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

2021 年 04 月 27 日

2021 年 11 月 09 日

2022 年 01 月 24 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：

（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） 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

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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

与来那度胺联合用药治疗（4 周为一个周期的给药方案）以及单药治疗的标准给药方案：

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： 本品与来那度胺联合用药治疗（4 周为一个周期的给药方案）以及单药治疗的标准给药方案

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。

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、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）：

本品的推荐剂量为 16 mg/kg，静脉输注，给药时间安排见表 2。

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

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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）：

本品的推荐剂量为 16 mg/kg，静脉输注，给药时间安排见表 3。

表 3：本品与硼替佐米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）
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

与本品联合用药的药品的剂量和给药方案见【临床试验】。

输注速率

稀释后，应按照下表 4 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 4。

表 4： 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				
方案 1（单次输注）				
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
方案 2（分次输注）				
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

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 4： 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

[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 4）。
- 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 4）。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：

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

- 皮质类固醇（长效或中效）
  - 单药治疗：

    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）。
  - 联合用药治疗：

    每次输注本品前，给予 20 mg 地塞米松或等效药物。当地塞米松为背景治疗方案规定的皮质类固醇时，其将作为本品在注射日的输注前用药（见【临床试验】）。

    首次输注本品前静脉给予地塞米松，在后续输注前可以考虑口服给药。若患者接受地塞米松作为预先给药，不应在本品输注日给予其他额外的背景治疗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 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：

- 单药治疗：

  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）。
- 联合用药治疗：

  在本品输注后次日，考虑给予低剂量口服甲基泼尼松龙（≤20 mg）或等效药物。然而，如果在本品输注后次日使用了背景方案规定的皮质类固醇（例如地塞米松和泼尼松），可能不需要再额外给予输注后用药（见【临床试验】）。

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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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】）。

老年人

老年患者无需进行剂量调整（见【老年用药】及【药代动力学】）。

儿童

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

- 在使用前，肉眼观察注射用药物是否有悬浮微粒或变色。由于达雷妥尤单抗是一种蛋白质，所以稀释后的溶液可能会产生极微小的半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】

汇总安全性数据集反映了达雷妥尤单抗（16 mg/kg）在2,397例多发性骨髓瘤受试者中的暴露量，包括203例来自达雷妥尤单抗单药治疗（n=47[研究MMY1003]；n=106[研究MMY2002]；n=45[研究GEN501]；n=5[研究MMY1002]）和2,194例来自达雷妥尤单抗联合治疗（n=140[研究MMY3009]； n=243[研究MMY3004]；n=283[研究MMY3003]；n=364[研究MMY3008]；n=35[研究GEN503]；n=144[研究MMY3011]；n=346[研究MMY3007]；n=536[研究MMY3006]；n=103[研究MMY1001]）。还包括了上市后不良反应。

安全特性总结

以下描述的安全性数据反映了接受本品治疗的 13 项汇总临床试验中患者（n=2,397）暴露于本品（16 mg/kg）的情况。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、输注相关反应、血小板减少症、贫血、腹泻、便秘、外周感觉神经病变、咳嗽、外周水肿、恶心、发热、疲乏和呼吸困难。常见严重不良反应（≥1%）为感染性肺炎、发热和血小板减少症和中性粒细胞减少症。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

不良反应列表

表 5 总结了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（≥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 16 mg/kg 单药治疗或联合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	
			任何等级	3-4 级
感染及侵染类疾病	上呼吸道感染 [a]	十分常见	41%	4%
	感染性肺炎 [a]	十分常见	19%	13%
	支气管炎 [a]	十分常见	16%	2%
	尿路感染	常见	7%	1%
	流感	常见	4%	1%[#]
	败血症 [a]	常见	4%	3%
	巨细胞病毒感染 [a]	常见	1%	<1%[#]
	乙型肝炎病毒再激活 [b]	偶见		
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症 [a]	十分常见	47%	37%
	血小板减少症 [a]	十分常见	38%	23%
	贫血 [a]	十分常见	33%	14%
	白细胞减少症 [a]	十分常见	19%	9%
	淋巴细胞减少症 [a]	十分常见	19%	15%
免疫系统疾病	低丙种球蛋白血症 [a]	常见	2%	<1%[#]
代谢及营养类疾病	食欲下降	十分常见	11%	1%
	高血糖症	十分常见	11%	3%
	低钙血症	常见	9%	2%
	脱水	常见	2%	1%[#]
各类神经系统疾病	外周感觉神经病变	十分常见	30%	3%
	头痛	十分常见	11%	<1%[#]
	感觉异常	十分常见	10%	<1%
	晕厥	常见	2%	1%[#]
心脏器官疾病	房颤	常见	3%	1%
血管类疾病	高血压 [a]	十分常见	12%	6%
呼吸系统、胸及纵隔疾病	咳嗽 [a]	十分常见	25%	<1%[#]
	呼吸困难 [a]	十分常见	20%	3%
	肺水肿 [a]	常见	1%	<1%
胃肠系统疾病	腹泻	十分常见	32%	4%
	便秘	十分常见	32%	1%
	恶心	十分常见	24%	1%[#]
	呕吐	十分常见	15%	1%[#]

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

系统器官分类	不良反应	频率（任何等级）	发生率	
			任何等级	3-4 级
	胰腺炎 [a]	常见	1%	1%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	背痛	十分常见	17%	2%
	肌肉痉挛	十分常见	12%	<1%[#]
全身性疾病及给药部位各种反应	外周水肿 [a]	十分常见	25%	1%
	发热	十分常见	24%	2%
	疲乏	十分常见	23%	4%
	乏力	十分常见	18%	2%
	寒战	常见	9%	<1%[#]
各类损伤、中毒及手术并发症	输注相关反应 [c]	十分常见	39%	4%

#无 4 级不良反应

[a] 表示一组术语。

[b] 基于上市后不良反应。

[c] 输注相关反应包括研究者判断的与输注相关的术语。

注：包括 MMY1001，MMY1002，MMY1003，MMY2002，MMY3003，MMY3004，MMY3006，MMY3007，MMY3008，MMY3009，MMY3011，GEN501 和 GEN503。

注：基于接受达雷妥尤单抗 16mg/kg 静脉输注单药治疗或联合治疗的 2,397 例多发性骨髓瘤患者。

输注相关反应

在临床试验中（单药治疗和联合治疗；N=2,397），本品首次（16 mg/kg，第 1 周）输注时任何级别输注相关反应的发生率为 35.8%，第二周输注时为 1.9%，后续输注时的累积发生率为 5.4%。在第二周或后续输注中发生 3 或 4 级输注相关反应的患者不足 1%。

至发生反应的中位时间为 88 分钟（范围：0-4,370 分钟）。因反应调整输注的发生率为 34.8%。以 16 mg/kg 的剂量进行第 1 周、第 2 周以及后续输注的中位持续时间分别约为 7.0 小时、4.3 小时及 3.4 小时。

严重的输注反应包括支气管痉挛、呼吸困难、喉水肿、肺水肿、缺氧以及高血压。其它输注反应包括鼻充血、咳嗽、寒战、咽喉刺激、呕吐以及恶心（见【注意事项】）。此外，还包括过敏性鼻炎、鼻漏、哮鸣、发热、胸部不适、低血压、潮红、皮疹、瘙痒、流泪增加、头痛和心动过速。

感染

在接受本品联合治疗的患者中，报告了如下 3 级或 4 级感染：

复发性/难治性患者研究：DVd：33%，Vd：24%；DRd：28%，Rd：23%。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

新诊断的患者研究： D-VMP：29%，VMP：17%；DRd：32%，Rd：23%。

感染性肺炎是各研究中最常报告的重度（3 级或 4 级）感染。在阳性对照研究中，1-4%的患者因感染终止治疗。致死性感染主要是感染性肺炎。

在接受达雷妥尤单抗联合治疗的患者中，报告了以下致死性感染（5 级）：

复发性/难治性患者研究：DVd：1%，Vd：2%；DRd：2%，Rd：1%。

新诊断的患者研究：D-VMP：1%，VMP：1%； DRd：2%，Rd：2%。

关键词：D=达雷妥尤单抗，Vd=硼替佐米-地塞米松；Rd=来那度胺-地塞米松； VMP=硼替佐米-美法仑-泼尼松。

带状疱疹再激活

约 4%的患者报告了带状疱疹，其中约 1%的患者报告了 3 级或 4 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

对于接受达雷妥尤单抗单药治疗（n=199）和联合治疗（n=1,384）的多发性骨髓瘤患者，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的抗体应答。达雷妥尤单抗治疗开始后，联合治疗组 1,384 例患者中有 2 例的抗本品抗体检测呈阳性，单药治疗组中未出现此类患者；联合治疗组的 1 例患者产生了抗本品的一过性中和抗体。

截止至临床截止日期，研究 MMY1003 16 mg/kg 组无可用的免疫原性数据。

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。

此外，在中国临床研究 MMY3009 和亚太区域临床研究 MMY3011 中，至各自临床截止日期时，有可评价样本的 109（包括 97 例中国受试者）例患者均未报告抗本品抗体阳性结果。该研究采用了经验证的药物耐受性更强的检测方法检测抗达雷妥尤单抗的抗体应答。

上市后数据

表 6 给出了达雷妥尤单抗上市后发现的不良反应。不良反应的发生频率按以下标准定义：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）、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）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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频率类别**	**基于临床试验中发生率的发生频率类别**
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】

对本品活性成份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】）。这些不良反应可能危及生命，已有致死性结局的报告。

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鸣、过敏性鼻炎、发热、胸部不适、瘙痒和低血压（见【不良反应】）。这些试验中未报告致死性 IRR。

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（见【药物相互作用】）。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。

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】）。对于携带 IgGκ 骨髓瘤 M 蛋白的部分患者而言，这一干扰可影响完全缓解和疾病进展的判定。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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达雷妥尤单抗特异性 IFE 试验区分达雷妥尤单抗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（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，应暂停本品治疗以及任何伴随的类固醇和化疗，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。

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。

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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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】

在 2,397 接受本品推荐剂量治疗的患者中，39%的患者年龄为 65-74 岁，15%的患者年龄为 75 岁或以上。不同年龄段患者之间并未观察到疗效上存在总体差异。老年患者的严重不良反应发生率高于年轻患者（见【不良反应】，临床研究）。在复发性和难治性多发性骨髓瘤患者（n=1,007）中，老年患者（≥65 岁）中更常发生的最常见严重不良反应为感染性肺炎。在新诊断的不适合自体干细胞移植的多发性骨髓瘤患者中（n=854）中，老年患者（≥75 岁）中更常发生的最常见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达雷妥尤单抗的主要清除途径。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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

达雷妥尤单抗联合来那度胺、硼替佐米和地塞米松的临床药代动力学评估表明，达雷妥尤单抗与这些小分子药物之间没有临床相关的药物间相互作用。

干扰间接抗球蛋白试验（间接 Coombs 试验）

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】）。

干扰血清蛋白电泳和免疫固定电泳检测

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。对于携带 IgGκ 骨髓瘤 M 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。

【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

达雷妥尤单抗用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】

新诊断的多发性骨髓瘤

不适合自体干细胞移植的患者接受本品与来那度胺和地塞米松联合治疗：

全球临床研究 MMY3008

研究 MMY3008 是一项开放性、随机、阳性药对照 III 期研究，在新诊断多发性骨髓瘤患者中比较本品 16 mg/kg 联合来那度胺和低剂量地塞米松（DRd）治疗与来那度胺和低剂量地塞米松（Rd）治疗。来那度胺（每 28 天[4 周]为 1 个周期，在每个周期的第 1-21 天每日 1 次，每次口服 25 mg）与低剂量地塞米松（口服或经静脉内给药，40 mg/周，年龄＞75 岁或者体质指数[BMI]＜18.5 的患者，剂量降低为 20 mg/周）联合治疗。在本品输注日，地塞米松作为输注前用药进行给药。可根据生产商的处方信息，对来那度胺和地塞米松进行剂量调整。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。

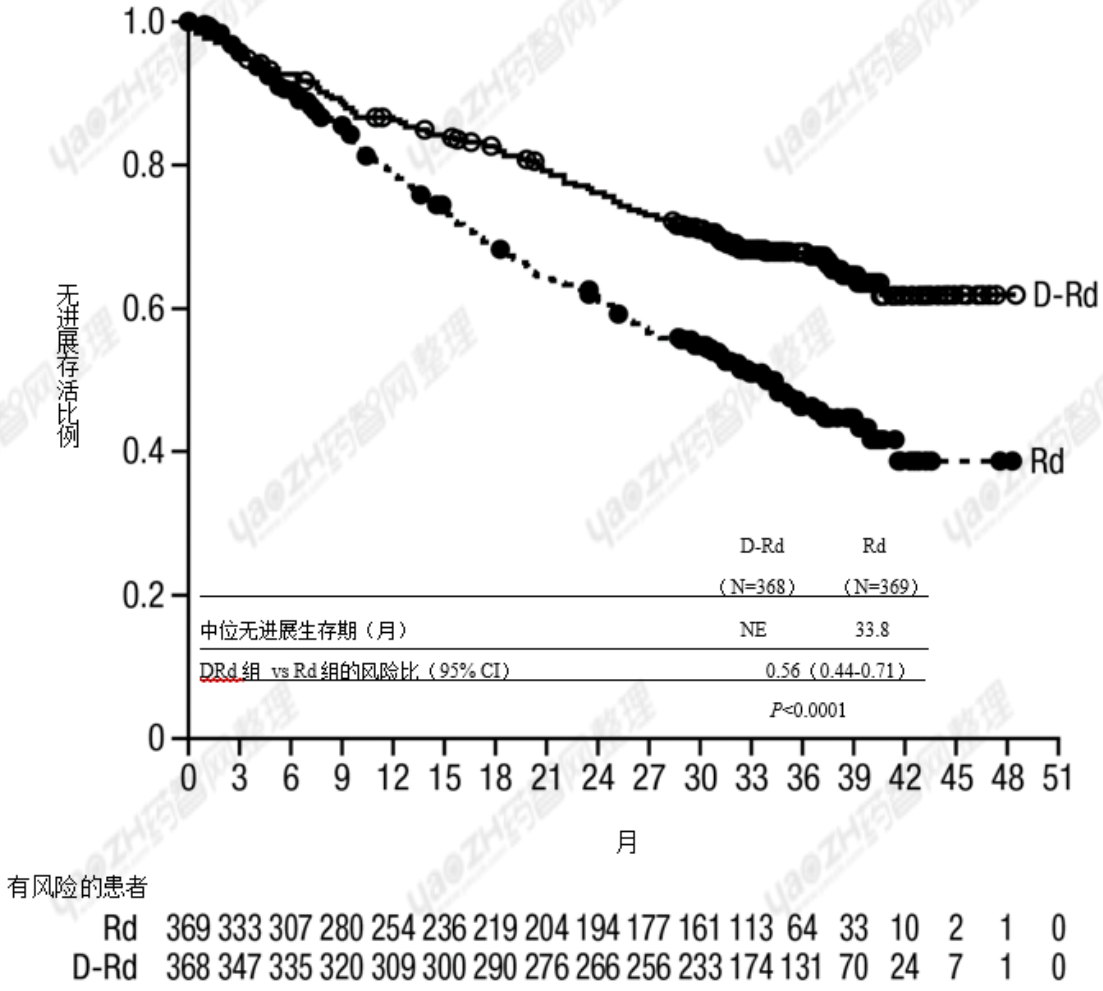
Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

总计 737 例患者被随机；368 例被分配到 DRd 组，369 例被分配到 Rd 组。两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征相似。中位年龄为 73 岁（范围：45-90 岁），44%的患者年龄≥75 岁。大多数为白人（92%）、男性（52%），34%的患者的美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能评分为 0，49.5%的 ECOG 体能状态评分为 1，17%的 ECOG 体能评分≥2。27%的患者为国际分期系统（ISS）I 期，43%为 ISS II 期，29%为 ISS III 期疾病。根据国际骨髓瘤工作组（IMWG）标准的无进展生存期（PFS）评价疗效。

研究 MMY3008 显示，与 Rd 组相比，DRd 组的无进展生存期（PFS）改善；DRd 组未达到中位 PFS，Rd 组的中位 PFS 为 31.9 个月（风险比[HR]=0.56；95% CI：0.43，0.73；p＜0.0001），表示接受 DRd 治疗的患者的疾病进展或死亡的风险降低 44%。在最初临床截止日期后约 9 个月更新了 PFS 分析，结果再次显示 DRd 组患者的 PFS 较 Rd 组有所改善。DRd 组未达到中位 PFS，Rd 组的中位 PFS 为 33.8 个月（HR=0.56；95%CI：0.44，0.71；p<0.0001）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

图 1： MMY3008 研究中 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线



下文表 7 中列出了研究 MMY3008 的其他疗效结果。

表 7：研究 MMY3008 的其他疗效结果 [a]

疗效可评估的患者例数	**DRd（n=368）**	**Rd（n=369）**
总缓解（sCR+CR+VGPR+PR）n（%）[a]	342 (92.9%)	300 (81.3%)
P 值 [b]	<0.0001	
严格意义的完全缓解（sCR）	112 (30.4%)	46 (12.5%)
完全缓解（CR）	63 (17.1%)	46 (12.5%)
非常好的部分缓解（VGPR）	117 (31.8%)	104 (28.2%)
部分缓解（PR）	50 (13.6%)	104 (28.2%)
CR 或更佳疗效（sCR + CR）	175 (47.6%)	92 (24.9%)
P 值 [b]	<0.0001	
VGPR 或更佳疗效（sCR + CR + VGPR）	292 (79.3%)	196 (53.1%)
P 值 [b]	<0.0001	
MRD 阴性率 [a,c] n（%）	89 (24.2%)	27 (7.3%)
95% CI (%)	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 7：研究 MMY3008 的其他疗效结果 [a]

疗效可评估的患者例数	**DRd（n=368）**	**Rd（n=369）**
比值比及 95% CI [d]	4.04 (2.55, 6.39)	
p 值 [e]	<0.0001	

DRd=达雷妥尤单抗-来那度胺-地塞米松；Rd=来那度胺-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] 通过 Cochran Mantel-Haenszel 卡方检验计算 p 值。

[c] 基于 10^{-5} 的阈值

[d] 未分层表中使用了比值比的 Mantel-Haenszel 估计值。比值比＞1 表示 DRd 较优。

[e] p 值来自 Fisher 精确检验。

在缓解者中，DRd 组的中位至缓解时间为 1.05 个月（范围：0.2-12.1 个月），Rd 组为 1.05 个月（范围：0.3-15.3 个月）。DRd 组的中位缓解持续时间尚未达到，Rd 组为 34.7 个月（95% CI：30.8，无法估计）。

不适合自体干细胞移植的患者接受本品与硼替佐米、美法仑和泼尼松（VMP）联合治疗：

<u>亚太临床研究 MMY3011</u>

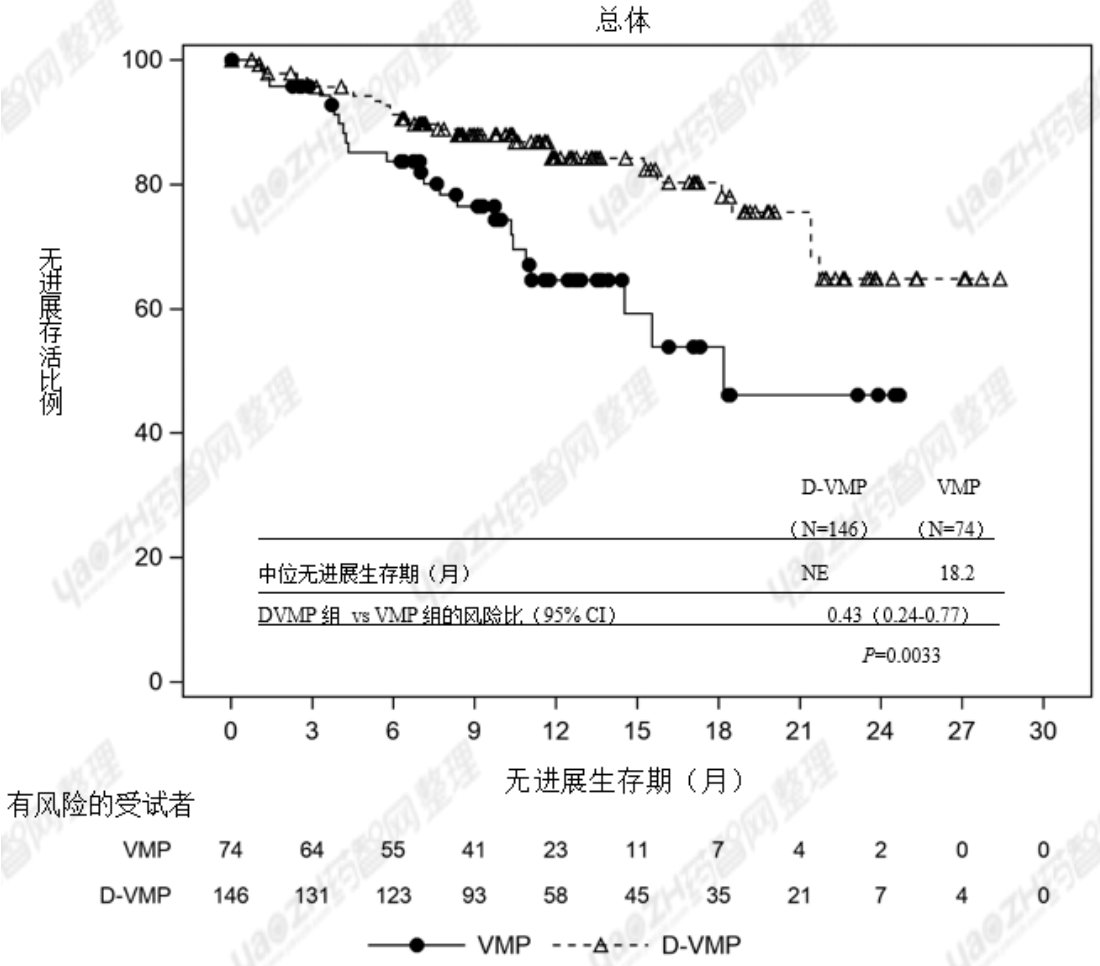
研究 MMY3011 是一项开放性、随机、阳性对照、III 期研究，比较了本品 16 mg/kg 联合硼替佐米、美法仑和泼尼松（D-VMP）与 VMP 治疗新诊断的不适合自体干细胞移植多发性骨髓瘤患者的结果（亚太地区）。在第 1 个 6 周给药周期（第 1 周期；8 次给药）中，在第 1、2、4 和 5 周进行硼替佐米皮下（SC）注射，每周 2 次，剂量为 1.3 mg/m^2 体表面积，在随后的 8 个 6 周周期（第 2-9 周期；每个周期 4 次给药）中，在第 1、2、4 和 5 周给药，每周一次。在 9 个 6 周周期（第 1-9 周期）的第 1 至 4 天，口服给药 9 mg/m^2 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能接受的毒性。

共 220 例受试者进行了随机分配：D-VMP 组 146 例（中国 114 例），VMP 组 74 例（中国 53 例）。两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征相似。中位年龄为 69 岁（范围：57-84 岁），15%的患者年龄≥75 岁，男性 60%。32%的患者的 ECOG 体能评分为 0，50%的 ECOG 体能评分为 1，17%的 ECOG 体能评分为 2。患 IgG、IgA 和轻链型骨髓瘤患者的比例分别为 57%、27%和 11%。26%的患者为 ISS I 期，46%为 ISS II 期，29%为 ISS III 期疾病，78%的细胞遗传学风险为标危。基于 IMWG 标准，评估 VGPR 或更好的缓解率以及 PFS 等。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

在总体人群中，中位随访 12.3 个月时，与 VMP 单独治疗相比，达雷妥尤单抗联合 VMP 治疗在 PFS 方面表现出具有统计学意义的改善；D-VMP 组未达到中位 PFS，VMP 组的中位 PFS 为 18.2 个月（HR=0.43；95% CI：0.24，0.77；p=0.0033），表示 D-VMP 组受试者的疾病进展或死亡风险较 VMP 组降低 57%（图 2）。

图 2： MMY3011 研究中 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线



在中位随访 12.3 个月时，研究 MMY3011 主要分析显示，D-VMP 组 VGPR 或更好的缓解率为 74.0%，VMP 组为 43.2%（比值比=3.57；95% CI：1.99，6.43；p＜0.0001）；中国人群的疗效和总体人群一致（表 8）。

表 8： 研究 MMY3011 的其他疗效结果 [a]

疗效可评估的患者例数	**DVMP（n=146）**	**VMP（n=74）**
总缓解（sCR+CR+VGPR+PR）n（%）	129 (88.4)	58 (78.4)
p 值 [b]	0.0591	
严格意义的完全缓解（sCR）	35 (24.0)	4 (5.4)

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 8： 研究 MMY3011 的其他疗效结果 [a]

疗效可评估的患者例数	**DVMP（n=146）**	**VMP（n=74）**
完全缓解（CR）	28 (19.2)	9 (12.2)
非常好的部分缓解（VGPR）	45 (30.8)	19 (25.7)
部分缓解（PR）	21 (14.4)	26 (35.1)
CR 或更佳疗效（sCR + CR）	63 (43.2)	13 (17.6)
p 值 [b]	0.0001	
VGPR 或更佳疗效（sCR + CR + VGPR）	108 (74.0)	32 (43.2)
p 值 [b]	<0.0001	
MRD 阴性率 [a,c] n（%）	43 (29.5)	5 (6.8)
95% CI (%)	(22.2, 37.6)	(2.2, 15.1)
比值比及 95% CI [d]	6.19 (2.29, 16.75)	
p 值 [e]	<0.0001	

D-VMP=达雷妥尤单抗-硼替佐米-美法仑-泼尼松；VMP=硼替佐米-美法仑-泼尼松；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 Cochran Mantel-Haenszel 卡方检验。

[c] 基于 10^{-5} 的阈值

[d] 分层表中使用了共同比值比的 Mantel-Haenszel 估计值。比值比＞1 表示 D-VMP 较优。

[e] p 值来自 Fisher 精确检验。

全球临床研究 MMY3007

研究 MMY3007 是一项开放性、随机、阳性对照、III 期研究，比较了本品 16 mg/kg 联合硼替佐米、美法仑和泼尼松（D-VMP）与 VMP 治疗新诊断的不适合自体干细胞移植多发性骨髓瘤患者的结果。在第 1 个 6 周给药周期（第 1 周期；8 次给药）中，在第 1、2、4 和 5 周进行硼替佐米皮下（SC）注射，每周 2 次，剂量为 1.3 mg/m^2 体表面积，在随后的 8 个 6 周周期（第 2-9 周期；每个周期 4 次给药）中，在第 1、2、4 和 5 周给药，每周一次。在 9 个 6 周周期（第 1-9 周期）的第 1 至 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能接受的毒性。

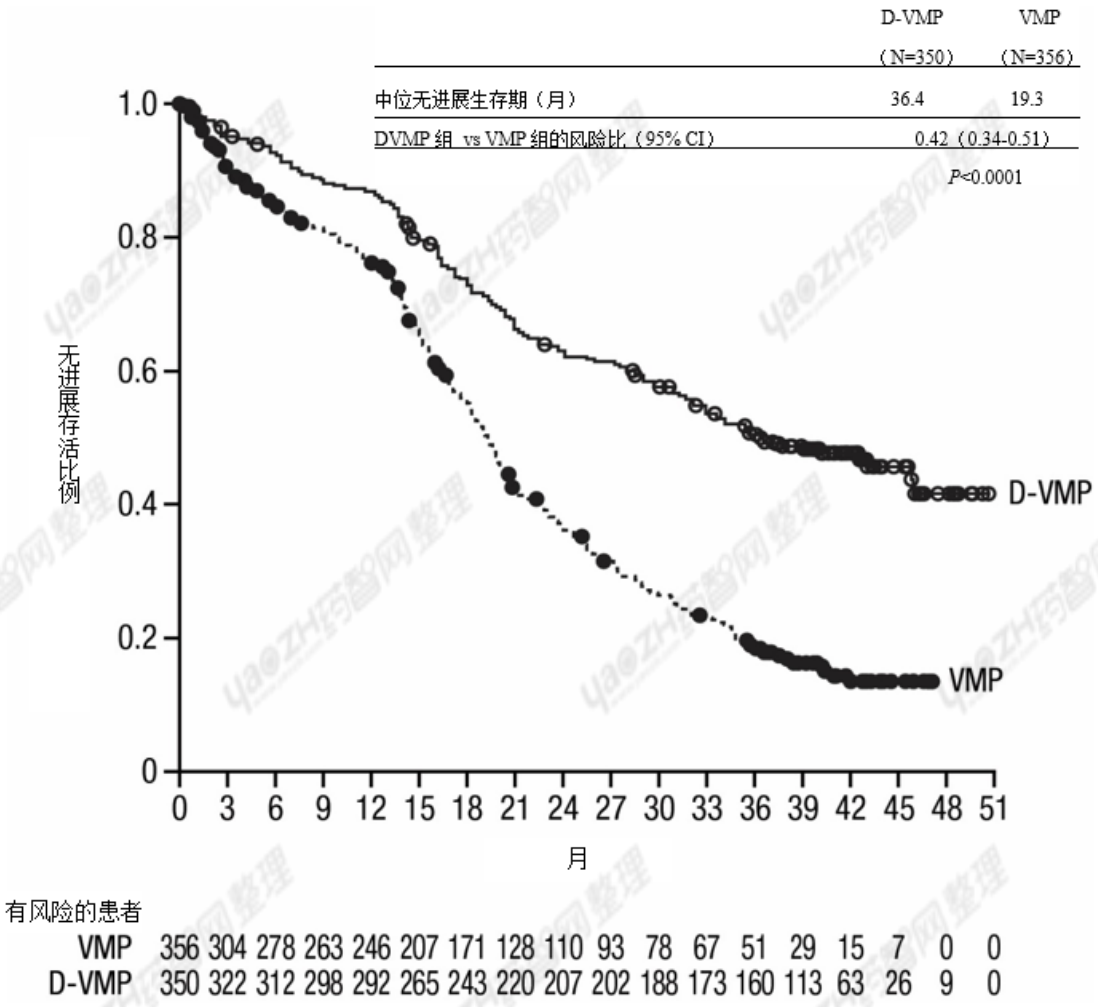
共 706 例受试者进行了随机分配：D-VMP 组 350 例，VMP 组 356 例。两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征相似。中位年龄为 71 岁（范围：40-93 岁），30%的患者年龄≥75 岁。大多数为白人（85%）、女性（54%），25%的患者的 ECOG 体能评分为 0，50%的 ECOG 体能评分为 1，25%的 ECOG 体能评分为 2。患 IgG、IgA 和轻链型骨髓瘤患者的比例分别为 64%、22%和 10%，19%的患者

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

为 ISS I 期，42%为 ISS II 期，38%为 ISS III 期疾病，84%的细胞遗传学风险为标危。基于 IMWG 标准，根据 PFS 和总生存期评价疗效。

在中位随访 16.5 个月时，研究 MMY3007 的 PFS 主要分析显示，D-VMP 组较 VMP 组有所改善；D-VMP 组尚未达到中位 PFS，VMP 组的中位 PFS 为 18.1 个月（HR=0.5；95% CI：0.38，0.65；p<0.0001）。在中位随访 40 个月后，更新的 PFS 分析结果再次显示 D-VMP 组患者的 PFS 较 VMP 组有所改善。D-VMP 组的中位 PFS 为 36.4 个月，VMP 组为 19.3 个月（HR=0.42；95% CI：0.34，0.51；p<0.0001），表明接受 D-VMP 治疗的患者的疾病进展或死亡风险降低了 58%。

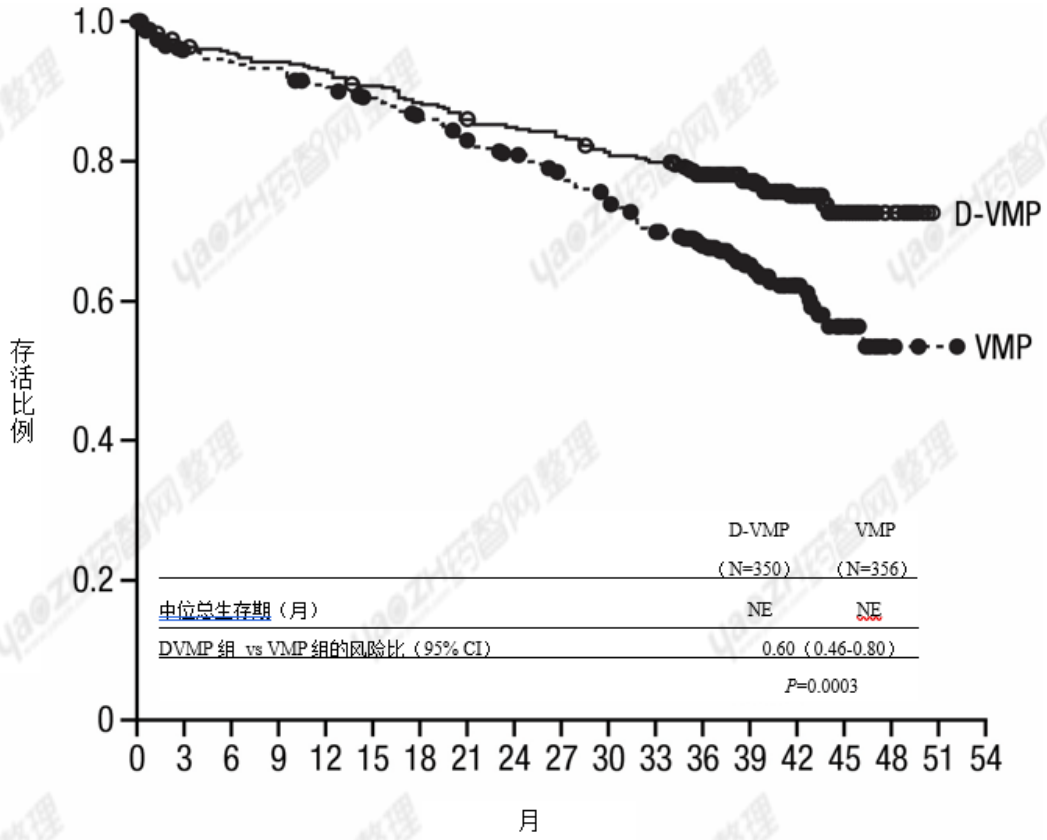
图 3： 研究 MMY3007 中 PFS 主要分析的 Kaplan-Meier 曲线



Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

中位随访 40 个月后，D-VMP 组的总生存期（OS）优于 VMP 组（HR=0.60；95% CI：0.46，0.80；p=0.0003），表明接受 D-VMP 组治疗的患者的死亡风险降低了 40%。两组均未达到中位 OS。

图 4: 研究 MMY3007 中 OS 的 Kaplan-Meier 曲线



有风险的患者

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

研究 MMY3007 的其他疗效结果见下表 9。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 9： 研究 MMY3007 的其他疗效结果 [a]

疗效可评估的患者例数	**D-VMP（n=350）**	**VMP（n=356）**
总缓解（sCR+CR+VGPR+PR）[n(%)]	318 (90.9)	263 (73.9)
p 值 [b]	<0.0001	
严格意义的完全缓解（sCR）[n(%)]	63 (18.0)	25 (7.0)
完全缓解（CR）[n(%)]	86 (24.6)	62 (17.4)
非常好的部分缓解（VGPR）[n(%)]	100 (28.6)	90 (25.3)
部分缓解（PR）[n(%)]	69 (19.7)	86 (24.2)
MRD 阴性率（95% CI）[c]（%）	22.3 (18.0, 27.0)	6.2 (3.9, 9.2)
比值比及 95% CI[d]	4.36 (2.64, 7.21)	
p 值 [e]	<0.0001	

D-VMP=达雷妥尤单抗-硼替佐米-美法仑-泼尼松；VMP=硼替佐米-美法仑-泼尼松；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 Cochran Mantel-Haenszel 卡方检验。

[c] 基于 10^{-5} 的阈值

[d] 分层表中使用了共同比值比的 Mantel-Haenszel 估计值。比值比＞1 表示 D-VMP 较优。

[e] p 值来自 Fisher 精确检验。

在缓解者中，D-VMP 组的中位至缓解时间为 0.79 个月（范围：0.4-15.5 个月），VMP 组为 0.82 个月（范围：0.7-12.6 个月）。D-VMP 组的中位缓解持续时间尚未达到，VMP 组为 21.3 个月（范围：18.4，不可估计）。

对≥70 岁或者 65-69 岁、ECOG 体能评分为 2 分，或者年龄小于 65 岁且有明显的并存疾病或 ECOG 体能评分为 2 分的患者（D-VMP：n=273，VMP：n=270）进行亚组分析。该亚组的疗效结果与总体人群的结果一致。在该亚组中，D-VMP 组未达到中位 PFS，VMP 组的中位 PFS 为 17.9 个月（HR=0.56；95% CI：0.42，0.75；p＜0.0001）。D-VMP 组的总缓解率为 90%，VMP 组为 74%（VGPR 率：D-VMP 组 29%，VMP 组 26%；CR 率：D-VMP 组 22%，VMP 组 18%；sCR 率：D-VMP 组 20%，VMP 组 7%）。该亚组的安全性结果与总体人群的结果一致。此外，ECOG 体能评分为 2 的患者亚组（D-VMP：n=89，VMP：n=84）的安全性分析结果也与总体人群的结果一致。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

复发性/难治性多发性骨髓瘤

与硼替佐米联合治疗：

中国临床研究 MMY3009

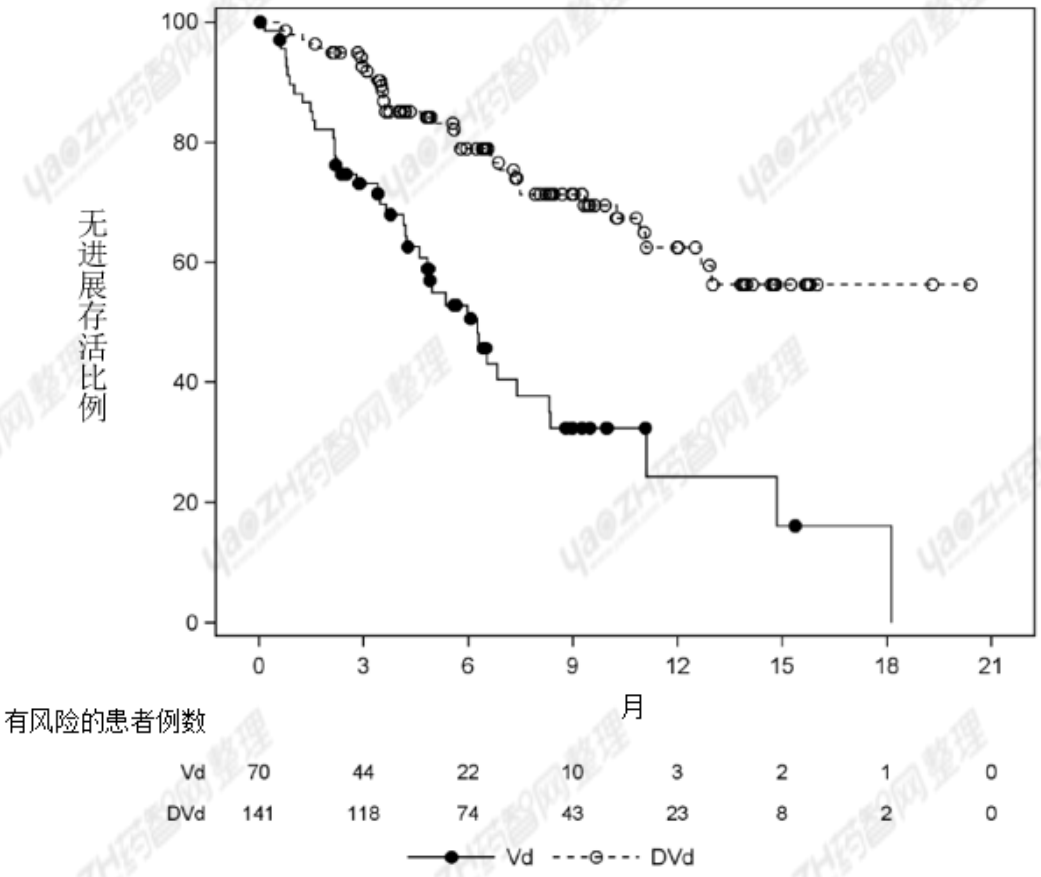
研究 MMY3009 是一项随机、多中心、开放性 III 期试验，在复发或难治性多发性骨髓瘤中国患者中比较本品 16 mg/kg 联合硼替佐米和地塞米松治疗（DVd）与硼替佐米和地塞米松治疗（Vd）。患者接受皮下（SC）注射硼替佐米（剂量为 1.3 mg/m^2 体表面积），每周两次，每个为期 21 天（3 周）的重复治疗周期中给药 2 周（第 1、4、8 和 11 天），共持续 8 个周期。患者在每个硼替佐米治疗周期（共 8 个）的第 1、2、4、5、8、9、11 和 12 天口服地塞米松 20 mg（80 mg/周，每个硼替佐米的 3 周治疗周期中给药 2 周），年龄＞75 岁、BMI＜18.5、糖尿病控制不佳或既往类固醇治疗不耐受的患者可减量至 20 mg/周。在本品输注当日，地塞米松 20 mg 作为输注前用药。本品治疗持续至疾病进展或出现不能接受的毒性。

共计 211 例患者按照 2：1 接受了随机分组；DVd 组 141 例，Vd 组 70 例。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 61 岁（范围：28-82 岁），约 7%的患者年龄≥75 岁。80%的患者既往接受过蛋白酶体抑制剂（PI）（79%接受过硼替佐米），92%的患者接受过免疫调节剂（IMiD）（35%接受过来那度胺）。基线时，64%的患者对最后一线治疗耐药。64%的患者仅对 IMiD 耐药，27%的患者对来那度胺耐药。对硼替佐米耐药的患者被排除出此研究。

在中位随访 8.2 个月时，研究 MMY3009 的结果显示，与 Vd 组相比，DVd 组的 PFS 主要分析有明显的统计学改善；DVd 组尚未达到中位 PFS，Vd 组的中位 PFS 为 6.3 个月（HR [95% CI]：0.28 [0.17，0.47]；p 值＜0.00001），表示接受 DVd 治疗的患者的疾病进展或死亡风险相比接受 Vd 治疗的患者降低 72%（见图 5）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

图 5： 研究 MMY3009 的 PFS Kaplan-Meier 曲线



研究 MMY3009 的其他疗效结果见下表 10。

表 10: 研究 MMY3009 的其他疗效结果

疗效可评估的患者例数	**DVd （n=137）**	**Vd （n=63）**
总缓解（sCR+CR+VGPR+PR） n（%）	113 （82.5）	41 （65.1）
p 值 [a]	0.00527	
严格意义的完全缓解（sCR）	22 （16.1）	3 （4.8）
完全缓解（CR）	23 （16.8）	4 （6.3）
非常好的部分缓解（VGPR）	44 （32.1）	14 （22.2）
部分缓解（PR）	24 （17.5）	20 （31.7）
至缓解的中位时间[月（范围）]	0.79 （0.7, 4.2）	1.05 （0.7, 4.5）
中位缓解持续时间[月（95% CI）]	NE （NE, NE）	6.9 （5.3, 13.4）
MRD 阴性率（95% CI）[b]	22% （15.5%, 29.7%）	2.9% （0.3%, 9.9%）
比值比及 95% CI[c]	9.58 （2.22, 41.32）	
p 值 [d]	0.0002	

DVd= 达雷妥尤单抗-硼替佐米-地塞米松；Vd= 硼替佐米-地塞米松；MRD= 微小残留病；CI= 置信区间；NE= 无法估计。

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

[b] 基于意向治疗人群，临界值为 10^{-5}

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

[c] 采用无分层因素的共同比值比的 Mantel-Haenszel 估计值。比值比＞1 表示 DVd 较优。

[d] p 值来自 Fisher 精确检验。

两个治疗组都未达到中位 OS。中位随访期为 8.2 个月，OS 的风险比为 0.34（95% CI：0.16，0.68；p=0.00162）。

全球临床研究 MMY3004

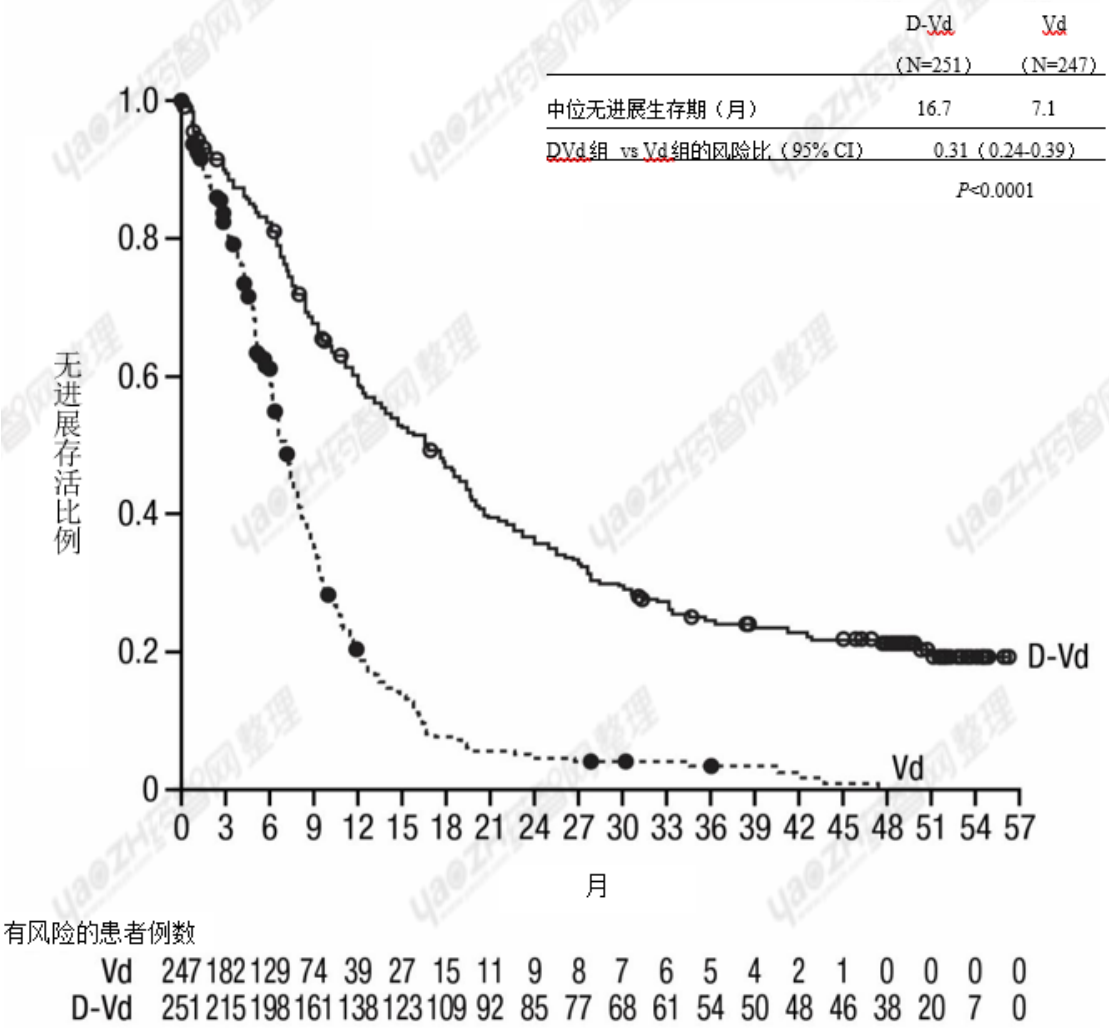
研究 MMY3004 是一项开放性、随机、阳性对照 III 期试验，在此前接受过至少一线治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中比较本品 16 mg/kg 联合硼替佐米和地塞米松治疗（DVd）与硼替佐米和地塞米松治疗（Vd）。患者接受 SC 注射或 IV 输注硼替佐米（剂量为 1.3 mg/m^2 体表面积），每周两次，每个为期 21 天（3 周）的重复治疗周期中给药 2 周（第 1、4、8 和 11 天），共持续 8 个周期。患者在每个硼替佐米治疗周期（共 8 个）的第 1、2、4、5、8、9、11 和 12 天口服地塞米松 20 mg（80 mg/周，每个硼替佐米的 3 周治疗周期中给药 2 周），年龄＞75 岁、BMI＜18.5、糖尿病控制不佳或既往类固醇治疗不耐受的患者可减量至 20 mg/周。在本品输注当天，预先给予 20 mg 地塞米松作为输注前用药。本品治疗持续至疾病进展或出现不能接受的毒性。

共计 498 例患者接受了随机分组；DVd 组 251 例，Vd 组 247 例。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 64 岁（范围：30-88 岁），12%的患者年龄≥75 岁。69%的患者既往接受过 PI（66%接受过硼替佐米），76%的患者接受过 IMiD（42%接受过来那度胺）。基线时，32%的患者对最后一线治疗耐药。33%的患者仅对 IMiD 耐药，28%的患者对来那度胺耐药。对硼替佐米耐药的患者被排除出此研究。

在中位随访 7.4 个月时，研究 MMY3004 的 PFS 主要分析显示，DVd 组较 Vd 组有所改善；DVd 组未达到中位 PFS，Vd 组的中位 PFS 为 7.2 个月（HR[95%CI]：0.39[0.28,0.53]；p<0.0001）。在中位随访 50 个月后，更新的 PFS 分析结果持续显示 DVd 组患者的 PFS 较 Vd 组有所改善。DVd 组的中位 PFS 为 16.7 个月，Vd 组为 7.1 个月（HR[95%CI]：0.31[0.24,0.39]；p 值<0.0001），表明与接受 Vd 治疗的患者相比，接受 DVd 治疗患者的疾病进展或死亡的风险降低了 69%（见图 6）。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

图 6： 研究 MMY3004 的 PFS Kaplan-Meier 曲线



研究 MMY3004 的其他疗效结果见下表 11。

表 11： 研究 MMY3004 的其他疗效结果

疗效可评估的患者例数	**DVd （n=240）**	**Vd （n=234）**
总缓解（sCR+CR+VGPR+PR） n（%）	199 （82.9）	148 （63.2）
p 值 [a]	< 0.0001	
严格意义的完全缓解（sCR）	11 （4.6）	5 （2.1）
完全缓解（CR）	35 （14.6）	16 （6.8）
非常好的部分缓解（VGPR）	96 （40.0）	47 （20.1）
部分缓解（PR）	57 （23.8）	80 （34.2）
至缓解的中位时间[月（范围）]	0.9 （0.8, 1.4）	1.6 （1.5, 2.1）
中位缓解持续时间[月（95% CI）]	NE （11.5, NE）	7.9 （6.7, 11.3）
MRD 阴性率（95% CI）[b]	8.8% (5.6%, 13.0%)	1.2% (0.3%, 3.5%)
比值比及 95% CI[c]	9.04 (2.53, 32.21)	

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 11： 研究 MMY3004 的其他疗效结果

疗效可评估的患者例数	DVd （n=240）	Vd （n=234）
p 值 [d]	0.0001	

DVd = 达雷妥尤单抗-硼替佐米-地塞米松；Vd = 硼替佐米-地塞米松；MRD = 微小残留病；CI = 置信区间；NE = 无法估计。

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

[b] 基于意向治疗人群，临界值为 10^{-5}

[c] 使用共同比值比的 Mantel Haenszel 估计值。比值比＞1 表示 DVd 较优。

[d] p 值来自于 Fisher 精确检验。

两个治疗组都未达到中位 OS。中位总随访期为 7.4 个月（95% CI：0.0，14.9），OS 的风险比为 0.77（95% CI：0.47，1.26；p=0.2975）。

与来那度胺联合治疗：

全球临床研究 MMY3003

研究 MMY3003 是一项开放性、随机、阳性对照 III 期试验，在既往至少接受过一线治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中比较了本品 16 mg/kg、来那度胺和低剂量地塞米松（DRd）联合治疗与来那度胺和低剂量地塞米松（Rd）联合治疗。来那度胺（在每个为期 28 天[4 周]的重复给药周期中的第 1-21 天每日一次口服 25 mg）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。在本品输注当天，预先给予 20 mg 地塞米松作为输注前用药，余者在输注后次日给药。两组患者持续接受治疗，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。

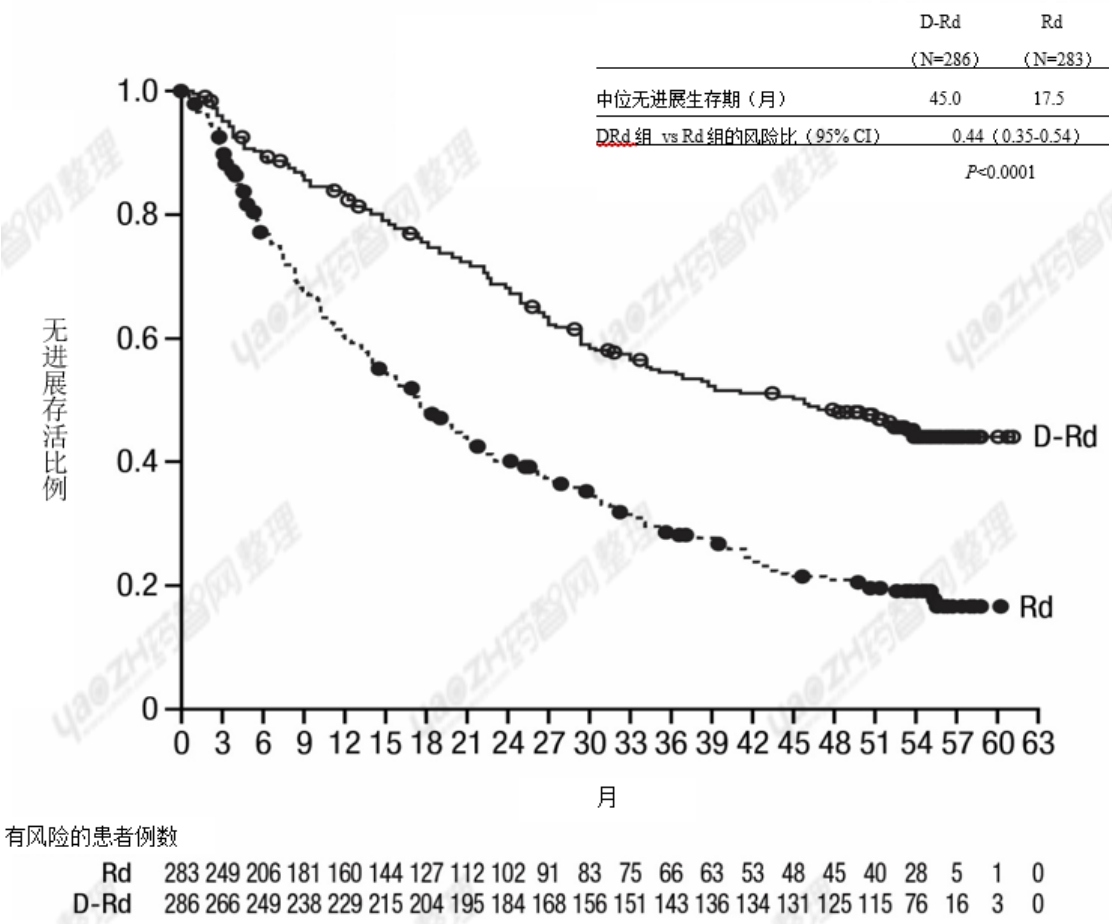
共计 569 例患者接受了随机分组；DRd 组 286 例，Rd 组 283 例。本品组与对照组之间的基线人口统计学和疾病特征相似。患者的中位年龄为 65 岁（范围：34-89 岁），11%的患者年龄≥75 岁。大部分患者（86%）既往接受过 PI，55%的患者既往接受过 IMiD，其中包括 18%的患者既往接受过来那度胺；44%的患者既往接受过 PI 和 IMiD 这两类药物。基线时，27%的患者对最后一线治疗耐药。18%的患者仅对 PI 耐药，21%的患者对硼替佐米耐药。对来那度胺耐药的患者被排除出此研究。

在中位随访 13.5 个月时，研究 MMY3003 中 PFS 的主要分析显示，DRd 组的 PFS 较 Rd 组有所改善；DRd 组未达到中位 PFS，Rd 组的中位 PFS 为 18.4 个月（HR=0.37；95% CI：0.27，0.52；p<0.0001）。在中位随访 55 个月后，更新的 PFS 分析结果持续显示 DRd 组患者的 PFS 较 Rd 组有所改善。DRd 组的中位

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

PFS 为 45.0 个月，Rd 组为 17.5 个月（HR=0.44；95% CI：0.35，0.54；p<0.0001），表明接受 DRd 治疗的患者发生疾病进展或死亡的风险降低了 56%（见图 7）。

图 7： 研究 MMY3003 的 PFS Kaplan-Meier 曲线



研究 MMY3003 的其他疗效结果见下表 12。

表 12： 研究 MMY3003 的其他疗效结果

疗效可评估的患者例数	**DRd （n=281）**	**Rd （n=276）**
总缓解（sCR+CR+VGPR+PR） n（%）	261 （92.9）	211 （76.4）
p 值 [a]	< 0.0001	
严格意义的完全缓解（sCR）	51 （18.1）	20 （7.2）
完全缓解（CR）	70 （24.9）	33 （12.0）
非常好的部分缓解（VGPR）	92 （32.7）	69 （25.0）
部分缓解（PR）	48 （17.1）	89 （32.2）
至缓解的中位时间[月（95% CI）]	1.0 （1.0, 1.1）	1.3 （1.1, 1.9）
中位缓解持续时间[月（95% CI）]	NE （NE, NE）	17.4（17.4，NE）
MRD 阴性率（95% CI）[b] （%）	21.0 (16.4, 26.2)	2.8 (1.2, 5.5)

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

表 12： 研究 MMY3003 的其他疗效结果

疗效可评估的患者例数	**DRd （n=281）**	**Rd （n=276）**
比值比及 95% CI[c]	9.31 (4.31, 20.09)	
p 值 [d]	<0.0001	

DRd = 达雷妥尤单抗-来那度胺-地塞米松；Rd = 来那度胺-地塞米松；MRD = 微小残留病；CI = 置信区间；NE = 无法估计。

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

[b] 基于意向治疗人群，临界值为 10^{-5}

[c] 使用共同比值比的 Mantel Haenszel 估计值。比值比＞1 表示 DRd 较优。

[d] p 值来自于 Fisher 精确检验。

两个治疗组都未达到中位 OS。中位总随访期为 13.5 个月，OS 的风险比为 0.64（95% CI：0.40，1.01；p=0.0534）。

单药治疗：

两项开放性研究证实了本品单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成人患者的临床疗效和安全性，这些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，并且在最后一次治疗时出现疾病进展。

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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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 13。

表 13：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 = 微小缓解

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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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（包括多发性骨髓瘤细胞和其它细胞及组织）表面表达的跨膜糖蛋白（48kDa），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（$CD38^+T_{regs}$）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：达雷妥尤单抗未进行遗传毒性研究。

生殖毒性：达雷妥尤单抗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

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

也参与了体液免疫反应调节（小鼠），母体-胎仔免疫耐受（小鼠）和早期的胚胎发育（蛙）。

致癌性：达雷妥尤单抗未进行致癌性研究。

【药代动力学】

在接受达雷妥尤单抗 0.1 mg/kg-24 mg/kg 静脉输注单药治疗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。每周一次给药末次输注后，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，达雷妥尤单抗的终末半衰期估计值的均值（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。

基于单药治疗 2 期研究 MMY2002，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）μg/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）μg/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。

基于两项达雷妥尤单抗单药治疗临床试验中 223 例患者的数据，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。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

对 1765 例接受达雷妥尤单抗与不同药物联合治疗的多发性骨髓瘤患者另外进行了四项群体 PK 分析。单药治疗和联合治疗后，达雷妥尤单抗的浓度-时间曲线相似。在联合治疗中，与线性清除率相关的终末半衰期估计值的均值为 15-24 天。

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。

此外，还进行了建模和模拟，以在 1309 例多发性骨髓瘤患中对推荐的达雷妥尤单抗给药方案中首次给药时分两次给药的方案和首次给药时单次给药方案之间的药代动力学进行比较。模拟结果证实，除治疗第 1 天的 PK 特征以外，首次给药时分两次给药和首次给药时单次给药方案的 PK 特征几乎相同。

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。群体药代动力学模拟结果同样表明，在推荐的单药给药方案下，达雷妥尤单抗的模拟暴露量在中国受试者中与非中国受试者中基本一致。

在中国临床研究 MMY3009 中，114 例复发或难治性多发性骨髓瘤中国患者的 PK 数据结果表明，达雷妥尤单抗与硼替佐米-地塞米松联用时本品的血清药物浓度与非中国受试者（全球临床研究 MMY3004）基本相当。

在亚太 3 期临床研究 MMY3011 中，在 144 例不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤患者（包括 114 例中国受试者）中评估了达雷妥尤单抗的药代动力学特征。达雷妥尤单抗与硼替佐米-美法仑-泼尼松联合用药时，中国受试者的总体 PK 特征与非中国受试者（全球临床研究 MMY3007）一致，基于群体药代动力学模拟的血清药物浓度的中位值低于非中国受试者，但其范围在全球研究 MMY3007 的浓度范围内。大部分受试者（> 99%）在接受 6 次每周一次给药后能够达到 99%的模型预测的靶点饱和，并且研究 MMY3011 的疗效和安全性数据与非中国受试者一致。

特殊人群

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

年龄和性别

基于在接受达雷妥尤单抗单药治疗或多种联合治疗的患者中进行的四项单独的群体 PK 分析结果，年龄（范围：31-93 岁）对达雷妥尤单抗的 PK 无具有临床意义的影响，其在较年轻患者（年龄＜65 岁，n=706）中的暴露量与在较年长患者（年龄≥65 岁至＜75 岁，n=913；年龄≥75 岁，n=369）中的暴露量相似。

在群体 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。根据已有的肾功能数据，在接受达雷妥尤单抗单药治疗或各种联合治疗的患者中进行了四项单独的群体 PK 分析，其中包括 592 例肾功能正常（肌酐清除率[CRCL]≥90 mL/分）的患者，757 例轻度肾损害患者（CRCL＜90 且≥60 mL/分），604 例中度肾损害患者（CRCL＜60 且≥30 mL/分），34 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。

在接受达雷妥尤单抗单药治疗或多种联合治疗的患者中进行了四项群体 PK 分析，包括 1,742 例肝功能正常的患者（总胆红素[TB]和天门冬氨酸氨基转移酶[AST]≤正常上限[ULN]），224 例轻度肝损害（TB 为 ULN 的 1.0-1.5 倍或 AST＞ULN）患者和 10 例中度（TB＞ULN 的 1.5-3.0 倍；n=9）或重度（TB＞ULN 的 3.0 倍；n=1）肝损害患者。未观察到肝损害和肝功能正常患者间的达雷妥尤单抗暴露量存在具有临床意义的差异。

人种

根据在接受达雷妥尤单抗单药治疗或多种联合治疗的患者中进行的四项群体 PK 分析结果，达雷妥尤单抗在白人（n=1,662）和非白人（n=326）受试者中的暴露量相似。

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

【贮藏】

冰箱冷藏（2℃-8℃）。

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℃-8℃）避光条件下贮存不得超过 24 小时，之后在室温（15℃-25℃）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：JS20210017

【批准文号】

100mg/5ml/瓶：S20190029

400mg/20ml/瓶：S20190030

【药品上市许可持有人】

名称： Janssen-Cilag AG

注册地址： Gubelstrasse 34 6300 Zug Switzerland

【生产企业】

企业名称：Cilag AG

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.

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

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

Confidential - FOIA Exemptions Apply in U.S.