肝损害患者（总胆红素[TB]为 1.0-1.5 x 正常值上限[ULN]或天门冬氨酸氨基转移酶 [AST]>ULN; n=159）、中度肝损害患者（TB 为 1.5-3.0 x ULN; n=6）、重度肝损害患者（TB>3.0 x ULN; n=1）和肝功能正常患者（TB 和 AST≤ULN; n=1081）之间，未观察到达雷妥尤单抗的暴露量存在具有临床意义的差异。

人种

根据群体 PK 分析结果，达雷妥尤单抗在白人（n=1046）和非白人（n=212）受试者中的暴露量相似。

【贮藏】

冰箱冷藏（2°C-8°C）。

请勿冷冻。

置于原包装中避光储存。

关于药品稀释后的贮存条件，请参阅【有效期】。

【包装】

配有橡胶密封塞和铝制易掀盖的 1 型玻璃小瓶，内装 5 mL 溶液，其中含 100 mg 达雷妥尤单抗。

配有橡胶密封塞和铝制易掀盖的 1 型玻璃小瓶，内装 20 mL 溶液，其中含 400 mg 达雷妥尤单抗。

包装规格：1 瓶/盒。

【有效期】

未开启的药瓶

24 个月。

稀释后

从微生物学的角度来看，除非打开/稀释的方法能够排除微生物污染的风险，否则应立即使用本品。如果不能立即使用，由使用者负责遵守使用期间的贮存时间和条件，在冷藏（2°C-8°C）避光条件下贮存不得超过 24 小时，之后在室温（15°C-25°C）和室内照明条件下不得超过 15 小时（包括输注时间）。

【执行标准】

进口药品注册标准：JS20180020

【进口药品注册证号】

100mg/5ml/瓶：S20190029

400mg/20ml/瓶：S20190030

【药品上市许可持有人】

名称：Janssen-Cilag International NV

注册地址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

【生产企业】

企业名称：Cilag AG

生产地址：Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, 瑞士（同时负责次级包装）

【国内联系方式】

名称：西安杨森制药有限公司

地址：陕西省西安市高新区草堂科技产业基地草堂四路 19 号

邮政编码：710304

电话号码：400 888 9988

传真号码：（029）8257 6616

网址：<http://www.xian-janssen.com.cn>