核准日期：2021 年 09 月 30 日

修改日期：2023 年 05 月 19 日

2023 年 06 月 06 日

2023 年 06 月 29 日

2024 年 07 月 06 日

2024 年 12 月 12 日

2025 年 03 月 17 日

2025 年 04 月 24 日

达雷妥尤单抗注射液（皮下注射）说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：达雷妥尤单抗注射液（皮下注射）

商品名称：兆珂速/DARZALEX FASPRO

英文名称：Daratumumab Injection（Subcutaneous Injection）

汉语拼音：Daleituoyou Dankang Zhusheye（Pixia Zhushe）

【成份】

主要成份：达雷妥尤单抗

辅料：重组人透明质酸酶（rHuPH20）、L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、L-蛋氨酸、聚山梨酯 20、山梨醇（E420）和注射用水。

【性状】

溶液澄清至乳白色，无色至黄色。

【适应症】

多发性骨髓瘤

本品适用于：

（1） 与来那度胺和地塞米松联合用药或与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者。

（2） 与来那度胺和地塞米松联合用药或与硼替佐米和地塞米松

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

联合用药治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者。

（3） 与泊马度胺和地塞米松联合用药治疗既往接受过至少一线治疗（包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂）的多发性骨髓瘤患者。

（4） 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。

原发性轻链型淀粉样变

本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松适用于新诊断的原发性轻链型淀粉样变患者。本方案不适合也不推荐用于患有 NYHA IIIB 级或 IV 级心脏疾病或 Mayo IIIB 期的原发性轻链型淀粉样变患者。

基于替代终点血液学完全缓解率结果附条件批准上述适应症。本适应症的完全批准将取决于生存获益相关临床终点的结果。

【规格】

1800mg（15 ml）/瓶

【用法用量】

本品不用于静脉给药，应仅使用规定剂量进行皮下注射给药。

本品应由医务人员给药，首次给药应在配有急救设施的条件下进行。

务必对药瓶标签进行检查，以确保按照处方给予患者适当的制剂和剂量。

对于目前正在接受达雷妥尤单抗静脉制剂治疗的患者，可在下一次计划给药时使用本品皮下注射液替代达雷妥尤单抗静脉制剂。

应给予注射前和注射后药品，以降低达雷妥尤单抗输注相关的全身或局部反应的风险。见下文“建议的合并用药”和**【注意事项】**。

在开始本品治疗前，先对患者进行血型鉴定和红细胞抗体筛查。

用法用量

多发性骨髓瘤

单药治疗、与来那度胺或泊马度胺联合用药治疗（4 周为一个周期的给药方案）的标准给药方案：

根据表 1 中的以下给药方案，本品建议的剂量为 1,800 mg，给药时间约为 3-5 分钟。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 1： 本品单药治疗、与来那度胺和地塞米松（Rd）、泊马度胺和地塞米松（Pd）联合用药治疗（4 周为一个周期的给药方案）的标准给药方案

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。

地塞米松应按照 40 mg/周的剂量给药（或在年龄>75 岁的患者中降低剂量至 20 mg/周）。

与本品联合用药的药品的剂量和给药方案见【临床试验】和相关产品说明书。

与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合治疗时的给药方案（6 周为一个周期的给药方案）：

根据表 2 中的以下给药方案，本品建议的剂量为 1,800 mg，给药时间约为 3-5 分钟。

表 2： 本品与硼替佐米、美法仑和泼尼松（VMP）联合用药治疗的给药方案（6 周为一个周期的给药方案）

周	给药方案
第 1-6 周	每周一次（共给药 6 次）
第 7-54 周 [a]	每 3 周一次（共给药 16 次）
从第 55 周起直到疾病进展 [b]	每 4 周一次

[a] 每 3 周给药一次方案的首次给药时间为第 7 周

[b] 每 4 周给药一次方案的首次给药时间为第 55 周

在第一个 6 周周期的第 1、2、4 和 5 周，每周给予硼替佐米两次，在之后的 8 个 6 周周期中的第 1、2、4 和 5 周，每周给药一次。与本品联合用药的药品的剂量和给药方案见【临床试验】。

与硼替佐米联合用药的给药方案（3 周为一个周期的给药方案）：

根据表 3 中的以下给药方案，本品建议的剂量为 1,800 mg，给药时间约为 3-5 分钟。

表 3： 本品与硼替佐米和地塞米松（Vd）联合用药治疗的给药方案（3 周为一个周期的给药方案）

周	给药方案
第 1-9 周	每周一次（共给药 9 次）

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

第 10-24 周 [a]	每 3 周一次（共给药 5 次）
从第 25 周起直到疾病进展 [b]	每 4 周一次

[a] 每 3 周给药一次方案的首次给药时间为第 10 周

[b] 每 4 周给药一次方案的首次给药时间为第 25 周

应在硼替佐米的前 8 个治疗周期的第 1、2、4、5、8、9、11 和 12 天给予地塞米松 20 mg，或在年龄>75 岁、体重过轻（BMI<18.5）、糖尿病控制不佳或既往类固醇治疗不耐受的患者中降低剂量至 20 mg/周。

与本品联合用药的药品的剂量和给药方案见**【临床试验】**。

原发性轻链型淀粉样变

与硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松联合用药的给药方案（4 周为一个周期）

根据表 4 中的给药方案，本品建议的剂量为 1,800 mg，给药时间约为 3 -5 分钟。

表4： 本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（4周为一个周期）用于原发性轻链型淀粉样变的给药方案

周	**给药方案**
第1周-第8周	每周一次（共给药8次）
第9周-第24周[a]	每2周一次（共给药8次）
从第25周起直到疾病进展或最多2年[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周给药一次方案的首次给药时间为第25周。

与本品联合使用的药品的剂量和给药方案见**【临床试验】**和相关产品说明书。

漏用剂量

如果未按计划给予本品，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】**）。关于与本品联合使用的药品的信息，见相关产品说明书。如果符合以下任何标准，则必须暂停所有研究治疗以便从毒性反应中恢复。暂停达雷妥尤单抗联合用药方案的标准是：

- 4级血液学毒性（贫血，中性粒细胞减少症或血小板减少症）
- 3级或以上血小板减少症伴出血

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

- 任何等级的发热性中性粒细胞减少症
- 出现感染的中性粒细胞减少症，任何等级
- 对于其他根据研究者的医学意见，会对患者造成更多风险的3级或4级毒性。

可能会暂停达雷妥尤单抗联合用药方案的所有药物直至毒性缓解至2级或以下再考虑恢复用药。

无需通过调整本品的速率或剂量来管理输注相关反应。

建议的合并用药

注射前用药

应在本品每次给药前1-3小时给予所有患者注射前用药（口服或静脉注射），以降低输注相关的全身或局部反应，具体如下：

- 皮质类固醇（长效或中效）
  - 单药治疗：

甲强龙100 mg，或等效药物。在第二次注射后，皮质类固醇剂量可以减少为甲强龙60 mg。

  - 联合治疗：

地塞米松20 mg（或等效药物），在每次皮下注射本品溶液前给药。当地塞米松是背景治疗方案规定的皮质类固醇时，在本品给药日地塞米松将作为注射前药品进行给药（见**【临床试验】**）。若患者在本品给药日接受地塞米松（或等效药物）作为注射前给药，则不应再给予其他额外的达雷妥尤单抗联合用药方案规定的皮质类固醇（如泼尼松）。

- 退热剂（口服对乙酰氨基酚650 mg至1,000 mg）。
- 抗组胺药（口服或静脉内给予苯海拉明 25 mg至50 mg，或等效药物）。

注射后用药

应给予注射后用药，以降低迟发性输注相关的全身或局部反应的风险，具体如下：

  - 单药治疗：

每次注射本品后2天（从注射后次日开始）每天给予口服皮质类固醇（甲

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

强龙20 mg或等效剂量的中效/长效皮质类固醇，视当地标准而定）。

- 联合治疗：

在本品注射后次日，考虑口服低剂量甲强龙（≤20 mg）或等效药物。然而，如果在本品注射后次日使用了达雷妥尤单抗联合用药规定的皮质类固醇（例如地塞米松），可能不需要再额外给予注射后药品（见**【临床试验】**）。

在前三次给药之后，如果患者没有出现重度输注相关反应，则可以停用注射后皮质类固醇（除外任何达雷妥尤单抗联合用药方案中的皮质类固醇）。

另外，对于有慢性阻塞性肺病病史的患者，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注射后药品。在前四次注射之后，如果患者没有发生重大输注相关反应，则可以由医师自行决定停用这些吸入性注射后药品。

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以预防带状疱疹病毒再激活。

特殊人群

肾损害

尚未在肾损害患者中开展正式研究。

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

肝损害

尚未在肝损害患者中开展正式研究。由于达雷妥尤单抗等IgG1分子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。

肝损害患者无需调整剂量（见**【临床药理】**）。

老年人

老年患者无需进行剂量调整（见**【临床药理】**）。

儿童

尚无本品用于18岁以下患者的临床研究资料。

体重（＞120 kg）

基于全球数据对有限数量的体重＞120 kg的患者使用固定剂量（1,800 mg）

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

的本品进行了研究，尚未确定在这些患者中的疗效。目前尚无根据体重调整剂量的建议（见**【注意事项】**和**【临床药理】**）。

给药方法

本品不用于静脉给药，应仅使用规定剂量进行皮下注射给药，给药前的特殊注意事项如下：

本品必须由医务人员进行注射。

本品仅供一次性使用，且应在药瓶开封后立即使用。

本品应为澄清至乳白色和无色至黄色溶液。如果发现不透明颗粒物、变色或者其它异物颗粒，请勿使用。

本品与聚丙烯或聚乙烯注射器材料；聚丙烯、聚乙烯或聚氯乙烯（PVC）皮下输注器；以及不锈钢转移器和注射针头具有良好的相容性。

未开封的药瓶

从冷藏储存（2℃-8℃）条件下取出本品药瓶，并平衡至环境温度（≤30℃）。在环境温度和环境光照条件下，未开封药瓶可在原装纸板箱中避光储存最多24小时。请避免阳光直射。不要摇晃。

含药注射器

在受控和经过验证的无菌条件下准备给药注射器。一旦从药瓶转移至注射器中，本品在冷藏条件下可储存24小时，之后在15℃-25℃和环境光照下储存不超过12小时（见**【有效期】**）。如果储存在冰箱中，给药前允许溶液平衡至环境温度。

为避免针头堵塞，临注射前再将皮下注射针或皮下输注器连接到注射器上。

在大约3 -5分钟内，将15 mL本品皮下注射至肚脐右侧或左侧约7.5 cm的腹部皮下组织中。请勿在身体其他部位皮下注射本品溶液，因为暂无可用数据。

连续注射时应轮换注射部位。

本品不得在皮肤发红、青肿、触痛、发硬或有瘢痕的部位注射。

如果患者出现疼痛，应暂停注射或者放缓注射速率。如果放缓注射速率后疼痛未缓解，可在腹部的另一侧选择另一个注射部位给予剩余剂量。在本品治疗期间，请勿在相同的部位皮下注射其他药品。

未用完的药品或废料应按当地要求进行处理。

【不良反应】

下列具有临床意义的不良反应在后文的**【注意事项】**部分有更多的信息：

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

- 超敏反应和其他给药反应
- 原发性轻链型淀粉样变患者的心脏毒性
- 中性粒细胞减少症
- 血小板减少症

由于临床试验的条件各异，不同药物的临床试验中观察到的不良反应发生率没有直接可比性，也无法反映临床实践中观察到的不良反应发生率。

在全球临床研究中共有853例患者暴露于本品，包括312例患者接受本品单药治疗（中位治疗时间为5.5个月）和541例接受本品联合治疗（中位治疗时间为2.6-11.5个月），其中包括193例接受本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）治疗（D-VCd中位治疗时间为9.6个月）。

本品单药治疗或联合治疗时最常见的任何级别不良反应（≥20%）为中性粒细胞减少症、上呼吸道感染、贫血、血小板减少症、腹泻、便秘和疲乏。严重不良反应（≥2%）为感染性肺炎、败血症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、腹泻和发热。

本品的安全性特征与静脉制剂相似，但IRR发生率较低。在III期研究MMY3012中，中性粒细胞减少症是本品皮下制剂组报告频率比达雷妥尤单抗静脉制剂组高出≥5%的唯一不良反应（3级或4级：分别为13%和8%）。

安全性特性

多发性骨髓瘤

共有660例多发性骨髓瘤患者暴露于本品，包括来自一项III期阳性对照试验（研究MMY3012）中接受本品单药治疗的260例患者和来自一项III期阳性对照试验（研究MMY3013）中接受本品联合泊马度胺和地塞米松（D-Pd）治疗的149例患者，四项开放性临床研究，包括接受本品单药治疗（N=52，研究MMY1010、MMY1004和MMY1008）以及本品联合治疗（研究MMY2040，其中患者接受本品联合硼替佐米、美法仑和泼尼松治疗（D-VMP，n=67）、联合来那度胺和地塞米松治疗（D-Rd，n=65）或联合硼替佐米、来那度胺和地塞米松治疗（D-VRd，n=67））。

最常见的不良反应（≥20%）包括中性粒细胞减少症、上呼吸道感染、贫血、血小板减少症、腹泻和发热。3级或4级不良反应（≥5%）包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、淋巴细胞减少症、感染性肺炎和白细胞减少症。严重

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

不良反应（≥2%）包括感染性肺炎、发热、败血症、流感、中性粒细胞减少症、血小板减少症和腹泻。6.5%的患者因不良事件而永久停用本品，导致永久停用本品的不良事件发生率均 < 1%，包括血小板减少症、高钙血症、贫血、急性肾损伤和感染性肺炎。31.2%的患者因不良事件而调整剂量（定义为延迟给药或跳过给药），在≥3%的患者中发生的需要调整剂量的不良事件包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和感染性肺炎。

不良反应列表

表5总结了接受本品治疗多发性骨髓瘤患者发生的不良反应。

发生频率定义为：十分常见（≥1/10）、常见（≥1/100至＜1/10）、偶见（≥1/1,000至＜1/100）、罕见（≥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 5： 接受达雷妥尤单抗皮下给药治疗的多发性骨髓瘤患者中的不良反应；汇总不良反应安全性数据集

系统器官分类	不良反应	频率（任何等级）	发生率（%）	
			任何级别	3-4级
感染及侵染类疾病	上呼吸道感染[a]	十分常见	31	1[#]
	感染性肺炎[a]		18	11
	支气管炎[a]	常见	8	＜1[#]
	尿路感染		5	1[#]
	流感		3	1[#]
	败血症[a]		2	2
	乙型肝炎病毒再激活[a]	偶见	＜1	0
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症[a]	十分常见	41	35
	贫血[a]		30	13
	血小板减少症[a]		30	17
	白细胞减少症[a]		15	8
	淋巴细胞减少症[a]		15	12
免疫系统疾病	低丙种球蛋白血症[a]	常见	1	0
代谢及营养类疾病	高血糖症	常见	6	3
	低钙血症		6	＜1[#]
	食欲下降		5	＜1[#]
	脱水		1	＜1[#]

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 5： 接受达雷妥尤单抗皮下给药治疗的多发性骨髓瘤患者中的不良反应；汇总不良反应安全性数据集

系统器官分类	不良反应	频率（任何等级）	发生率（%）	
			任何级别	3-4级
各类精神系统疾病	失眠	十分常见	11	2#
各类神经系统疾病	外周感觉神经病变	十分常见	13	1
	头晕	常见	6	0
	头痛		6	0
	感觉异常		3	0
	昏厥		3	2#
心脏器官疾病	房颤	常见	2	1
血管与淋巴管类疾病	高血压[a]	常见	6	3#
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽[a]	十分常见	12	＜1#
	呼吸困难[a]		10	2
	肺水肿[a]	偶见	＜1	＜1#
胃肠系统疾病	腹泻	十分常见	22	3#
	便秘		17	＜1#
	恶心		12	＜1#
	呕吐	常见	8	＜1#
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹	常见	7	＜1#
	瘙痒		4	＜1#
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛	十分常见	13	1#
	关节痛	常见	9	＜1#
	肌痉挛		7	＜1#
	胸部肌肉骨骼疼痛		7	＜1#
全身性疾病及给药部位各种反应	发热	十分常见	20	＜1#
	疲乏		18	3#
	乏力		15	2
	外周水肿[a]		11	＜1#
	注射部位反应[b]	常见	7	0
	寒战		5	＜1#
各类损伤、中毒及手术并发症	输注相关反应[c]	常见	9	1#

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 5： 接受达雷妥尤单抗皮下给药治疗的多发性骨髓瘤患者中的不良反应；汇总不良反应安全性数据集

系统器官分类	不良反应	频率（任何等级）	发生率（%）	
			任何级别	3-4级

[#] 无4级事件
[a] 表示一组术语。
[b] 注射部位反应包括研究者确定的与达雷妥尤单抗注射相关的术语。
[c] 输注相关反应包括研究者确定的与达雷妥尤单抗注射相关的术语。

注：基于接受达雷妥尤单抗皮下给药治疗的660例多发性骨髓瘤患者。

输注相关反应（IRR）

在本品临床研究（单药治疗和联合治疗；N=660）中，首次注射本品（1,800 mg，第1周）后任何级别IRR的发生率为8.6%，第2周注射后为0.2%，后续注射后为0.9%。在1.1%的患者中观察到3级IRR。无患者发生4级IRR。

IRR的体征和症状可能包括呼吸道症状，如鼻充血、咳嗽、咽喉刺激、过敏性鼻炎、哮鸣以及发热、胸痛、瘙痒、寒战、呕吐、恶心、低血压和视物模糊。发生的重度反应包括支气管痉挛、缺氧、呼吸困难、高血压、心动过速和眼部不良反应（包括脉络膜渗漏、急性近视和急性闭角性青光眼）。

注射部位反应（ISR）

在本品临床研究（N=660）中，任何级别注射部位反应的发生率为6.8%。未发生3级或4级ISR。注射部位最常见（>1%）的ISR为注射部位红斑。

感染

在接受达雷妥尤单抗单药治疗的多发性骨髓瘤患者中，本品皮下制剂组（52.9%）与达雷妥尤单抗静脉制剂组（50.0%）的总体感染发生率相似。本品皮下制剂和达雷妥尤单抗静脉制剂的3级或4级感染发生率也相似（分别为11.7%和14.3%）。大多数感染是可控的，很少导致治疗终止。肺炎是各研究中最常报告3级或4级感染。

在接受本品皮下制剂联合治疗的多发性骨髓瘤患者中报告了以下事件：

新诊断的多发性骨髓瘤患者研究：

3级或4级感染：D-VMP 12%

5级（致死性）感染：D-VMP 3%

复发性/难治性多发性骨髓瘤患者研究：

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

3级或4级感染：DRd：23%；DPd：28%，Pd：23%

5级（致死性）感染：DRd：0%；DPd：5%，Pd：3%

缩略语：D=达雷妥尤单抗；Rd=来那度胺-地塞米松；Pd=泊马度胺-地塞米松；VMP=硼替佐米-美法仑-泼尼松。

原发性轻链型淀粉样变：本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松用药：

在研究AMY3001中评价了本品与硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）联合治疗的安全性。患者接受本品1,800 mg/30,000 U皮下给药，第1周-第8周每周一次，第9周-第24周每2周一次，从第25周开始每4周一次，直至疾病进展、或出现不可耐受的毒性、或从首次给药开始至多2年之时。在接受过D-VCd治疗的患者中，74%的患者接受治疗达到或超过6个月，32%的患者接受治疗超过1年。

接受D-VCd方案的患者中有43%发生严重不良反应。D-VCd组中至少5%的患者发生的严重不良反应为感染性肺炎（9%）、心力衰竭（8%）和败血症（5%）。11%的患者发生致死性不良反应。超过1例患者发生的致死性不良反应包括心脏骤停（4%）、猝死（3%）、心力衰竭（3%）和败血症（1%）。

5%的患者因不良反应而永久停用本品。导致1例以上患者永久停用本品的不良反应为感染性肺炎、败血症和心力衰竭。

36%接受本品的患者因不良反应而中断给药（定义为延迟给药或跳过给药）。在≥3%的患者中发生的需要中断给药的不良反应包括上呼吸道感染（9%）、感染性肺炎（6%）、心力衰竭（4%）、疲乏（3%）、带状疱疹（3%）、呼吸困难（3%）和中性粒细胞减少症（3%）。

最常见的不良反应（≥20%）为上呼吸道感染、腹泻、外周水肿、便秘、疲乏、外周感觉神经病变、恶心、失眠、呼吸困难和咳嗽。

表6总结了AMY3001中接受本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）治疗的患者发生的不良反应。

表 6： 在 AMY3001 中接受本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）治疗的原发性轻链型淀粉样变患者中发生的任一治疗组发生率≥10%且组间差异>5%的不良事件

	D-VCd（N=193）		VCd（N=188）	
不良反应	所有级别（%）	3-4 级（%）	所有级别（%）	3-4 级（%）
感染				
上呼吸道感染[a]	40	1#	21	1#

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 6： 在 AMY3001 中接受本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）治疗的原发性轻链型淀粉样变患者中发生的任一治疗组发生率≥10%且组间差异>5%的不良事件

不良反应	D-VCd（N=193）		VCd（N=188）	
	所有级别（%）	3-4 级（%）	所有级别（%）	3-4 级（%）
感染性肺炎[b]	15	10	9	5
胃肠系统疾病				
腹泻	36	6#	30	4
便秘	34	2#	29	0
各类神经系统疾病				
外周感觉神经病变	31	3#	20	2#
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
呼吸困难[c]	26	4	20	4#
咳嗽[d]	20	1#	11	0
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
背痛	12	2#	6	0
关节痛	10	0	5	0
肌痉挛	10	1#	5	0
心脏疾病				
心律不齐[e]	11	4	5	2
全身性疾病及给药部位各种反应				
注射部位反应[f]	11	0	0	0

#仅发生了3级不良反应。

[a] 上呼吸道感染包括喉炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道合胞病毒感染、呼吸道感染、呼吸道病毒感染、鼻炎、鼻病毒感染、鼻窦炎、扁桃体炎、气管炎、上呼吸道感染、上呼吸道细菌感染和病毒性上呼吸道感染。

[b] 肺炎包括下呼吸道感染、肺炎、吸入性肺炎和肺炎球菌性肺炎。

[c] 呼吸困难包括呼吸困难和活动时呼吸困难。

[d] 咳嗽包括咳嗽和咳痰。

[e] 心律失常包括房扑、房颤、室上性心动过速、心动过缓、心律失常、缓慢性心律失常、心脏扑动、期外收缩、室上性期外收缩、室性心律失常、室性期外收缩、房性心动过速、室性心动过速。

[f] 注射部位反应包括研究者确定的与达雷妥尤单抗注射相关的术语。

在接受本品与硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）联合治疗的患者中发生的未被纳入表 6 的临床相关不良反应包括：

- **皮肤及皮下组织类疾病：**皮疹、瘙痒症
- **各类神经系统疾病：**感觉异常
- **全身性疾病及给药部位各种反应：**输液反应、寒战
- **心脏疾病：**心力衰竭[a]、心脏骤停
- **代谢及营养类疾病：**高血糖症、血钙过少、脱水

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

- **感染：**支气管炎、带状疱疹、败血症、尿路感染、流行性感冒
- **血管与淋巴管类疾病：**高血压
- **各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：**胸部肌肉骨骼疼痛
- **胃肠系统疾病：**胰腺炎
- **呼吸系统、胸及纵隔疾病：**肺水肿

[a] **心力衰竭发生于11%的患者，其包括心功能不全、心力衰竭、充血性心力衰竭、心血管功能不全、舒张功能不全、肺水肿和左心室功能不全。**

表 7 总结了 AMY3001 中接受本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）治疗的患者的实验室检查异常。

表 7： AMY3001 中接受本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）治疗的患者其选定的相对于基线恶化的血液学实验室检查异常

	D-VCd		VCd	
实验室检查异常	**所有级别（%）**	**3-4 级（%）**	**所有级别（%）**	**3-4 级（%）**
淋巴细胞减少	81	54	71	46
血红蛋白减少	66	6	70	6
白细胞减少	60	7	46	4
血小板减少	46	3	40	4
中性粒细胞减少	30	6	18	4
分母是基于具有每项实验室检查基线和基线后实验室检查值的患者例数，D-VCd组N=188，VCd组N=186。				

心脏不良反应

在接受本品联合 VCd（D-VCd）的患者中，72%的患者基线时心脏受累，Mayo 心脏分期为 I 期（3%）、II 期（46%）和 III 期（51%）。16%的患者发生严重心脏疾病（8%的患者为 Mayo 心脏 I 期和 II 期，28%为 III 期）。在>2%患者中发生的严重心脏疾病包括心力衰竭（8%）、心脏骤停（4%）和心律不齐（4%）。10%接受本品联合 VCd（D-VCd）的患者（5%的患者为 Mayo 心脏 I 期和 II 期，19%为 III 期）发生致死性心脏疾病。D-VCd 组超过 1 例患者发生的致死性心脏疾病包括心脏骤停（4%）、猝死（3%）和心力衰竭（3%）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

研究 AMY3001 中 2 个治疗组的总体死亡（D-VCd 14% vs. VCd 15%）主要是由于原发性轻链型淀粉样变相关心肌病所致，中位随访时间为 11.4 个月。

免疫原性

与所有治疗性蛋白一样，本品可能具有免疫原性。抗体形成的检测高度依赖于测定的敏感性和特异性。此外，检测中观察到的抗体（包括中和抗体）阳性发生率可能也会受到其他因素的影响，包括：分析方法、样本的处理、样本收集的时限、合并用药和基础疾病。基于上述原因，将下文描述的研究中抗体发生率与其他研究或其他达雷妥尤单抗产品或其他透明质酸酶产品的抗体发生率进行直接比较可能具有误导性。

在接受本品单药治疗或联合治疗的患者中，在治疗期间出现抗达雷妥尤单抗抗体者占比＜1%。

在接受本品单药治疗或联合治疗的多发性骨髓瘤和原发性轻链型淀粉样变患者中，治疗期间出现非中和性抗 rHuPH20 抗体的发生率为 7.1%（58/812）。没有发现抗 rHuPH20 抗体影响达雷妥尤单抗的暴露量。抗 rHuPH20 抗体检测结果呈阳性的患者中均未检出中和抗体。

其他不良反应

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见表 8。

表8：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、巨细胞病毒性胃肠道感染、巨细胞病毒性肝炎、巨细胞病毒感染、巨细胞病毒性皮肤粘膜溃疡、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、巨细胞病毒性尿路感染、巨细胞病毒血症、播散性巨细胞病毒感染、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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

上市后数据

通过本品在境外获批后的使用确定了下列不良反应。由于这些反应来自自发性报告，人群数量不确定，因此，并不总是能可靠地估算其发生率或者明确事件与药品暴露之间的因果关系。

免疫系统：速发过敏反应

感染：李斯特菌病、COVID-19

【禁忌】

对达雷妥尤单抗、重组人透明质酸酶或制剂中的任何成份有超敏反应史的患者禁用。

【注意事项】

超敏反应和其他给药反应

使用本品可能会发生给药相关全身性反应（包括重度或危及生命的反应）和注射部位局部反应。

全身反应

在 853 例接受本品单药治疗或联合治疗的患者组成的合并安全性人群中，8.8%的患者出现了给药相关全身性反应（2 级：3.4%，3 级：0.8%）。首次注射后，在患者中给药相关全身性反应发生率为 8.1%，第二次注射后发生率为 0.4%，之后注射的累计发生率为 1.1%。至反应发生的中位时间为 3.2 小时（范围：9 分钟至 3.5 天）。在 75 例患者发生的 130 起给药相关全身性不良反应中，有 110（85%）发生在本品给药当天。1%的患者发生了给药相关迟发性全身性反应。

重度反应包括支气管痉挛、缺氧、呼吸困难、高血压、心动过速和眼部不良反应（包括脉络膜渗漏、急性近视和急性闭角性青光眼）。给药相关全身性反应的其他体征和症状可能包括呼吸道症状，如鼻充血、咳嗽、咽喉刺激、过敏性鼻炎和哮鸣，以及发热、胸痛、瘙痒症、寒战、呕吐、恶心、低血压和视物模糊。

预先给予患者组胺-H1 受体拮抗剂、对乙酰氨基酚和皮质类固醇。监测患者是否出现给药相关全身性反应，尤其是在首次和第二次注射后。对于速发过敏反应或危及生命（4 级）的给药相关反应，应立即停药并永久终止本品治疗。根据给药方案和病史，考虑在本品给药后给予皮质类固醇和其他药物，以尽量减少延迟（定义为给药后第二天发生）给药相关全身性反应的风险。如果出现眼部症状，

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

应中断本品输注，并立即进行眼科评估，之后才可重新开始本品治疗。（见**【用法用量】**）。

局部反应

在该合并安全性人群中，7.7%的患者发生注射部位反应，包括 0.6%的患者发生 2 级反应。最常见（＞1%）的注射部位反应是注射部位红斑。这些局部反应在开始给予本品后至发生的中位时间为 5 分钟（范围：0 分钟至 6.5 天）。监测是否出现局部反应并考虑对症治疗。

原发性轻链型淀粉样变的心脏毒性

在接受本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松（D-VCd）的原发性轻链型淀粉样变患者中发生了严重或致死性心脏不良反应（见**【不良反应】**）。16%的患者发生严重心脏疾病，10%的患者发生致死性心脏疾病。在患有NYHA IIIA级或Mayo IIIA期疾病的患者中可能存在更高的风险。未在患有NYHA IIIB或IV级疾病的患者中进行研究。

对心脏受累的原发性轻链型淀粉样变患者，应更频繁地监测原发性轻链型淀粉样变心脏不良反应，并酌情给予支持性治疗。

中性粒细胞减少症/血小板减少症

本品可能会增加联合方案中其他药物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】**）。

根据联合方案中其他药物生产商的处方信息，在治疗期间定期监测全血细胞计数。对中性粒细胞减少症患者，应监测其是否出现感染体征。可能需要延迟本品给药，以等待血细胞计数恢复（见**【用法用量】**）。在接受本品治疗的体重较轻患者中，观察到中性粒细胞减少症的发生率较高；然而，这与严重感染的发生率较高无关。不推荐减少本品剂量。可考虑输血或使用生长因子等支持性治疗。

胚胎-胎儿毒性

根据药物的作用机制，对孕妇用药时，本品可能会造成胚胎损害。本品可能导致胎儿免疫细胞耗竭和骨密度降低。应向孕妇告知对胎儿造成的潜在风险。建议有生育能力女性在本品治疗期间和末次给药后3个月内采用有效的避孕措施。

对间接抗球蛋白检测（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，可能导致间接Coombs试验结果呈阳性。达雷妥尤单抗导致的间接Coombs试验阳性结果可能在

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

达雷妥尤单抗末次给药后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，但不影响患者的ABO和Rh血型测定。

在开始达雷妥尤单抗治疗之前，应测定患者血型并进行筛选。根据当地实践，在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（见**【药物相互作用】**）。如果需要紧急输血，根据紧急输血或大量输血的机构协议发放血液，输注ABO/RhD等同型或相容的红细胞。

达雷妥尤单抗干扰的解决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。

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（见**【药物相互作用】**）。对于有IgG κ型M蛋白的骨髓瘤患者而言，这一干扰可影响完全缓解和疾病进展的判定。

在持续的非常好的部分缓解患者中，如果怀疑存在达雷妥尤单抗干扰，应考虑采用经验证的本品特异性IFE试验（例如，达雷妥尤单抗干扰移除剂）区分本品和患者血清中的其他内源性M蛋白，以确定是否获得完全缓解。

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再激活，其中包括数例致死性病例。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标。根据目前的临床指南治疗受试者。根据临床指征，考虑咨询肝病专家。

在接受本品治疗期间发生HBV再激活的患者中，暂停本品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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

溶血症

理论上有溶血的风险。将在临床研究和上市后安全性数据中持续监测该安全性信号。

体重（＞120 kg）

对于体重＞120 kg的患者本品的有效性可能会有所降低（见**【用法用量】**和**【临床药理】**）。

辅料

本品含有山梨醇（E420）。罕见的遗传性果糖不耐受症（HFI）患者不应使用本品。

本品每剂的钠含量少于1 mmol（23 mg），即基本上“不含钠”。

配伍禁忌

除了**【用法用量】**中提及的药品之外，本品不得与其他药品一起使用。

对驾驶和操作机器能力的影响

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，有使用达雷妥尤单抗的患者报告疲乏，驾驶或操作机器时应该考虑这一点。

请将本品置于儿童不易拿到处。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄女性/避孕

育龄女性应在本品治疗期间以及停止本品治疗后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类或动物数据。已知IgG1单克隆抗体在妊娠早期可透过胎盘。因此，妊娠期间不得使用本品，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怀孕，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通过人类或动物乳汁分泌。尚无研究评估达雷妥尤单抗对母乳喂养婴儿的影响。

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新生儿/婴儿的体循环中。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

达雷妥尤单抗对新生儿/婴儿的影响尚不明确。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力的潜在影响（见**【药理毒理】**）。

【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】

在660例接受推荐剂量本品治疗的多发性骨髓瘤患者中，38.2%的患者年龄在65岁至75岁（不含）之间，19.8%的患者年龄≥75岁。未观察到基于年龄的疗效总体性差异。老年患者中严重不良反应的发生率高于年轻患者。在复发/难治性多发性骨髓瘤患者中（n=526），在老年患者（≥65岁）中发生率更高的最常见的严重不良反应为感染性肺炎。在不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤患者（n=67）中，在老年患者（≥75岁）中发生率更高的最常见的严重不良反应为感染性肺炎、发热、败血症和血小板减少症。

在新诊断的原发性轻链型淀粉样变患者（n=193）中，在老年患者（≥65岁）中发生率更高的最常见的严重不良反应为感染性肺炎。

【药物相互作用】

尚未进行药物相互作用研究。

作为IgG1κ单克隆抗体，肾排泄和肝酶介导的代谢并非本品的主要的清除途径。因而预计药物代谢酶的变化不会影响本品的清除。由于对CD38独特型表位的高亲和力，预计本品不会改变药物代谢酶。

对达雷妥尤单抗静脉或皮下制剂以及来那度胺、泊马度胺、沙利度胺、硼替佐米、美法仑、泼尼松、卡非佐米、环磷酰胺和地塞米松的评估表明，达雷妥尤单抗与这些小分子药品之间不存在具有临床意义的药物相互作用。

对间接抗球蛋白检测（间接Coombs试验）的干扰

达雷妥尤单抗可以结合RBC上的CD38并干扰相容性检测，包括抗体筛查和交叉配型（见**【注意事项】**）。达雷妥尤单抗干扰的解决方法包括用二硫苏糖醇（DTT）处理试剂RBC来消除达雷妥尤单抗结合对间接Coombs试验的干扰，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阴性成分输血。或者也可

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

以考虑进行表型分析或基因分型（见**【注意事项】**）。

干扰血清蛋白电泳和免疫固定检测

用于监测疾病单克隆免疫球蛋白（M蛋白）的血清蛋白电泳（SPE）和免疫固定电泳（IFE）检测，可以探测到达雷妥尤单抗。对于有IgGκ型骨髓瘤蛋白的患者，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）标准对完全缓解的初步评估（见**【注意事项】**）。

【药物过量】

症状和体征

临床研究中尚未出现用药过量的情况。

治疗

达雷妥尤单抗药物过量无特定解毒剂。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。

【临床药理】

作用机制

达雷妥尤单抗是一种IgG1κ人源化单克隆抗体，可与多种血液恶性肿瘤细胞（包括多发性骨髓瘤和原发性轻链型淀粉样变中的克隆浆细胞）以及其他细胞类型和组织表面表达的CD38蛋白结合。CD38蛋白具有多种功能，例如受体介导的粘附、信号转导以及酶促活性。

体内研究结果显示，达雷妥尤单抗对表达CD38的肿瘤细胞的生长具有强效抑制作用。根据体外研究的结果，达雷妥尤单抗可能通过多种效应因子功能，引起免疫介导的肿瘤细胞死亡。这些研究提示，达雷妥尤单抗可以通过补体依赖的细胞毒作用（CDC）、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（ADCC）以及抗体依赖性细胞吞噬作用（ADCP），诱导表达CD38的恶性肿瘤的肿瘤细胞溶解。达雷妥尤单抗可减少髓源性抑制细胞（$CD38^+$MDSC）、调节T细胞（$CD38^+T_{regs}$）和B细胞（$CD38^+T_{regs}$）。根据发生阶段和激活水平的不同，已知T细胞（$CD3^+$、$CD4^+$以及$CD8^+$）也会表达CD38。本品治疗后，在外周全血和骨髓中观察到$CD4^+$和$CD8^+$T细胞绝对计数以及淋巴细胞百分比显著增加。T细胞受体DNA测序结果证实，经本品治疗后，T细胞克隆性增加，表明免疫调节作用可能带来临床疗效。

在体外，达雷妥尤单抗在Fc介导的交联后可诱导细胞凋亡。此外，达雷妥尤

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

单抗可调节CD38酶促活性，抑制环化酶活性，并刺激水解酶活性。尚未充分了解这些体外效应在临床上的意义以及对肿瘤生长的影响。

药效学

自然杀伤（NK）细胞和 T 细胞计数

已知NK细胞表达高水平的CD38，并且容易受到达雷妥尤单抗介导的细胞溶解作用的影响。本品治疗后，观察到外周全血和骨髓中的总NK细胞（$CD16^{+}CD56^{+}$）和活化NK细胞（$CD16^{+}CD56^{dim}$）的绝对计数和百分比减少。但是，NK细胞基线水平与临床疗效之间未显示相关性。

药代动力学

在多发性骨髓瘤患者中开展的一项单药治疗研究中，比较了本品以皮下制剂推荐剂量1,800 mg给药（每周一次给药8周，每两周一次给药16周，此后每月一次）后与以相同给药方案静脉给予达雷妥尤单抗16 mg/kg后达雷妥尤单抗的暴露量，结果显示，本品皮下给药后的协同主要终点最大C_{trough}（第3周期第1天给药前）平均值±SD为593±306 μg/mL，而达雷妥尤单抗静脉给药为522±226 μg/mL，几何均值比为107.93%（90% CI：95.74-121.67），表现出非劣效性。

在中国多发性骨髓瘤患者中开展的一项单药治疗研究中（研究 MMY1010），推荐剂量 1,800 mg 皮下给药后达雷妥尤单抗的药代动力学特性与全球人群基本一致，达雷妥尤单抗每周一次给药期内达雷妥尤单抗持续蓄积，患者进入每 2 周一次给药期以及后续的每 4 周一次给药期后，达雷妥尤单抗蓄积量略微下降。最大血清峰浓度出现在末次每周一次给药后第 4 天（即第 3 周期第 4 天），均值（SD）为 1036（437）μg/mL，是首次给药后峰浓度（即第 1 周期第 4 天）的 6.5 倍。谷浓度均值（SD）从首次给药后的 131（63.6）μg/mL（即第 1 周期第 8 天，给药前）增加至每周一次给药方案结束时（即第 8 次给药后）的 829（326）μg/mL（即第 3 周期第 1 天，给药前）。 基于主要 PK 参数可评价分析集的最大 C_{trough} 均值（SD）为 826（335）μg/mL。首次给药后，达雷妥尤单抗的 C_{max} 和 AUC_{7days} 均值（SD）分别为 163（57.4）μg/mL 和 21354（8648）h*μg/mL。首次给药后的中位 T_{max} 为 70.78 小时，而个体 T_{max} 值范围为 46.05 至 173.87 小时。中国患者中的达雷妥尤单抗最大 C_{trough} 略高于全球总体人群，（中位数[范围] 729.0 [248.9-

1238] μg/mL vs. 563.1 [6.790-1391] μg/mL），但范围重叠，与全球人群研究中的东亚患者（中位数[范围]：720.6 [310.5-1191] μg/mL）相似。

在全球人群中给予皮下制剂推荐剂量1,800 mg的本品后，从首次给药到末次每周一次给药（第8次给药），峰浓度（C_{max}）增加至4.8倍，总暴露量（$AUC_{0-7天}$）增加至5.4倍。单药治疗和联合治疗时，本品的最高谷浓度通常均发生在每周一次给药方案结束时。

在多发性骨髓瘤患者中，皮下制剂1,800 mg本品联合治疗每周一次给药6周后的模拟谷浓度与1,800 mg本品单药治疗给药后相似。

多发性骨髓瘤受试者在达雷妥尤单抗与泊马度胺和地塞米松联合治疗研究（研究MMY3013）中的达雷妥尤单抗暴露量与接受单药治疗的暴露量相似，在推荐的1800 mg本品皮下给药后（每周一次，持续8周，每两周一次，持续16周，此后每月一次），最大C_{trough}（第3周期第1天给药前）均值±SD为537±277 μg/mL。

在原发性轻链型淀粉样变患者中开展的一项联合治疗研究AMY3001中，本品以皮下制剂的推荐剂量1,800 mg给药（每周一次给药8周，每两周一次给药16周，此后每月一次）后，最大C_{trough}（第3周期第1天给药前）平均值±SD为597±232 μg/mL。

吸收

在多发性骨髓瘤患者中，以推荐剂量1,800 mg给药时，本品的绝对生物利用度为69%，吸收速率为0.012 h^{-1}，达到峰浓度的时间为70 h-72 h（T_{max}）。在原发性轻链型淀粉样变患者中，以推荐剂量1,800 mg给药时，未估计绝对生物利用度，吸收速率常数为0.77$天^{-1}$（8.31% CV），达到峰浓度的时间为3天。

分布

达雷妥尤单抗单药治疗时，根据模型估计，中央室和外周室（V2）的平均分布容积分别为5.25 L（36.9%CV）和3.78 L，达雷妥尤单抗联合泊马度胺和地塞米松治疗多发性骨髓瘤患者时，根据模型估计的平均分布容积V1和V2分别为4.36 L（28.0%CV）和2.80 L。在原发性轻链型淀粉样变患者中，根据模型估计，皮下给药后的表观分布容积为10.8 L（3.1% CV）。这表明达雷妥尤单抗主要分布于血管系统，在血管外组织中的分布有限。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

代谢和消除

达雷妥尤单抗存在浓度和时间依赖性药代动力学，呈现平行线性和非线性（可饱和的）消除，与靶点介导消除的特征一致。在多发性骨髓瘤患者中，接受达雷妥尤单抗单药治疗时，基于群体PK模型估计的平均清除率为4.96 mL/h（58.7%CV）；接受达雷妥尤单抗与泊马度胺和地塞米松联合给药时，达雷妥尤单抗基于群体PK模型估计的平均清除率为4.32 mL/h（43.5%CV）。在原发性轻链型淀粉样变患者中，皮下给药后的表观清除率为210 mL/天（4.1% CV）。在多发性骨髓瘤患者中，接受达雷妥尤单抗单药治疗和接受达雷妥尤单抗联合泊马度胺和地塞米松治疗的，基于模型的线性消除相关的半衰期几何平均数分别为20.4天（22.4%CV）和19.7天（15.3%CV），在原发性轻链型淀粉样变患者中，根据模型，与线性消除相关的半衰期的几何平均值为27.5天（74.0% CV）。在单药治疗和联合治疗方案下，按照给药方案（每周一次给药8周，每2周一次给药16周，此后每4周一次）以推荐剂量（1,800 mg）给药，每4周一次给药后约5个月达到稳态。对本品单药治疗和联合治疗多发性骨髓瘤研究的数据，开展群体PK分析，预测的PK暴露量总结见表9。

表 9： 多发性骨髓瘤患者接受本品皮下制剂（1,800 mg）或达雷妥尤单抗静脉制剂（16 mg/kg）单药治疗后的达雷妥尤单抗暴露量

PK参数	给药周期	皮下给药达雷妥尤单抗 中位数 （第5和95百分位数）	静脉给药达雷妥尤单抗 中位数 （第5和95百分位数）
C_{trough}（μg/mL）	第1周期，首次每周一次给药	123（36; 220）	112（43; 168）
	第2周期，末次每周一次给药（第3周期第1天C_{trough}）	563（177; 1063）	472（144; 809）

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

C_{max} （μg/mL）	第1周期，首次每周一次给药	132（54; 228）	256（173; 327）
	第2周期，末次每周一次给药	592（234; 1114）	688（369; 1061）
$AUC_{0\text{-}7天}$（μg/mL•天）	第1周期，首次每周一次给药	720（293; 1274）	1187（773; 1619）
	第2周期，末次每周一次给药	4017（1515; 7564）	4019（1740; 6370）

使用本品联合治疗原发性轻链型淀粉样变患者的数据，进行了群体PK分析，其中包括211例患者的数据，具体预测浓度和参数详见表10。在推荐剂量1,800 mg下，原发性轻链型淀粉样变患者中的达雷妥尤单抗预测浓度略高于多发性骨髓瘤患者中，但大体在相同范围内。

表 10： 原发性轻链型淀粉样变患者接受本品（1,800 mg）给药后达雷妥尤单抗暴露量

PK参数	给药周期	皮下给药达雷妥尤单抗 中位数（第5和95百分位数）
C_{trough}（μg/mL）	第1周期，首次每周一次给药	138（86; 195）
	第2周期，末次每周一次给药（第3周期第1天C_{trough}）	662（315; 1037）
C_{max}（μg/mL）	第1周期，首次每周一次给药	151（88; 226）
	第2周期，末次每周一次给药	729（390; 1105）
$AUC_{0\text{-}7天}$（μg/mL•天）	第1周期，首次每周一次给药	908（482; 1365）
	第2周期，末次每周一次给药	4855（2562; 7522）

特殊人群

年龄和性别

根据对接受单药治疗或各种联合治疗的患者（33岁-92岁）的群体PK分析，年龄对达雷妥尤单抗的PK无具有统计学意义的影响。患者无需根据年龄进行个体化治疗。

性别对多发性骨髓瘤患者的PK参数有具有统计学意义的影响，但对原发性轻链型淀粉样变患者无具有统计学意义的影响。观察到女性的暴露量略高于男性，但认为暴露量差异不具有临床意义。患者无需根据性别进行个体化治疗。

肾损害

尚未在肾损害患者中开展本品的正式研究。根据已有的肾功能数据，在接受

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

本品单药治疗或各种联合治疗的多发性骨髓瘤或原发性轻链型淀粉样变患者中进行了群体PK分析。未观察到肾损害受试者和肾功能正常受试者的达雷妥尤单抗暴露量存在有临床意义的差异。

肝损害

尚未在肝损害患者中开展本品的正式研究。

在接受本品单药治疗或各种联合治疗的多发性骨髓瘤和原发性轻链型淀粉样变患者中进行了群体PK分析。未观察到轻度肝损害受试者和肝功能正常受试者的达雷妥尤单抗暴露量存在有临床意义的差异。这些人群中，中度和重度肝损害患者数非常少，因此无法得出有意义的结论。

人种

根据接受本品单药治疗或各种联合治疗的患者的群体PK分析，不同人种的达雷妥尤单抗暴露量相似。

体重

所有接受本品皮下制剂固定剂量1,800 mg单药治疗的体重亚组均可达到充分暴露。在多发性骨髓瘤患者中，相较于达雷妥尤单抗静脉给药组，低体重亚组（≤65 kg）的平均C_{trough}（第3周期第1天）高60%，高体重亚组（＞85 kg）低12%。在体重＞120 kg的一些患者中，观察到暴露量较低，这可能导致疗效下降。但这一观察结果仅限于数量有限的患者。中国患者在各体重亚族中（≤65 kg 和>65 kg），本品1800 mg给药与静脉给药后的C_{trough}相比的趋势与非中国患者一致。

在原发性轻链型淀粉样变患者中，没有观察到不同体重间的C_{trough}存在有意义的差异。

遗传药理学

未收集影响药物体内过程以及治疗相关的基因变异相关数据或信息。

【临床试验】

多发性骨髓瘤

单药治疗 - 复发性/难治性多发性骨髓瘤

全球临床研究MMY3012

研究MMY3012是一项开放性、随机、III期非劣效性研究，在既往接受过至少三线治疗（包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂）或蛋白酶体抑制剂（PI）和免

疫调节剂（IMiD）双耐药的复发性或难治多发性骨髓瘤患者中比较了达雷妥尤单抗皮下注射给药（1,800 mg）与达雷妥尤单抗静脉给药（16 mg/kg）的有效性和安全性。两个治疗组的给药方案为：第1和2周期每周一次，第3-6周期每2周一次，之后每4周一次，28天为一周期。治疗持续至出现不可接受的毒性或疾病进展。

总计522例患者被随机：263例分配至达雷妥尤单抗皮下制剂组，259例分配至达雷妥尤单抗静脉制剂组。两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征相似。患者的中位年龄为67岁（范围：33岁-92岁），55%为男性，78%为白人。患者的中位体重为73 kg（范围：29 kg-138 kg）。患者既往接受的中位治疗线数为4。总计51%的患者既往接受过自体造血干细胞移植（ASCT），100%的患者既往接受过PI和IMiD这两类药物，大多数患者对既往全身性疗法耐药，包括PI和IMiD（49%）。

该研究达到了IMWG缓解标准的总体缓解率（ORR）（表11）和第3周期第1天给药前的最大C_{trough}（见**【临床药理】**）的协同主要终点。

表 11： 研究 MMY3012 的关键结果

	达雷妥尤单抗皮下给药（N=263）	**达雷妥尤单抗静脉给药（N=259）**
主要终点		
总体缓解（sCR+CR+VGPR+PR），n（%）[a] 95% CI （%）	108 （41.1%） （35.1%, 47.3%）	96（37.1%） （31.2%, 43.3%）
相对风险（95% CI）[b]	1.11 （0.89, 1.37）	
CR或更好的缓解，n（%）	5（1.9%）	7（2.7%）
非常好的部分缓解（VGPR）	45（17.1%）	37（14.3%）
部分缓解（PR）	58（22.1%）	52（20.1%）
次要终点		
输注相关反应率，n（%）[c]	33（12.7%）	89（34.5%）
无进展生存期，月		
中位数（95% CI）	5.59（4.67, 7.56）	6.08（4.67, 8.31）
风险比（95% CI）	0.99（0.78, 1.26）	

[a] 基于意向治疗人群。
[b] 非劣效性假设的Farrington-Manning检验的p值＜0.0001。
[c] 基于安全性人群。Cochran-Mantel-Haenszel卡方检验的P值＜0.0001。

中位随访29.3个月时，达雷妥尤单抗皮下制剂组的中位OS为28.2月（95%CI: 22.8, NE），达雷妥尤单抗静脉给药组的中位OS为25.6个月（95%CI: 22.1, NE）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

安全性和耐受性结果（包括体重较轻患者）与达雷妥尤单抗皮下制剂和达雷妥尤单抗静脉制剂的已知安全性特征一致。

改良CTSQ（评估患者对治疗满意度的患者报告结局问卷）的结果表明，与接受达雷妥尤单抗静脉给药的患者相比，接受达雷妥尤单抗皮下制剂的患者对治疗的满意度更高。然而，开放性研究存在偏倚。

联合用药治疗多发性骨髓瘤

全球临床研究MMY3013

研究MMY3013是一项随机、开放性、阳性对照的多中心III期研究，在既往接受过至少1线治疗（包括来那度胺和一种蛋白酶体抑制剂）的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中比较本品（1800mg）联合泊马度胺和地塞米松（DPd）与泊马度胺联合地塞米松的治疗（Pd）。泊马度胺（在每个28天的重复给药周期中的第1-21天每日一次4mg口服）与地塞米松40mg/周（或者＞75岁，减量为20mg/周），每个28天的治疗周期的第1，8，15，22天口服给药。在本品给药当天，预先给予20 mg地塞米松作为预治疗用药，剩余部分在给药后次日给药。对于减少地塞米松剂量的患者，20mg剂量全部作为本品皮下制剂预治疗用药。根据生产商提供的处方信息调整泊马度胺和地塞米松的剂量。两组的治疗均持续到疾病进展，或直至出现不可接受的毒性。

共计304例患者接受了随机分组：DPd组151例，Pd组153例。在末次治疗方案期间或之后记录到疾病进展证据的患者被纳入研究。根据泊马度胺说明书，排除既往治疗期间发生≥3级皮疹的患者。本品组与对照组之间的基线人口统计学和疾病特征相似。患者的中位年龄为67岁（范围：35-90岁），18%的患者≥75岁，53%为男性患者。45%的患者为 ISS I级，22%的患者为 ISS III级。既往接受过的中位治疗为2线，所有患者都接受过包含一种蛋白酶体抑制剂和来那度胺的既往治疗，56%的患者接受过干细胞移植（ASCT）。96%的患者既往接受过硼替佐米治疗。大部分患者（80%）来那度胺耐药，48%患者对蛋白酶体抑制剂耐药，42%患者对免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂耐药。11%的患者既往接受过1线治疗；所有患者均对来那度胺耐药，32.4%的患者对来那度胺和PI均耐药。基于国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准，根据无进展生存期（PFS）评价疗效。

中位随访 16.9 月时，研究MMY3013中PFS的主要分析显示，DPd组的PFS较Pd组具有统计学意义的改善；DPd组中位PFS为12.4个月，Pd组中位PFS为6.9个

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

月（HR=0.63; 95%CI: 0.47, 0.85; p=0.0018），表明接受DPd治疗的患者发生疾病进展或死亡的风险降低了37%。

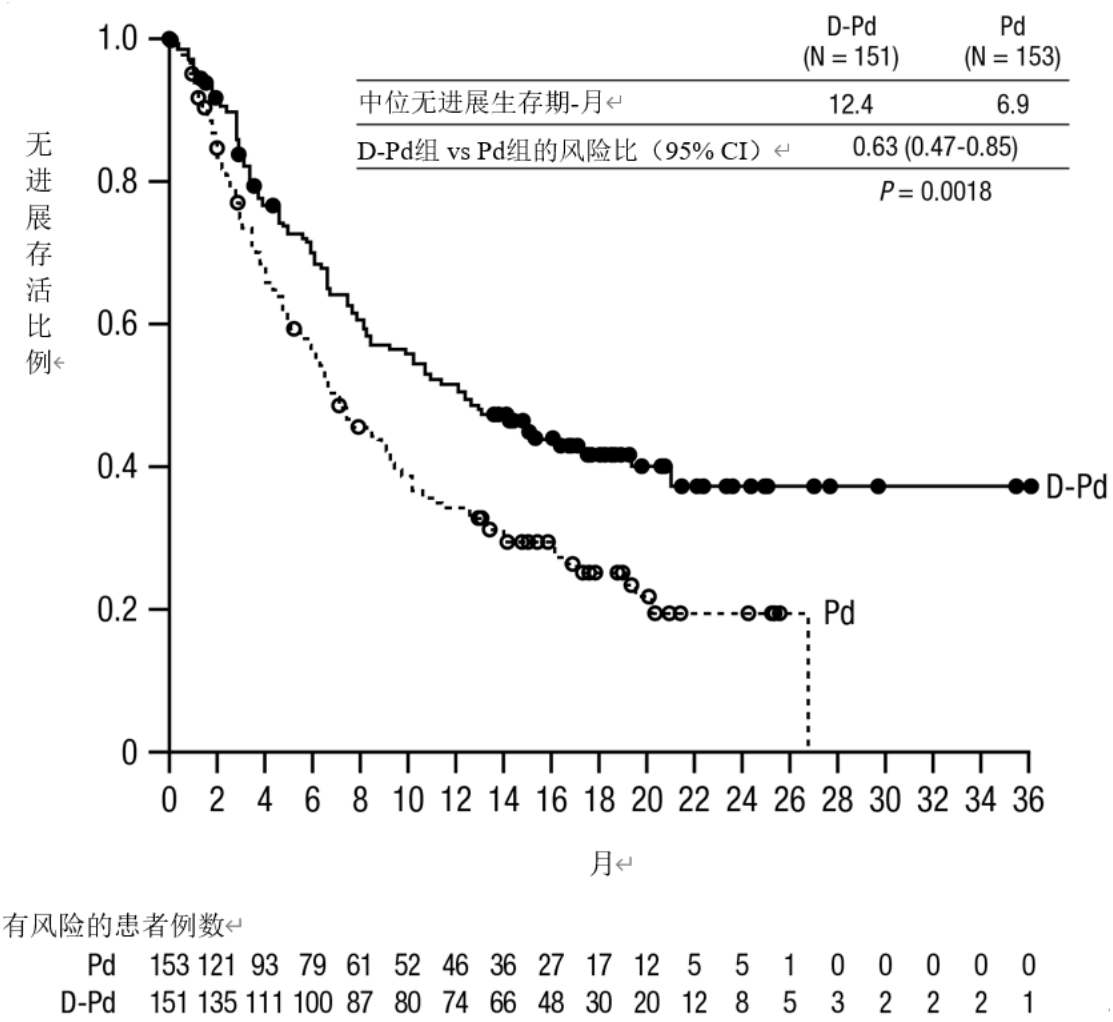

图1：研究MMY3013的PFS Kaplan-Meier曲线

在中位随访39.6个月后，进行了额外的OS计划随访分析。在OS成熟度为57%时，D-Pd组的中位OS为34.4个月，Pd组为23.7个月（HR[95%CI]：0.82[0.61,1.11]）。

研究MMY3013的其他疗效结果见下表12。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 12： 研究 MMY3013 的疗效结果 [a]

	D-Pd（n=151）	**Pd（n=153）**
总体缓解（sCR+CR+VGPR+PR），n（%）[a]	104（68.9%）	71（46.4%）
p 值 [b]	<0.0001	
严格意义的完全缓解（sCR）	14（9.3%）	2（1.3%）
完全缓解（CR）	23（15.2%）	4（2.6%）
非常好的部分缓解（VGPR）	40（26.5%）	24（15.7%）
部分缓解（PR）	27（17.9%）	41（26.8%）
MRD 阴性率 [c]，n（%）	13（8.7%）	3（2.0%）
95% CI（%）	（4.7%, 14.3%）	（0.4%, 5.6%）
P 值 [d]	0.0102	

D-Pd=达雷妥尤单抗-泊马度胺-地塞米松；Pd=泊马度胺-地塞米松；MRD=微小残留病；CI=置信区间

[a] 基于意向治疗人群

[b] p 值来自于按照分层因素调整的 Cochran Mantel-Haenszel 卡方检验。

[c] MRD 阴性率基于意向治疗人群和阈值 10^{-5}

[d] P 值来自 Fisher 精确检验。

在缓解者中，D-Pd组的中位至缓解时间为1个月（范围：0.9-9.1个月），Pd组为1.9个月（范围：0.9-17.3个月）。D-Pd组未达到中位缓解持续时间（范围：1至34.9+个月），Pd组为15.9个月（范围：1+至24.8个月）。

全球临床研究MMY2040

研究MMY2040是一项评价1,800 mg本品有效性和安全性的开放性试验，包括：

- 与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药（D-VMP）治疗新诊断的不适合移植的多发性骨髓瘤（MM）患者。在第1个6周给药周期（第1周期；8次给药）中，硼替佐米通过皮下注射在第1、2、4和5周，每周2次，以1.3 mg/m^{2}体表面积给药，在随后的8个6周周期（第2周期-第9周期；每个周期4次给药）中，每周1次，第1、2、4和5周给药。在9个6周周期（第1周期-第9周期）的第1天-第4天，口服给药9 mg/m^{2}美法仑和60 mg/m^{2}泼尼松。本品治疗持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。

- 与来那度胺和地塞米松联合用药（D-Rd）治疗复发性或难治性MM患者。来那度胺（在每个为期28天[4周]的重复给药周期中的第1天-

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

第21天每日一次口服25mg）与低剂量（40 mg/周）地塞米松（＞75岁或BMI＜18.5的患者可减量至20 mg/周）联合给药。本品治疗持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。

- 与硼替佐米、来那度胺和地塞米松联合用药（D-VRd）治疗新诊断的适合移植的MM患者。硼替佐米通过皮下注射给药，剂量为1.3 mg/m^2，在第1周和第2周每周两次给药。来那度胺在第1天-第14天每天25 mg口服给药；低剂量地塞米松在3周给药周期中40 mg/周给药。总治疗持续时间为4个周期。

共入组199例患者（D-VMP组：67例；D-Rd组：65例；D-VRd组：67例）。基于IMWG标准，通过计算机算法确定了疗效结果。研究符合D-VMP和D-Rd的主要终点ORR以及D-VRd的主要终点VGPR或更好的缓解（见表13）。

表 13： 研究 MMY2040 的疗效结果

	D-VMP（n=67）	**D-Rd（n=65）**	**D-VRd（n=67）**
总体缓解（sCR+CR+VGPR+PR），n（%）[a]	60（89.6%）	61（93.8%）	65（97.0%）
90% CI（%）	（81.3%, 95.0%）	（86.5%, 97.9%）	（90.9%, 99.5%）
严格意义的完全缓解（sCR）	13（19.4%）	12（18.5%）	6（9.0%）
完全缓解（CR）	19（28.4%）	13（20.0%）	5（7.5%）
非常好的部分缓解（VGPR）	20（29.9%）	26（40.0%）	37（55.2%）
部分缓解（PR）	8（11.9%）	10（15.4%）	17（25.4%）
VGPR或更好的缓解（sCR+CR+VGPR）	52（77.6%）	51（78.5%）	48（71.6%）
90% CI（%）	（67.6%, 85.7%）	（68.4%, 86.5%）	（61.2%, 80.6%）

D-VMP=达雷妥尤单抗-硼替佐米-美法仑-泼尼松；D-Rd=达雷妥尤单抗-来那度胺-地塞米松；D-VRd=达雷妥尤单抗-硼替佐米-来那度胺-地塞米松；达雷妥尤单抗=DARAZALEX皮下制剂；CI=置信区间。

[a] 基于接受治疗的受试者

<u>原发性轻链型淀粉样变</u>

全球临床研究AMY3001

在一项开放性、随机、阳性对照研究AMY3001中评价了本品联合VCd（D-VCd）治疗的疗效。符合要求的患者必须具有新诊断的原发性轻链型淀粉样变、

至少有1个器官受累、可测量的血液学病灶、心脏分期为I−IIIA期（根据Mayo 2004心脏分期欧洲改良版）和NYHA I-IIIA级。排除NYHA IIIB和IV级的患者。患者随机后在每28天一个周期的第1、8、15和22天接受硼替佐米1.3 mg/m^2皮下给药、环磷酰胺300 mg/m^2 （最大剂量500 mg）口服或静脉给药，以及地塞米松 40 mg（对于>70岁或体质指数<18.5或患有高血容量症、糖尿病控制不佳或既往对类固醇治疗不耐受的患者，剂量降低至20 mg）口服或静脉给药；联合或不联合本品1,800 mg/30,000 U，在第1周至第8周每周一次皮下给药，第9周至第24周每2周一次，从第25周开始每4周一次，直至疾病进展或首次给药后最长2年时。当本品和地塞米松在同一天给药时，在本品给药前给予地塞米松20 mg，本品给药后给予剩余剂量的地塞米松（如适用）。主要疗效结局指标为独立审查委员会根据共识标准确定的血液学完全缓解（HemCR）率（血清和尿液免疫固定电泳呈阴性、受累游离轻链水平降至低于正常上限、游离轻链比值正常）。随机化按照心脏分期（Mayo 2004心脏分期欧洲改良版）、是否为原发性轻链型淀粉样变患者提供自体干细胞移植（ASCT）的国家和肾功能分层。

共计388例患者接受了随机分组：D-VCd组195例，VCd组193例。患者的中位年龄是64岁（范围：34岁-87岁）；58%是男性；76%是白人，17%是亚洲人，3%是黑人或非裔美国人；23%是原发性轻链型淀粉样变心脏I期，40%是II期，37%是IIIA期。累及器官数的中位数为2（范围：1-6），66%的患者≥2种器官受累。累及的重要器官为：心脏（71%）、肾脏（59%）和肝脏（8%）。大多数患者（79%）患有λ游离轻链病。

疗效结果总结见表14。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 14：AMY3001 的疗效结果 [a]

	D-VCd（n = 195）	**VCd（n=193）**
血液学完全缓解（HemCR），n（%）	82（42%）	26（13%）
p 值 [b]	<0.0001	
非常好的部分缓解（VGPR），n（%）	71（36%）	69（36%）
部分缓解（PR），n（%）	26（13%）	53（27%）
血液学 VGPR 或更好的缓解（HemCR+VGPR），n（%）	153（78%）	95（49%）
主要器官衰竭无进展生存期 [c]，风险比与 95%CI	0.58（0.37, 0.92）	

D-VCd=达雷妥尤单抗-硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松；VCd=硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松

[a] 基于意向治疗人群

[b] p 值来自于 Cochran Mantel-Haenszel 卡方检验。

[c] 主要器官衰竭-PFS 定义为血液学进展、主要器官（心脏或肾脏）衰竭或死亡

D-VCd组和VCd组的至HemCR的中位时间分别为60天（范围：8天-299天）和85天（范围：14天-340天）。D-VCd组至VGPR或更好的缓解的中位时间为17天（范围：5天-336天），VCd组为25天（范围：8天-171天）。在任何组中均未达到HemCR的中位持续时间。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

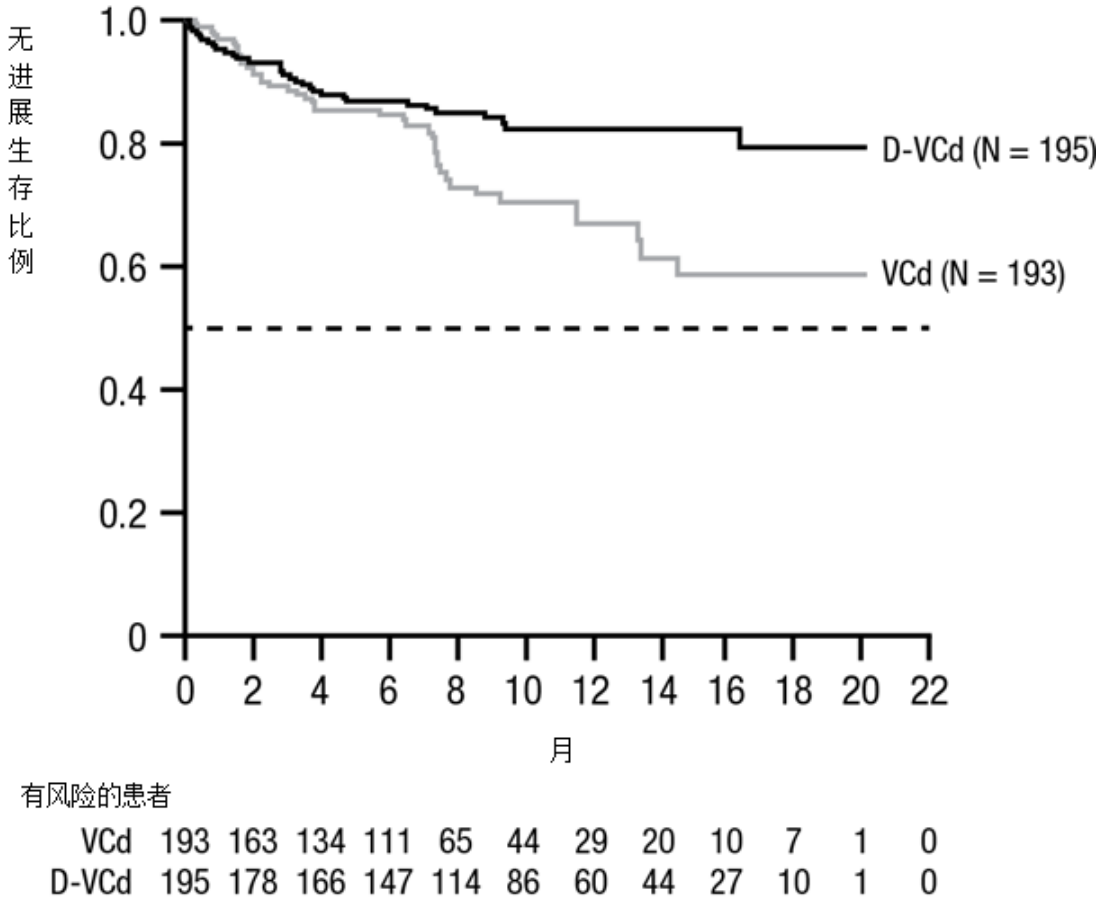

图2：研究AMY3001中MOD-PFS的加权Kaplan-Meier曲线

研究的中位随访时间为11.4个月。两组患者均未达到主要器官衰竭无进展生存期（MOD-PFS）的中位值。总生存期（OS）数据不成熟。共观察到56例患者死亡（D-VCd组N=27 [13.8%] vs. VCd组N=29 [15%]）。

基于替代终点血液学完全缓解率结果附条件批准上述适应症。本适应症的完全批准将取决于生存获益相关临床终点的结果。

心脏电生理学

达雷妥尤单抗是一种大分子蛋白，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 mg/kg-24 mg/kg）后对QTc间期的影响。在达雷妥尤单抗达到C_{max}时，线性混合PK-PD分析表明QTcF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

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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IgG1κ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（$CD38^+$Tregs）和B细胞（$CD38^+$Bregs）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（$CD16^+$CD56dim）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。

达雷妥尤单抗皮下注射制剂含有达雷妥尤单抗和重组人透明质酸酶。透明质酸是一种存在于皮下组织细胞外基质中的多糖，可被天然存在的透明质酸酶解聚，与间质基质的稳定结构成分不同，重组人透明质酸的半衰期约为0.5天。重组人透明质酸酶可通过解聚透明质酸增加皮下组织的渗透性。在给药剂量下，达雷妥尤单抗注射液（皮下注射）中的重组人透明质酸酶在局部起作用。重组人透明质酸酶作用是可逆的，皮下组织的渗透性在24-48小时内可恢复。

毒理研究

遗传毒性：

达雷妥尤单抗尚未进行遗传毒性研究。

重组人透明质酸酶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。CD38 基因敲除动物模型研究结果显示，CD38 也参与了体液免疫反应调节（小鼠），母胎免疫耐受（小鼠）和早期的胚胎发育（蛙）。

重组人透明质酸酶尚未进行生育力研究。猴重复皮下给予 220,000 U/kg/周透明质酸酶（相当于人体剂量的 118 倍）39 周，对生殖系统组织和功能未见影响，且没有明显的系统暴露。在器官形成期，妊娠小鼠每天一次皮下给予 330,000 U/kg 透明质酸酶（相当于人体剂量的 45 倍），对胚胎-胎仔发育未见影响。在着床至哺乳期间，妊娠小鼠每天

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

一次皮下给予990,000 U/kg（相当于人用剂量的134倍）透明质酸酶，对其子代围产期发育至性成熟阶段均未见影响。

致癌性：

达雷妥尤单抗尚未进行致癌性研究。

重组人透明质酸酶尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

冰箱冷藏（2℃-8℃）。

请勿冷冻。

置于原包装中避光储存。

已开封药品的储存条件（见**【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15 mL溶液，其中含1,800 mg达雷妥尤单抗。

包装规格：1瓶/盒。

【有效期】

未开封的药瓶

36个月。

在有效期内，未开封药瓶中的药品可在环境温度（≤30℃）下最多储存24小时。一旦从冰箱中取出药品，不得再次放回冰箱（见**【用法用量】**）。

含药注射器

如果开启方法可以排除微生物污染，注射器中本品的化学和物理使用稳定性为在冷藏条件下（2℃-8℃）避光储存24小时，之后在15℃-25℃和环境光照下储存不超过12小时。如果开启方法不能排除微生物污染，请开启后立即使用。

【执行标准】

药品注册标准：JS20250013

【批准文号】

国药准字 SJ20210025

【上市许可持有人】

名称: Janssen-Cilag International NV

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

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【生产企业】

企业名称: Cilag AG

生产地址: Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland（同时负责初级和次级包装）

【境内责任人】

名称: 强生制药有限公司

注册地址: 北京市顺义区金航东路 3 号院 11 号楼 610 室（天竺综合保税区）

邮政编码: 101300

电话: 4008191188

*****END OF DOCUMENT*****

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.