

核准日期：2025 年 02 月 08 日

修改日期：2025 年 02 月 08 日

2025 年 04 月 24 日

塔奎妥单抗注射液说明书

本品为附条件批准上市。请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用。

警告：细胞因子释放综合征和神经毒性（包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征）

- 接受本品治疗的患者可能发生细胞因子释放综合征（CRS），包括危及生命或致死性反应。以递增剂量给药开始本品治疗，以降低发生 CRS 的风险。视严重程度暂停本品给药直至 CRS 消退，或永久终止治疗。（见【用法用量】和【注意事项】）
- 接受本品治疗可能发生神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）以及严重和危及生命或致死性反应。在治疗期间监测患者是否发生神经毒性（包括 ICANS）的体征和症状并及时进行治疗。视严重程度暂停或永久终止本品治疗。（见【用法用量】和【注意事项】）

【药品名称】

通用名称：塔奎妥单抗注射液

商品名称：拓立珂®/TALVEY®

英文名称：Talquetamab Injection

汉语拼音：Takuituo Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：塔奎妥单抗

辅料：依地酸二钠、冰醋酸、聚山梨酯 20、醋酸钠、蔗糖、注射用水。

【性状】

本品为无色至淡黄色溶液。

【适应症】

本品单药适用于既往接受过至少三线治疗（包括一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种抗 CD38 抗体）的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者。

基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症，本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【规格】

3 mg（1.5 ml）/瓶

40 mg（1.0 ml）/瓶

【用法用量】

本品经皮下注射给药。

在递增剂量给药期内，应在每次本品给药前给予治疗前用药。

剂量-成人（≥18 岁）

根据表 1，按照每周一次或每两周一次的给药方案进行本品皮下给药。

表 1：塔奎妥单抗的推荐剂量

给药方案	阶段	给药日	剂量 ^a
每周一次给药方案	递增剂量给药期	第 1 天	0.01 mg/kg
		第 3 天 ^b	0.06 mg/kg
		第 5 天 ^b	0.4 mg/kg
	治疗期	此后每周一次 ^c	0.4 mg/kg
每两周一次给药方案	递增剂量给药期	第 1 天	0.01 mg/kg
		第 3 天 ^b	0.06 mg/kg
		第 5 天 ^b	0.4 mg/kg
		第 7 天 ^b	0.8 mg/kg
	治疗期	此后每 2 周一次 ^c	0.8 mg/kg

^a 按实际体重计算。

^b 可在前一次给药后 2-4 天内给药，也可在前一次给药后最长 7 天内给药，以等待不良反应消退。

^c 从第一次给予治疗剂量（即每周一次给药方案的首次 0.4 mg/kg 给药或每两周一次给药方案的首次 0.8 mg/kg 给药）起开始计算，每周一次给药至少间隔 6 天，每两周一次给药至少间隔 12 天。

告知患者在本品递增剂量给药期内所有剂量给药后 48 小时内留在医疗机构附近，并监测患者是否出现细胞因子释放综合征（CRS）和免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）的体征和症状。

持续治疗，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

治疗前用药

在递增剂量给药期内，必须在每次本品给药前 1-3 小时给予下列治疗前用药，以降低 CRS 风险。

- 皮质类固醇（口服或静脉给予地塞米松 16 mg 或等效药物）
- 抗组胺药（口服或静脉给予苯海拉明 50 mg 或等效药物）
- 退热剂（口服或静脉给予对乙酰氨基酚 650 mg-1,000 mg 或等效药物）

对于因延迟给药而重复本品递增剂量给药期内剂量的患者（表 2）或发生 CRS 的患者（表 3），在后续给药期间可能需要给予治疗前用药。

延迟给药

如果本品的某次给药出现延迟，应根据表 2 中的建议方案重新开始治疗，并相应恢复每周一次或每两周一次给药。应在重新开始本品治疗前给予治疗前用药，并在本品给药后监测患者。

表 2：延迟给药后重新开始本品治疗的建议

给药方案	上一次给药剂量	自上一次给药后的时间	建议*
每周一次 给药方案	0.01 mg/kg	>7 天	以 0.01 mg/kg 重新开始给药
	0.06 mg/kg	8 至 28 天	重复 0.06 mg/kg 给药
		>28 天	以 0.01 mg/kg 重新开始给药
	0.4 mg/kg	8 至 35 天	重复 0.4 mg/kg 给药
		36 至 56 天	以 0.06 mg/kg 重新开始给药
		>56 天	以 0.01 mg/kg 重新开始给药
每两周一次 给药方案	0.01 mg/kg	>7 天	以 0.01 mg/kg 重新开始给药
	0.06 mg/kg	8 至 28 天	重复 0.06 mg/kg 给药
		>28 天	以 0.01 mg/kg 重新开始给药
	0.4 mg/kg	8 至 35 天	重复 0.4 mg/kg 给药
		36 至 56 天	以 0.06 mg/kg 重新开始给药
		>56 天	以 0.01 mg/kg 重新开始给药
	0.8 mg/kg	14 至 35 天	重复 0.8 mg/kg 给药
		36 至 56 天	以 0.4 mg/kg 重新开始给药
		>56 天	以 0.01 mg/kg 重新开始给药

* 在重新开始本品治疗前给予治疗前用药。重新开始本品治疗后，相应恢复每周一次或每两周一次给药（见【用法用量】）。

出现不良反应时的给药调整

可能需要延迟给药来管理与本品有关的毒性（见【注意事项】）。

CRS，ICANS 和神经毒性的建议管理措施见表 3，表 4 和表 5。出现其他不良反应时的给药调整建议见表 6。

细胞因子释放综合征（CRS）

应根据临床表现诊断 CRS（见【**注意事项**】）。应评估和治疗其他原因导致的发热、缺氧和低血压。如果怀疑发生 CRS，应暂停本品治疗，直至 CRS 消退，并应根据表 3 中的建议进行管理。应针对 CRS 提供支持性疗法，可能包括对重度或危及生命的 CRS 进行重症监护。应考虑进行实验室检查，以监测弥散性血管内凝血（DIC）、血常规参数以及肺、心脏、肾和肝功能。

表 3： CRS 管理建议

CRS 级别 ^a	针对塔奎妥单抗的措施	托珠单抗 ^b	皮质类固醇 ^c
1 级 体温≥38℃ ^c	暂停本品给药，直至 CRS 消退。 在本品下一次给药前给予治疗前用药。	可考虑给药。	不适用
2 级 体温≥38℃ ^d ，伴有以下任一情况： • 补液治疗有效且不需要血管加压药物治疗的低血压，或 • 需要通过低流量鼻导管 ^e 供氧或吹送氧气供氧。	暂停本品给药，直至 CRS 消退。 在本品下一次给药前给予治疗前用药。 在本品下一次给药后 48 小时内每日对患者进行监测。指导患者在每日监测期间留在医疗机构附近。	静脉输注托珠单抗 ^c 8 mg/kg，给药时间为 1 小时以上（不得超过 800 mg）。 如果静脉补液或增加吸氧量仍无效，可以按需每 8 小时重复一次托珠单抗给药。 24 小时内最多给药 3 次；总给药次数最多为 4 次。	如果在开始托珠单抗治疗后 24 小时内无改善，则每日两次静脉给予甲泼尼龙 1 mg/kg，或者每 6 小时静脉给予地塞米松 10 mg。 持续使用皮质类固醇，直至事件恢复至≤1 级，随后在 3 天内逐渐减量。
3 级 体温≥38℃ ^d ，伴有以下任一情况： • 需要使用一种血管加压药物（加或不加血管加压素）治疗的低血压，或 • 需要通过高流量鼻导管 ^e 、面罩、无重复呼吸面罩或 Venturi 面罩供氧	<u>持续时间<48 小时</u> 参照 2 级事件管理指南 <u>复发或</u> <u>持续时间≥48 小时</u> 永久终止本品治疗。	静脉输注托珠单抗 8 mg/kg，给药时间为 1 小时以上（不得超过 800 mg）。 如果静脉补液或增加吸氧量仍无效，可以按需每 8 小时重复一次托珠单抗给药。 24 小时内最多给药 3 次；总给药次数最多为 4 次。	如无改善，则每日两次静脉给予甲泼尼龙 1 mg/kg，或给予地塞米松（如 10 mg IV，每 6 小时一次）。 持续使用皮质类固醇，直至事件恢复至≤1 级，随后在 3 天内逐渐减量。

CRS 级别 ^a	针对塔奎妥单抗的措施	托珠单抗 ^b	皮质类固醇 ^c
4 级 体温≥38℃ ^d ，伴有以下任一情况： • 需要使用多种血管加压药物（不包括血管加压素）的低血压，或 • 需要通过正压通气（如持续气道正压通气 [CPAP]、双向气道正压通气 [BiPAP]、插管和机械通气）供氧	永久终止本品治疗。	静脉输注托珠单抗 8 mg/kg，给药时间为 1 小时以上（不得超过 800 mg）。 如果静脉补液或增加吸氧量仍无效，可以按需每 8 小时重复一次托珠单抗给药。 24 小时内最多给药 3 次；总给药次数最多为 4 次。	如上，或由医师判断，每日静脉注射甲泼尼龙 1,000 mg，持续 3 天。 如无改善或病情恶化，考虑替换免疫抑制剂 ^e 。

^a 基于 CRS 的 ASTCT 分级（Lee et al 2019）。

^b 详细信息参见托珠单抗的处方信息。

^c 根据机构指南治疗无缓解的 CRS。

^d 归因于 CRS。发热可能并不总是与低血压或缺氧同时出现，因为其可能被干预措施掩盖，如退热剂或抗细胞因子治疗（例如，托珠单抗或皮质类固醇）。

^e 低流量鼻导管≤6 L/min，高流量鼻导管>6 L/min。

神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）

一旦出现神经毒性（包括 ICANS）体征，应暂停本品治疗并考虑进行神经学评估。应排除导致神经系统症状的其他原因。提供支持性疗法，可能包括对重度或危及生命的 ICANS 进行重症监护（见【**注意事项**】）。ICANS 和神经毒性的管理建议总结分别见表 4 和表 5。

表 4： ICANS 管理建议

ICANS 级别 ^{a,b}	并发 CRS	未并发 CRS
1 级 ICE ^c 评分为 7-9 或意识水平下降 ^d ：可自行苏醒。	按照表 3 对 CRS 进行管理。 监测神经系统症状。 暂停本品给药，直至 ICANS 消退。 考虑使用非镇静类抗癫痫药物（例如左乙拉西坦）预防癫痫发作。	监测神经系统症状。

表 4: ICANS 管理建议

ICANS 级别 ^{a,b}	并发 CRS	未并发 CRS
2 级 ICE ^c 评分为 3-6 或意识水平下降 ^d : 可由声音唤醒。	按照表 3 进行托珠单抗给药, 以管理 CRS。 如果在开始托珠单抗治疗后没有改善, 且尚未使用其他皮质类固醇, 则可每 6 小时静脉给予地塞米松 ^e 10 mg。持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。	每 6 小时静脉给予地塞米松 ^e 10 mg。持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。
	暂停本品给药, 直至 ICANS 消退。 考虑使用非镇静类抗癫痫药物 (例如左乙拉西坦) 预防癫痫发作。 在本品下一次给药后 48 小时内每日对患者进行监测。指导患者在每日监测期间留在医疗机构附近。	
3 级 ICE ^c 评分为 0-2 (如果 ICE 评分为 0, 但患者可被唤醒[例如, 患者清醒但伴有全面性失语症]并能够进行评估) 或意识水平下降 ^d : 仅触觉刺激才能被唤醒, 或以下任一情况的癫痫发作 ^d : - 迅速消退的任何局灶性或全身性临床发作, 或 - 脑电图 (EEG) 显示非惊厥性癫痫发作 (干预后消退), 或颅内压升高: 神经影像显示局灶性/局部脑水肿 ^d 。	按照表 3 进行托珠单抗给药, 以管理 CRS。 首次托珠单抗给药时, 合并静脉给予地塞米松 ^e 10 mg, 然后每 6 小时重复一次给药。持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。	每 6 小时静脉给予地塞米松 ^e 10 mg。持续使用地塞米松, 直至消退至≤1 级, 然后逐渐减量。
	考虑使用非镇静类抗癫痫药物 (例如左乙拉西坦) 预防癫痫发作。 <u>首次发生:</u> 暂停本品给药, 直至 ICANS 消退。 在本品下一次给药后 48 小时内每日对患者进行监测。指导患者在每日监测期间留在医疗机构附近。 <u>复发:</u> 永久终止本品治疗。	
4 级	按照表 3 进行托珠单抗给药, 以管理 CRS。	静脉给予地塞米松 ^e 10 mg, 每 6 小时重复一次给

表 4: ICANS 管理建议

ICANS 级别 ^{a,b}	并发 CRS	未并发 CRS
ICE^c 评分为 0 (患者无法被唤醒且无法进行 ICE 评估) 或以下任一情况意识水平下降^d: - 患者无法被唤醒或需要强烈或重复的触觉刺激才能被唤醒, 或 - 木僵或昏迷, 或以下任一情况的癫痫发作^d: - 危及生命的持续性癫痫发作 (>5 分钟), 或 - 反复的临床或脑电图癫痫发作, 两次发作之间未恢复至基线水平, 或运动功能改变^d: - 深部局灶性运动肌无力, 如轻偏瘫或下肢轻瘫, 或颅内压升高/脑水肿^d, 伴有以下体征/症状: - 神经影像学显示弥漫性脑水肿, 或 - 去大脑或去皮质强直, 或 - 第 VI 颅神经麻痹, 或 - 视神经乳头水肿, 或 - 库欣三联征。	静脉给予地塞米松^e 10 mg, 每 6 小时重复一次给药。持续使用地塞米松, 直至消退至 ≤1 级, 然后逐渐减量。 还可考虑在首次托珠单抗给药时静脉注射甲泼尼龙 1,000 mg/天, 并持续静脉注射甲泼尼龙 1,000 mg/天 2 天或以上。	药。持续使用地塞米松, 直至消退至 ≤1 级, 然后逐渐减量。 还可考虑静脉注射甲泼尼龙 1,000 mg/天, 持续 3 天; 如有改善, 再按上文所述方法管理。
	永久终止本品治疗。 考虑使用非镇静类抗癫痫药物 (例如左乙拉西坦) 预防癫痫发作。 如果颅内压升高/脑水肿, 参见当地机构管理指南。	

^a 管理措施由不可归因于任何其他原因的最严重的事件确定。

^b ICANS 根据 ASTCT 2019 分级。

- c 如果患者可以被唤醒并能够进行免疫效应细胞相关脑病（ICE）评估，则评估：**定向**（指明年份、月份、城市、医院＝4 分）；**命名**（说出 3 个物品的名字，例如指向时钟、笔、按钮＝3 分）；**遵循命令**（例如“向我展示 2 根手指”或“闭上眼睛并伸出舌头”＝1 分）；**书写**（能够写出标准句子＝1 分）；**注意力**（从 100 开始以每 10 个数反向计数＝1 分）。如果患者无法被唤醒且无法进行 ICE 评估（4 级 ICANS）＝0 分。
- d 不可归因于其他原因。
- e 本表中提及的所有地塞米松给药均为地塞米松或等效药物。

表 5： 神经毒性（不包括 ICANS）管理建议

不良反应	严重程度	管理措施
神经毒性 ^a （不包括 ICANS）	1 级	• 暂停本品治疗，直至神经毒性症状消退或稳定。 ^b
	2 级 3 级（首次发生）	• 暂停本品治疗，直至神经毒性症状改善至≤1 级。 ^b • 提供支持性疗法。
	3 级（复发） 4 级	• 永久终止本品治疗。 • 提供支持性疗法，可能包括重症监护。

^a 基于美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）第 4.03 版。

^b 延迟给药后重新开始本品治疗的建议见表 2。

其他不良反应

出现其他不良反应时的给药调整建议见表 6。

表 6： 出现其他不良反应时的给药调整建议

不良反应	严重程度	给药调整
严重感染（见【 注意事项 】）	所有级别	• 在递增剂量给药期内暂停本品治疗，直至感染消退。
	3 级-4 级	• 在治疗期内暂停本品治疗，直至感染改善至≤2 级。
血细胞减少症（见【 注意事项 】）	中性粒细胞绝对计数<0.5×10 ⁹ /L	• 暂停本品治疗，直至中性粒细胞绝对计数≥0.5×10 ⁹ /L。
	发热性中性粒细胞减少症	• 暂停本品治疗，直至中性粒细胞绝对计数≥1.0×10 ⁹ /L 且发热消退。
	血红蛋白<8 g/dL	• 暂停本品治疗，直至血红蛋白≥8 g/dL。

表 6: 出现其他不良反应时的给药调整建议

不良反应	严重程度	给药调整
	血小板计数 < 25,000/ μ L 血小板计数介于 25,000/ μ L-50,000/ μ L，伴出血	暂停本品治疗，直至血小板计数 $\geq$ 25,000/μL 且无出血证据。
口腔毒性（见【 注意事项 】）	1-2 级	- 提供支持治疗。 - 如果对支持治疗无反应，应考虑暂停本品治疗。 - 考虑降低给药频率（每周一次下调至每两周一次，每两周一次下调至每月一次），直至出现改善。
	3 级	- 暂停本品治疗，直至改善至 $\leq$ 1 级且提供支持治疗。 - 考虑降低给药频率（每周一次下调至每两周一次，每两周一次下调至每月一次），直至出现改善。
	4 级	永久暂停本品治疗。
皮肤反应（见【 注意事项 】）	3 级-4 级	暂停本品治疗，直至不良反应改善至 1 级或基线水平。
其他非血液学不良反应 ^a （见【 不良反应 】）	3 级-4 级	暂停本品治疗，直至不良反应改善至 1 级或基线水平。

^a 基于美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）第 4.03 版。

特殊人群

肝功能损伤

尚未开展本品在肝功能损伤受试者中的正式研究。

不建议调整轻度肝功能损伤患者的剂量（见【**临床药理**】）。中度肝功能损伤患者的数据有限，重度肝功能损伤患者尚无可用数据。

肾功能损伤

尚未开展本品在肾功能损伤患者中的正式研究。

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾功能损伤患者无需调整剂量（见【**临床药理**】）。

老年人（65 岁及以上）

老年患者无需调整剂量（见【**老年用药**】及【**临床药理**】）。

儿童（18 岁以下）

尚无本品用于 18 岁以下患者的临床研究资料。

给药方法

本品经皮下注射给药。

本品应由接受过充分培训的医务人员进行给药，且应具备适当的医疗设备以管理严重反应，包括细胞因子释放综合征（见【**注意事项**】）。

3 mg（1.5mL）/瓶和 40 mg（1.0 mL）/瓶的瓶装本品为即用型注射液，给药前无需稀释。

不得合并不同浓度的瓶装本品以达到治疗剂量。

应使用无菌技术配制和给予本品。

本品配制

- 有关本品的配制，参见以下参考表。
 - 使用 3 mg（1.5 mL）/瓶的本品进行 0.01 mg/kg 剂量给药时，根据患者的实际体重，借助表 7 确定所需的总剂量和注射体积。

表 7：0.01 mg/kg 剂量：使用 3 mg（1.5 mL）/瓶本品的注射体积

0.01 mg/kg 剂量	体重 (kg)	总剂量 (mg)	注射体积 (mL)
	35-39	0.38	0.19
	40-45	0.42	0.21
	46-55	0.5	0.25
	56-65	0.6	0.3
	66-75	0.7	0.35
	76-85	0.8	0.4
	86-95	0.9	0.45
	96-105	1.0	0.5
	106-115	1.1	0.55
	116-125	1.2	0.6
	126-135	1.3	0.65

表 7: 0.01 mg/kg 剂量: 使用 3 mg (1.5 mL) /瓶本品的注射体积

	136-145	1.4	0.7
	146-155	1.5	0.75
	156-160	1.6	0.8

- 使用 3 mg (1.5 mL) /瓶本品进行 0.06 mg/kg 剂量给药时, 根据患者的实际体重, 借助表 8 确定所需的总剂量和注射体积。

表 8: 0.06 mg/kg 剂量: 使用 3 mg (1.5 mL) /瓶本品的注射体积

0.06 mg/kg 剂量	体重 (kg)	总剂量 (mg)	注射体积 (mL)
	35-39	2.2	1.1
	40-45	2.6	1.3
	46-55	3	1.5
	56-65	3.6	1.8
	66-75	4.2	2.1
	76-85	4.8	2.4
	86-95	5.4	2.7
	96-105	6	3
	106-115	6.6	3.3
	116-125	7.2	3.6
	126-135	7.8	3.9
	136-145	8.4	4.2
	146-155	9	4.5
	156-160	9.6	4.8

- 使用 40 mg (1.0 mL) /瓶本品进行 0.4 mg/kg 剂量给药时, 根据患者的实际体重, 借助表 9 确定所需的总剂量和注射体积。

表 9: 0.4 mg/kg 剂量: 使用 40 mg (1.0 mL) /瓶本品的注射体积

0.4 mg/kg 剂量	体重 (kg)	总剂量 (mg)	注射体积 (mL)
	35-39	14.8	0.37
	40-45	16	0.4
	46-55	20	0.5
	56-65	24	0.6
	66-75	28	0.7
	76-85	32	0.8
	86-95	36	0.9
	96-105	40	1
	106-115	44	1.1
	116-125	48	1.2
	126-135	52	1.3

表 9: 0.4 mg/kg 剂量: 使用 40 mg (1.0 mL) /瓶本品的注射体积

	136-145	56	1.4
	146-155	60	1.5
	156-160	64	1.6

- 使用 40 mg (1.0 mL) /瓶本品进行 0.8 mg/kg 剂量给药时, 根据患者的实际体重, 借助表 10 确定所需的总剂量和注射体积。

表 10: 0.8 mg/kg 剂量: 使用 40 mg (1.0 mL) /瓶本品的注射体积

	体重 (kg)	总剂量 (mg)	注射体积 (mL)
0.8 mg/kg 剂量	35-39	29.6	0.74
	40-45	34	0.85
	46-55	40	1
	56-65	48	1.2
	66-75	56	1.4
	76-85	64	1.6
	86-95	72	1.8
	96-105	80	2
	106-115	88	2.2
	116-125	96	2.4
	126-135	104	2.6
	136-145	112	2.8
	146-155	120	3
	156-160	128	3.2

- 检查本品注射液是否为无色至淡黄色。如果溶液变色、浑浊或有异物, 请勿使用。
- 从冷藏储存 (2°C-8°C) 处取出相应规格的瓶装本品, 并复温至环境温度 (15°C-30°C) 至少 15 分钟。切勿以任何其他方式加热本品。
- 复温后, 轻轻旋摇药瓶约 10 秒以混合内容物。请勿振摇。
- 使用转移针头从药瓶中抽取所需注射体积的本品至适当规格的注射器中。
 - 每次注射的体积应不超过 2.0 mL。如果所需剂量大于 2.0 mL, 等分至多个注射器中。
- 本品与不锈钢注射针头以及聚丙烯或聚碳酸酯注射器材料相容。
- 用适当规格的注射用针头替换转移针头。

本品给药

- 将所需体积的本品注射到腹部皮下组织（首选注射部位）。也可将本品注射至其他部位（例如大腿）的皮下组织。如需进行多次注射，则本品注射部位之间应至少间隔 2 cm。
- 请勿注射到纹身或瘢痕或皮肤发红、青肿、触痛、坚硬或不完整的区域。
- 应按照当地要求处置所有未使用的药品或废料。

【不良反应】

安全性特征总结

在 382 例复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者（包括 43 例中国患者）中对本品的安全性进行了评价，包括既往接受过 T 细胞重定向治疗的患者，这些患者按照 MonumenTAL-1 中的建议给药方案接受本品治疗。本品治疗的中位持续时间为 7.3 个月（范围：<0.1 至 32.9 个月）。

最常见的不良反应（≥20%）为 CRS、味觉障碍、低丙种球蛋白血症、指甲疾病、贫血、骨骼肌肉疼痛、疲劳、皮肤病变、体重降低、皮疹、中性粒细胞减少症、发热、口干、淋巴细胞减少症、血小板减少症、干燥病、上呼吸道感染、白细胞减少症、腹泻、咳嗽、食欲下降、瘙痒、吞咽困难、COVID-19 和疼痛。

≥2%的患者报告的严重不良反应包括脓毒症、COVID-19、细菌性感染、感染性肺炎、病毒感染、中性粒细胞减少、CRS、ICANS、发热和疼痛。

导致治疗终止的最常见不良反应为 ICANS（1.0%）和体重降低（0.8%）。

下文按发生率分类列出临床研究期间观察到的不良反应。发生率分类定义如下：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）、未知（无法根据已有数据估算）。在每个发生率分组中，按照发生频率降序排列显示不良反应。

表 11 总结了接受本品治疗的患者报告的不良反应。

表 11: MonumenTAL-1 中接受本品治疗的多发性骨髓瘤患者的不良反应 (N=382)

系统器官分类 不良反应	发生率 分类	任何级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
感染及侵染类疾病			
上呼吸道感染 ¹	十分常见	107 (28.0%)	7 (1.8%)
COVID-19 ^{2#}	十分常见	84 (22.0%)	15 (3.9%)
细菌性感染 ³	十分常见	41 (10.7%)	11 (2.9%)
真菌感染 ⁴	十分常见	40 (10.5%)	1 (0.3%)
感染性肺炎 ⁵	常见	36 (9.4%)	22 (5.8%)

系统器官分类 不良反应	发生率 分类	任何级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
病毒感染 ⁶	常见	25 (6.5%)	6 (1.6%)
脓毒症 ^{7#}	常见	15 (3.9%)	14 (3.7%)
血液及淋巴系统疾病			
贫血*	十分常见	190 (49.7%)	111 (29.1%)
中性粒细胞减少症*	十分常见	149 (39.0%)	117 (30.6%)
血小板减少症	十分常见	116 (30.4%)	78 (20.4%)
淋巴细胞减少症	十分常见	121 (31.7%)	112 (29.3%)
白细胞减少症	十分常见	95 (24.9%)	53 (13.9%)
免疫系统疾病			
细胞因子释放综合征	十分常见	298 (78.0%)	7 (1.8%)
低丙种球蛋白血症 ⁸	十分常见	253 (66.2%)	0
代谢及营养类疾病			
食欲减退	十分常见	89 (23.3%)	4 (1.0%)
低钾血症	十分常见	73 (19.1%)	17 (4.5%)
低磷血症 ⁹	十分常见	53 (13.9%)	22 (5.8%)
各类神经系统疾病			
头痛 ¹⁰	十分常见	73 (19.1%)	2 (0.5%)
感觉神经病 ¹¹	十分常见	68 (17.8%)	1(0.3%)
运动功能障碍 ¹²	十分常见	45 (11.8%)	3 (0.8%)
头晕*	十分常见	47 (12.3%)	8 (2.1%)
脑病 ¹³	十分常见	37 (9.7%)	0
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征#	常见	27 (8.8%)	7 (2.3%)
呼吸系统、胸及纵隔疾病			
咳嗽 ¹⁴	十分常见	93 (24.3%)	0
口腔疼痛 ¹⁵	十分常见	49 (12.8%)	0
呼吸困难*#	十分常见	40 (10.5%)	5 (1.3%)
胃肠系统疾病			
味觉障碍 ¹⁶	十分常见	261 (68.3%)	0
口干	十分常见	123 (32.2%)	0
腹泻	十分常见	94 (24.6%)	4 (1.0%)
吞咽困难	十分常见	85 (22.3%)	3 (0.8%)
口腔黏膜炎 ¹⁷	十分常见	74 (19.4%)	4 (1.0%)
恶心	十分常见	64 (16.8%)	0
便秘	十分常见	70 (18.3%)	0
腹痛*	十分常见	37 (9.7%)	1 (0.3%)
呕吐	十分常见	35 (9.2%)	2 (0.5%)
皮肤及皮下组织类疾病			
指甲疾病 ¹⁸	十分常见	202 (52.9%)	0
皮肤病变 ¹⁹	十分常见	156 (40.8%)	0
皮疹 ²⁰	十分常见	150 (39.3%)	12 (3.1%)
干燥病 ²¹	十分常见	110 (28.8%)	0
瘙痒	十分常见	87 (22.8%)	2 (0.5%)
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病			
骨骼肌肉疼痛*	十分常见	181 (47.4%)	12 (3.1%)
全身性疾病及给药部位各种反应			
疲劳 ²²	十分常见	160 (41.9%)	12 (3.1%)
发热 ²³	十分常见	137 (35.9%)	6 (1.6%)

系统器官分类 不良反应	发生率 分类	任何级别 (%)	3 级或 4 级 (%)
疼痛*	十分常见	82 (21.5%)	7 (1.8%)
水肿 ²⁴	十分常见	65 (17.0%)	0
注射部位反应 ²⁵	十分常见	49 (12.8%)	0
各类检查			
体重降低	十分常见	155 (40.6%)	12 (3.1%)
转氨酶升高 ²⁶	十分常见	56 (14.7%)	15 (3.9%)

缩略词：*基于分组术语，#包含致死性结局。

注：对于任何给定事件，无论其实际发生几次，每例受试者仅计数 1 次。不良事件使用 MedDRA 26.1 版进行编码。

注：本表包括 CRS 和 ICANS 诊断结果，而不包括 CRS 或 ICANS 的症状。

注：仅收集了 II 期研究的 ICANS。以 II 期研究中的受试者例数为分母进行计算：全球关键 RP2D 中 0.4 mg/kg 每周一次组 156 例，0.8 mg/kg 每两周一次组 109 例，中国受试者 43 例。

- 1 上呼吸道感染包括：细支气管炎、支气管炎、鼻咽炎、咽炎、呼吸道感染、呼吸道细菌感染、鼻炎、鼻病毒感染、鼻窦炎、扁桃体炎、上呼吸道感染和病毒性上呼吸道感染。
- 2 COVID-19 包括：COVID-19、COVID-19 肺炎、冠状病毒感染和多系统炎症综合征。
- 3 细菌性感染包括：弯曲杆菌感染、痢、蜂窝织炎、枸橼酸杆菌感染、艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎、难辨梭状芽胞杆菌感染、埃希菌性膀胱炎、克雷伯菌性膀胱炎、憩室炎、埃希氏大肠杆菌肾盂肾炎、毛囊炎、大肠埃希菌性胃肠炎、螺杆菌性胃炎、人埃利希体病、脓疱病、克雷伯菌性脓毒症、摩拉克氏菌感染、急性中耳炎、沟状跖部角质松懈症、假单胞菌菌血症、脓尿、回归热、肾脓肿、皮肤感染、葡萄球菌感染、牙脓肿、牙齿感染、尿路肠球菌感染和尿路假单胞菌感染。
- 4 真菌感染包括：体癣、念珠菌感染、真菌性耳部感染、足部真菌感染、真菌感染、真菌性皮肤感染、生殖器念珠菌病、食管念珠菌病、甲真菌病、口腔念珠菌病、口腔真菌感染、口咽念珠菌病、足癣、外阴阴道念珠菌病和外阴阴道真菌感染。
- 5 感染性肺炎包括：感染性肺炎和链球菌性肺炎。
- 6 病毒感染包括：病毒性结膜炎、播散性水痘带状疱疹病毒感染、EB 病毒感染、病毒性胃肠炎、H1N1 流感、HCoV-HKU1 感染、眼部疱疹、流行性感冒、偏肺病毒感染、诺如病毒感染、副流感病毒感染、呼吸道合胞病毒性细支气管炎、呼吸道合胞病毒感染、病毒性视网膜炎和病毒感染。
- 7 脓毒症包括：菌血症、肠杆菌菌血症、埃希菌性脓毒症、真菌性脓毒症、肺炎球菌性脓毒症、沙门菌性脓毒症、脓毒症、感染性休克、葡萄球菌菌血症、葡萄球菌脓毒症和链球菌菌血症。
- 8 低丙种球蛋白血症包括：低丙种球蛋白血症和/或塔奎妥单抗治疗后实验室检测 IgG 水平低于 500 mg/dL 的受试者。
- 9 低磷血症包括：血磷降低和低磷血症。
- 10 头痛包括：头痛、偏头痛、操作头痛和紧张性头痛。
- 11 感觉神经病包括：感觉迟钝、感觉过敏、感觉减退、口腔感觉减退、免疫介导的神经病、神经痛、周围神经病、异常感觉、外周感觉神经病、多发神经病、坐骨神经痛和前庭神经炎。
- 12 运动功能障碍包括：构音不良、书写困难、辨距不良、发声困难、步态障碍、肌肉萎缩、肌痉挛、肌无力和震颤。

- 13 脑病包括：激越、失忆症、失语、思想迟顿、意识模糊状态、谵妄、定向力障碍、注意障碍、脑病、幻觉、困倦、记忆受损、躁动、睡眠障碍和嗜睡。
- 14 咳嗽包括：咳嗽、咳痰和上气道咳嗽综合征。
- 15 口腔疼痛包括：口咽疼痛。
- 16 味觉障碍包括：味觉丧失、味觉障碍、味觉减退和味觉异常。
- 17 口腔黏膜炎包括：唇炎、舌炎、舌痛、口腔溃疡、口腔不适、口腔粘膜红斑、口腔疼痛、口腔黏膜炎、肿舌、舌不适、舌部红斑、舌水肿和舌溃疡。
- 18 指甲疾病包括：杵状指、反甲、指甲萎缩、甲床异常、指（趾）甲表层裂、指甲变色、指甲疾病、指甲营养不良、指甲肥大、指甲凹陷、指甲起嵴、指甲毒性、指甲疼痛、指甲折断、指甲剥离和脱甲。
- 19 皮肤病变包括：掌跖红肿综合征、掌跖角化病、皮肤变色、皮肤剥脱和皮肤裂。
- 20 皮疹包括：皮炎、痤疮样皮炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、剥脱性皮炎、全身剥脱性皮炎、红斑、剥脱性皮疹、眼睑发疹、皮疹、红斑性发疹、斑状皮疹、斑丘疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹、脓疱疹、水泡疹和淤积性皮炎。
- 21 干燥病包括：干眼、皮肤干燥和干燥病。
- 22 疲乏包括：乏力、疲乏、不适和肌肉疲劳。
- 23 发热包括：发热和肿瘤性发热。
- 24 水肿包括：眼睑水肿、面部水肿、液体潴留、牙龈肿胀、血容量过多、关节肿胀、唇部肿胀、水肿、外周水肿、眼眶周围水肿、外周肿胀、肿胀和面肿。
- 25 注射部位反应包括：注射部位不适、注射部位红斑、注射部位出血、注射部位炎症、注射部位刺激、注射部位斑块、注射部位瘙痒、注射部位皮疹、注射部位反应和注射部位发热。
- 26 转氨酶升高包括：丙氨酸氨基转移酶升高和天门冬氨酸氨基转移酶升高。

选定不良反应的描述

细胞因子释放综合征

在 MonumenTAL-1 (N=382) 中，78.0% 的患者发生了 CRS。大多数事件为 1 级或 2 级，1.8% 的患者发生了 3 级事件。34.6% 的患者发生了多起 CRS 事件。大多数事件发生在递增剂量给药期内的 0.01 mg/kg (31.2%)、0.06 mg/kg (46.9%) 和 0.3 mg/kg (接受每两周一次给药的患者；33.3%) 剂量给药后，或首次治疗剂量给药后 (0.4 mg/kg [34.1%] 或 0.8 mg/kg [12.1%])。自第 5 周起，CRS 事件发生率不足 4%；所有事件均为 1 级。至发生 CRS 的中位时间为末次给药后 26.2 小时，90.0% 的事件发生在末次给药后 48 小时内，中位持续时间为 17.7 小时。托珠单抗和皮质类固醇分别用于治疗 38.5% 和 11.5% 的 CRS 事件。

神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征 (ICANS)

在 MonumenTAL-1 (N=382) 中，29.8% 接受本品的患者报告了神经毒性。神经毒性事件为 1 级 (16.8%)、2 级 (10.2%)、3 级 (2.4%) 或 4 级 (0.3%)。最常报告的神经毒性事件为 ICANS (8.8%)。

在 MonumenTAL-1 (N=308) 中, 8.8% (n=27) 的患者发生了 ICANS。大多数事件为 1 级或 2 级, 1.6% 的患者发生了 3 级事件。最常报告的 ICANS 临床表现为意识模糊状态 (3.9%)、嗜睡 (1.6%)、定向力障碍 (1.6%) 和意识水平下降 (1.3%)。68.4% 的 ICANS 事件与 CRS 同时发生 (在 CRS 期间或 CRS 消退后 7 天内发生)。2.6% 的患者发生了多起 ICANS 事件。大多数患者在递增剂量给药期内在 0.01 mg/kg (2.9%)、0.06 mg/kg (2.6%)、0.3 mg/kg (接受每两周一次给药的患者; 1.7%) 剂量给药后或首次治疗剂量给药后发生 ICANS (0.4 mg/kg [2.7%] 和 0.8 mg/kg [3.3%])。至事件发生的中位时间为末次给药后 30.7 小时, 65.4% 的事件在末次给药后 48 小时内开始出现, 中位持续时间为 10.5 小时。

此外, MonumenTAL-1 中报告了 1 起致死性 ICANS 事件。

严重感染

在 MonumenTAL-1 (N=382) 中, 20.7% 的患者发生了 3 级或 4 级感染, 1.3% 的患者发生致死性感染。

皮肤反应

在 MonumenTAL-1 (N=382) 中, 大多数皮疹病例为 1 级或 2 级, 3.1% 的患者发生了 3 级事件。至发生皮疹的中位时间为 23.0 天。

【禁忌】

无。

【注意事项】

1. 细胞因子释放综合征 (CRS)

接受本品治疗的患者可能发生细胞因子释放综合征, 包括危及生命或致死性反应 (见 **【不良反应】**)。CRS 的临床体征和症状可能包括但不限于发热、低血压、寒颤、缺氧、头痛和心动过速。可能危及生命的 CRS 并发症可能包括心功能不全、急性呼吸窘迫综合征、神经毒性、肾和/或肝衰竭和弥散性血管内凝血 (DIC)。

以递增剂量给药开始本品治疗, 且递增剂量给药期内每次本品给药前应给予治疗前用药 (皮质类固醇、抗组胺药和退热剂), 以降低 CRS 发生风险。在本品给药后对患者进行相应监测。对于发生 CRS 的患者, 在下一次本品给药前应给予治疗前用药 (见 **【用法用量】**)。

临床研究排除了曾于接受任何 T 细胞重定向疗法后出现过 ≥3 级 CRS 的受试者。不能排除在既往接受嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法或其他 T 细胞连接抗体治疗中出现过重度 CRS 可能影响使用本品治疗的安全性。应仔细权衡治疗

的潜在获益与神经系统事件风险，在将本品用于发生此类事件的患者时应高度谨慎。

如果患者出现 CRS 的体征或症状，应建议患者立即就医。患者一旦出现 CRS 体征时，应立刻评价患者是否需要住院治疗，并视严重程度开始支持性治疗、托珠单抗和/或皮质类固醇治疗。CRS 发生期间应避免使用骨髓生长因子，特别是粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）。应暂停本品治疗，直至 CRS 消退（见【用法用量】）。

2. 神经毒性，包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征（ICANS）

本品治疗后曾有严重或危及生命的神经毒性发生，包括 ICANS。

患者接受本品治疗后曾有 ICANS 发生，包括致死性反应（见【不良反应】）。ICANS 可能与 CRS 同时发生、在 CRS 消退后发生或未发生 CRS 的情况下发生。ICANS 的临床体征和症状可能包括但不限于意识模糊状态、意识水平下降、定向力障碍、嗜睡、困倦和思想迟顿。

应监测患者是否出现神经毒性（包括 ICANS）体征和症状，并及时进行治疗。如果患者出现神经毒性（包括 ICANS）的体征或症状，应建议其立即就医。患者一旦出现神经毒性（包括 ICANS）体征，应立即对患者进行评估，并根据其严重程度提供支持性治疗；视严重程度暂停或永久终止本品治疗，并遵循管理意见（见【用法用量】）。

3. 口腔毒性

接受本品治疗后可能会出现口腔毒性，包括味觉障碍、口干、吞咽困难和口腔黏膜炎（见【不良反应】）。74.6%的患者发生了 1 级或 2 级事件，1.8%的患者发生了 3 级事件。

监测患者是否存在口腔毒性的体征及症状。如果患者出现口腔毒性的体征或症状，应建议患者就医，并提供支持性治疗。支持性治疗可能包括唾液刺激剂、类固醇漱口水或安排营养学家会诊。暂停本品治疗或考虑下调给药频率（见【用法用量】）。

随着时间的推移，可能会出现明显的体重下降（见【不良反应】）。治疗期间应定期监测体重变化。应进一步评估有临床意义的体重下降。

4. 严重感染

已有接受本品治疗的患者报告严重感染，包括危及生命或致死性的感染（见【不良反应】）。在本品治疗前和治疗期间应监测患者是否出现感染体征和症状，

并进行适当治疗。根据当地指南进行预防性抗微生物治疗。应按照指征，暂停本品治疗（见【用法用量】）。

5. 血细胞减少症

在接受本品治疗的患者中观察到了治疗期间的 3 级或 4 级中性粒细胞减少症和血小板减少症。大多数事件发生在前 8-10 周。在治疗期间监测全血细胞计数，并根据需要暂停本品治疗（见【用法用量】）。

6. 皮肤反应

接受本品治疗的患者发生了皮疹，包括斑丘疹、红斑和红斑性发疹（见【不良反应】）。监测皮疹进展，以便进行早期干预和皮质类固醇治疗。皮疹应采用外用类固醇进行积极治疗，并在早期考虑短期口服类固醇，以降低皮疹进展的风险。

7. 疫苗

接受本品治疗时，对疫苗的免疫应答可能会降低。尚未研究本品治疗期间或治疗后接种活病毒疫苗的安全性。不建议在治疗开始前至少 4 周、治疗期间和治疗后至少 4 周内接种活病毒疫苗。

8. 对驾驶及操作机器能力的影响

由于可能发生 ICANS，接受本品治疗的患者存在意识水平下降的风险（见【注意事项】）。建议患者在递增剂量给药期内以及递增剂量给药期完成后 48 小时内（见【用法用量】），以及新发任何神经病学症状的情况下，应避免驾驶或操作重型机械或有潜在危险的机械（直至症状消退）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

建议有生育能力的女性患者应在本品开始治疗前确认其妊娠状态。在使用本品治疗期间和末次给药后 3 个月内，有生育能力的女性患者应采取有效的避孕措施。

在本品治疗期间和末次给药后 3 个月内，男性患者与有生育能力的女性伴侣发生性行为时，应采取有效避孕措施。

孕妇

尚无可用于评估本品妊娠期用药风险的本品孕妇用药数据或动物数据。已知人 IgG 在妊娠早期可透过胎盘。因此，塔奎妥单抗有可能从母亲处转运至发育中的胎儿。尚不确定本品对发育中胎儿的影响。根据作用机制，孕妇使用本品可能

会导致胚胎损害。应告知妊娠女性本品可能对胎儿有风险。不建议妊娠女性或未采取避孕措施的有生育能力的女性使用本品。

生育力

目前尚无有关本品对生育力影响的数据。尚未在动物研究中评价本品对雄性和雌性动物生育力的影响。

哺乳期妇女

尚不清楚塔奎妥单抗是否会经人或动物的乳汁排泄,或者影响母乳喂养的婴儿或乳汁分泌。由于尚不清楚本品导致母乳喂养的婴儿发生严重不良反应的可能性,因此建议患者在本品治疗期间和末次给药后至少 3 个月内不要哺乳。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

MonumenTAL-1 中有 382 例患者接受本品治疗,其中 37%的患者年龄为 65 岁至<75 岁,15%的患者年龄为≥75 岁。65-75 岁患者与年龄较小患者相比,未观察到对安全性或有效性有临床意义的差异。塔奎妥单抗在≥75 岁患者中的临床数据有限。无需调整剂量(见【临床药理】)。

【药物相互作用】

尚未针对本品进行药物相互作用研究。

塔奎妥单抗可引起细胞因子释放,可能抑制细胞色素 P450 (CYP) 酶的活性,可能导致 CYP 底物暴露量增加。预计从本品逐步递增剂量给药期开始至首次治疗剂量给药后 9 天以及在 CRS 期间和之后,发生药物间相互作用的风险最高(见【注意事项】)。作为 CYP (如 CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5) 底物的药品,如果极小的浓度变化可能导致严重不良反应时,应监测其毒性或浓度。应在必要时调整合并使用的 CYP (例如, CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4/5) 底物药物的剂量。

【药物过量】

症状和体征

尚未确定本品的最大耐受剂量。在临床试验中,给药剂量最高达 1.2 mg/kg 每两周一次和 1.6 mg/kg 每月一次。

治疗

如果用药过量，应监测患者的所有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

参见【药理毒理】相关内容。

药效学

在塔奎妥单抗治疗的第一个月内，观察到 T 细胞活化、T 细胞再分布和血清细胞因子诱导。

免疫原性

在 MonumenTAL-1 中，260 例全球队列患者接受了塔奎妥单抗 0.4 mg/kg（每周一次）或 0.8 mg/kg（每两周一次）皮下给药单药治疗，评价了这些患者的抗塔奎妥单抗抗体。0.4 mg/kg 每周一次或 0.8 mg/kg 每两周一次治疗后，260 例患者中有 64 例（24.6%）产生了抗塔奎妥单抗抗体。未发现抗塔奎妥单抗抗体对药代动力学、疗效或安全性（例如，CRS、全身用药相关反应和注射部位反应）具有有临床意义的影响。评价了 MonumenTAL-1 中的 29 例中国 400 队列患者和 11 例中国 800 队列患者的抗塔奎妥单抗抗体。中国患者的免疫原性结果与全球队列一致。

药代动力学

对于全球受试者，在 0.005-0.8 mg/kg 每周一次（推荐治疗剂量 0.4 mg/kg 每周一次的 0.01-2 倍）和 0.8-1.2 mg/kg 每两周一次（推荐治疗剂量 0.8 mg/kg 每两周一次的 1-1.5 倍）的剂量范围内，塔奎妥单抗皮下给药后的 C_{max} 和 AUC_{tau} 与剂量成比例增加。两种方案均在首次治疗剂量给药后 16 周达到 90%的稳态暴露量。

塔奎妥单抗的 C_{max}、C_{trough}、C_{avg} 和蓄积比见表 12。

表 12: 在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中以推荐的皮下给药剂量接受首次治疗剂量给药后 16 周时塔奎妥单抗的药代动力学参数

药代动力学参数	塔奎妥单抗剂量	
	0.4 mg/kg 每周一次	0.8 mg/kg 每两周一次
暴露量 ¹		
C _{max} (ng/mL)	2,940 (67%)	3,410 (63%)
C _{trough} (ng/mL)	2,410 (83%)	1,930 (103%)
C _{avg} (ng/mL)	2,730 (71%)	2,770 (72%)

蓄积比 ²		
C _{max}	4.4	1.8
C _{trough}	4.6	2.3
C _{avg}	5.1	2.0

*基于群体药代动力学的分析
C_{avg} =给药间隔内的平均浓度; C_{max} =最大实测塔奎妥单抗血药浓度; C_{trough} =下一次给药前的实测塔奎妥单抗血药浓度
¹ 数据为几何平均值（变异系数%）。
² 对于 0.4 mg/kg 每周一次给药方案，蓄积比表示为第 17 次治疗剂量给药/首次治疗剂量给药的算术平均数。对于 0.8 mg/kg 每两周一次给药方案，蓄积比表示为第 9 次治疗剂量给药/首次治疗剂量给药的算术平均数。

根据对中国 400 队列的实测 PK 数据进行的非房室分析，在第 1 周期第 1 天首次治疗剂量给药后（N=24），个体 T_{max} 约为皮下给药后 1-8 天，中位数为 1.97 天，平均 C_{max} 为 817 ng/mL。在第 3 周期第 1 天（N=23），0.4 mg/kg SC 每周一次多次给药后，C_{max} 和 AUC_{tau} 的平均蓄积比分别为 4.74 和 6.01。

基于群体药代动力学分析，中国 400 队列（N=29）和全球队列 B 的中国受试者（N=2）接受计划 0.4 mg/kg SC 每周一次推荐剂量给药后，模型预测的暴露量指标与所有接受塔奎妥单抗皮下给药的非中国受试者（N=392）相当。

中国 800 队列的实测 PK 数据以及更新的群体药代动力学分析（N=43，包含中国 800 队列的患者数据）表明中国受试者的 PK 数据与全球一致。

吸收

基于群体药代动力学模型，相对于静脉内给药，皮下给药后塔奎妥单抗生物利用度的典型值为 62%。

在 0.4 mg/kg（每周一次）给药方案下，第 1 次和第 7 次治疗剂量给药后塔奎妥单抗的中位（范围）T_{max} 分别为 3 天（1 天-8 天）和 2 天（1 天-6 天）。

在 0.8 mg/kg（每两周一次）给药方案下，第 1 次和第 5 次治疗剂量给药后塔奎妥单抗的中位（范围）T_{max} 分别为 3 天（2 天-14 天）和 3 天（1 天-8 天）。

分布

基于群体药代动力学模型，中央室分布容积的典型值为 4.3 L（变异系数[CV] 为 22%），外周室分布容积的典型值为 5.8 L（83% CV）。

消除

塔奎妥单抗的清除率呈现出非时间依赖性和时间依赖性两种线性清除特征。基于群体药代动力学模型，IgG 亚型骨髓瘤且 ISS I 期受试者的总清除率典型值为 2.08 L/天（初始治疗）和 1.06 L/天（稳态）。初始治疗时，时间依赖性清除率占总清除率的 48.8%，此后呈指数级下降，在第 16 周左右降至 <5%。0.4 mg/kg（每周一次）和 0.8 mg/kg（每两周一次）给药方案下，第 16 周的药时曲线均将达到稳态浓度的 90%。基于所有 SC 人群（N=392）的事后分析参数，初始治疗时和稳态时的中位终末半衰期分别为 7.56 天和 12.2 天。

特殊人群

肝功能损伤

尚未开展塔奎妥单抗在肝功能损伤受试者中的正式研究。

群体药代动力学分析结果表明，轻度肝功能损伤（总胆红素 > 正常上限[ULN] 的 1 倍-1.5 倍之间伴天门冬氨酸氨基转移酶[AST]任何值，或总胆红素 ≤ ULN 且 AST > ULN）对塔奎妥单抗的药代动力学无显著影响。中度肝功能损伤患者的可用数据有限（n=2），尚无重度肝功能损伤患者的可用数据。

肾功能损伤

尚未开展塔奎妥单抗在肾功能损伤受试者中的正式研究。

群体药代动力学分析结果表明，轻度（ $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{估算的肾小球滤过率[eGFR]} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）或中度（ $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）肾功能损伤对塔奎妥单抗的药代动力学无显著影响。尚无重度肾功能损伤患者的可用数据。

老年人（65 岁及以上）

群体药代动力学分析结果表明，年龄（33 至 86 岁）对塔奎妥单抗的药代动力学无影响。

儿童（18 岁以下）

尚未研究本品在 18 岁以下儿童患者中的药代动力学特征。

遗传药理学

未开展遗传药理学研究。

【临床试验】

在一项单臂、开放性、多中心研究 MMY1001 (MonumenTAL-1) 中评价了本品单药治疗在复发或难治性多发性骨髓瘤患者中的疗效。该研究纳入了既往接受过至少 3 种治疗（包括一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种抗 CD38 单克隆抗体）的患者。该研究纳入了既往接受过 T 细胞重定向治疗的患者（N=51）。患者在治疗第 1 周接受 2 次递增剂量（0.01 mg/kg 和 0.06 mg/kg）给药后接受本品 0.4 mg/kg 皮下给药，每周一次，或者在接受 3 次递增剂量（0.01 mg/kg、0.06 mg/kg 和 0.3 mg/kg）给药后接受本品 0.8 mg/kg 皮下给药，每两周一次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。患者在递增剂量给药期内每次接受本品给药后，均住院接受至少 48 小时的监测。

在 143 例接受本品 0.4 mg/kg 每周一次治疗且既往未暴露过 T 细胞重定向治疗的患者中，中位年龄为 67 岁（范围：46 至 86 岁），55%为男性，90%为白种人，8%为黑种人或非裔美国人。患者既往接受的中位治疗线数为 5（范围：2-13），78%的患者既往接受过自体干细胞移植（ASCT）。94%的患者对其最后一线既往治疗耐药，74%的患者对蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 抗体耐药。在 132 例已有基线细胞遗传学数据的患者中，31%的患者存在高危细胞遗传学风险（存在 t(4;14)、t(14;16)和/或 del(17p)）。23%的患者患有髓外浆细胞瘤。

在 145 例接受本品 0.8 mg/kg 每两周一次治疗且既往未暴露过 T 细胞重定向治疗的患者中，中位年龄为 67 岁（范围：38 至 84 岁），57%为男性，86%为白种人，6%为黑种人或非裔美国人。患者既往接受的中位治疗线数为 5（范围：2-17），79%的患者既往接受过自体干细胞移植（ASCT）。94%的患者对其最后一线既往治疗难治，69%的患者对一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种抗 CD38 抗体难治。在 128 例已有基线细胞遗传学数据的患者中，29%的患者存在高危细胞遗传学风险（存在 t(4;14)、t(14;16)和/或 del(17p)）。26%的患者患有髓外浆细胞瘤。

由独立评审委员会依照 IMWG 标准评估后确定总缓解率，据此得出疗效结果。

表 13: MMY1001 (MonumenTAL-1) 中接受 0.4 mg/kg 每周一次本品治疗的患者的疗效结果

	0.4 mg/kg 每周一次 (N=143)
总缓解率 (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	106 (74.1%)
95% CI (%)	(66.1, 81.1)
严格意义的完全缓解 (sCR)	23.8%
完全缓解 (CR)	9.8%
非常好的部分缓解 (VGPR)	25.9%

表 13: MMY1001 (MonumenTAL-1) 中接受 0.4 mg/kg 每周一次本品治疗的患者的疗效结果

	0.4 mg/kg 每周一次 (N=143)
部分缓解 (PR)	14.7%
缓解持续时间 (DOR)	
缓解者例数	106
中位 DOR (95% CI) (月)	9.5 (6.7, 13.3)
DOR ≥6 个月的患者率	67%
DOR ≥12 个月的患者率	44%
至首次缓解时间	
缓解者例数	106
中位数 (范围) (月)	1.2 (0.2; 10.9)
无进展生存期 (PFS)	
中位数 (95% CI) (月)	7.5 (5.7, 9.4)
6 个月 PFS 率% (95% CI)	57.9 (49.2, 65.6)
9 个月 PFS 率% (95% CI)	43.8 (35.3, 51.9)
总生存期 (OS)	
中位数 (95% CI) (月)	NE (25.6, NE)
6 个月 OS 率% (95% CI)	88.5 (81.9, 92.8)
9 个月 OS 率% (95% CI)	81.0 (73.4, 86.7)
MRD 阴性率^a	
所有接受治疗的患者的 MRD 阴性率, n (%)	44 (30.8%)
95% CI (%)	(23.3, 39.0)
达到 CR 或 sCR 的患者的 MRD 阴性率 ^b	
达到 CR 或更好缓解的患者例数	N=48
MRD 阴性率, n (%)	26 (54.2%)
95% CI (%)	(39.2, 68.6)

CI=置信区间; MRD=微小残留病; NE=不可估计

缓解受试者中, DOR 的中位随访持续时间为 18.9 个月, PFS 和 OS 的总体中位随访持续时间为 18.8 个月。

^a MRD 阴性率定义为在首次给药后和疾病进展 (PD) 前或后续抗骨髓瘤治疗前的任何时间点达到 MRD 阴性状态 (10^{-5}) 的受试者比例。通过二代测序评估 MRD。

^b 仅考虑达到 CR/sCR 3 个月内的 MRD 评估 (检测阈值: 10^{-5}), 直至死亡/疾病进展/开始后续治疗 (不包括)。

表 14: MMY1001 (MonumenTAL-1) 中接受 0.8 mg/kg 每两周一次本品治疗的患者的疗效结果

	0.8 mg/kg 每两周一次 (N=145)
总缓解率 (ORR=sCR+CR+VGPR+PR)	104 (71.7%)

表 14: MMY1001 (MonumenTAL-1) 中接受 0.8 mg/kg 每两周一次本品治疗的患者的疗效结果

	0.8 mg/kg 每两周一次 (N=145)
95% CI (%)	(63.7, 78.9)
严格意义的完全缓解 (sCR)	29.7%
完全缓解 (CR)	9.0%
非常好的部分缓解 (VGPR)	22.1%
部分缓解 (PR)	11.0%
缓解持续时间 (DOR)	
缓解者例数	104
中位 DOR (95% CI) (月)	NE (13.0, NE)
DOR ≥6 个月的患者率	82%
DOR ≥9 个月的患者率	76%
至首次缓解时间	
缓解者例数	104
中位数 (范围) (月)	1.3 (0.2;9.2)
无进展生存期 (PFS)	
中位数 (95% CI) (月)	14.2 (9.6, NE)
6 个月 PFS 率% (95% CI)	63.5 (54.9, 70.9)
9 个月 PFS 率% (95% CI)	58.9 (50.2, 66.6)
总生存期 (OS)	
中位数 (95% CI) (月)	NE (20.1, NE)
6 个月 OS 率% (95% CI)	85.2 (78.2, 90.1)
9 个月 OS 率% (95% CI)	83.0 (75.8, 88.3)
MRD 阴性率^a	
所有接受治疗的患者的 MRD 阴性率, n (%)	43 (29.7%)
95% CI (%)	(22.4, 37.8)
达到 CR 或 sCR 的患者的 MRD 阴性率 ^b	
达到 CR 或更好缓解的患者例数	N=56
MRD 阴性率, n (%)	24 (42.9%)
95% CI (%)	(29.7, 56.8)

CI=置信区间, MRD=微小残留病; NE=不可估计

缓解受试者 DOR 的中位随访持续时间为 12.9 个月, PFS 和 OS 的总体中位随访持续时间为 12.7 个月。

^a MRD 阴性率定义为在首次给药后和疾病进展 (PD) 前或后续抗骨髓瘤治疗前的任何时间点达到 MRD 阴性状态 (10^{-5}) 的受试者比例。通过二代测序评估 MRD。

^b 仅考虑达到 CR/sCR 3 个月内的 MRD 评估 (检测阈值: 10^{-5}), 直至死亡/疾病进展/开始后续治疗 (不包括)。

ORR 结果在预先规定的亚组中一致, 这些亚组按既往接受治疗线数、对既往治疗的耐药情况和基线细胞遗传学风险划分。

MMY1001 中 51 例患者既往接受过 T 细胞重定向治疗且既往接受过至少 3 种治疗 (包括一种蛋白酶体抑制剂、一种免疫调节剂和一种抗 CD38 单克隆抗

体)。患者在接受 2 次递增剂量 (0.01 mg/kg 和 0.06 mg/kg) 给药后接受本品 0.4 mg/kg 皮下给药, 每周一次, 或者在接受 3 次递增剂量 (0.01 mg/kg、0.06 mg/kg 和 0.3 mg/kg) 给药后接受 0.8 mg/kg Q2W 皮下给药, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。中位年龄为 61 岁 (范围: 38 至 78 岁), 61% 为男性, 92% 为白种人, 6% 为黑种人或非裔美国人。患者既往接受的中位治疗线数为 6 (范围: 3-15)。既往 T 细胞重定向治疗为 CAR-T 细胞疗法 (75% 的患者) 和双特异性抗体治疗 (31% 的患者)。中位随访持续时间为 15.3 个月, ORR (经 IRC 评估) 为 65%。

基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果附条件批准上述适应症, 本适应症的常规批准将取决于后期确证性随机对照临床试验的结果。

【药理毒理】

药理作用

塔奎妥单抗是一种人源化 T 细胞衔接双特异性抗体, 可与 T 细胞表面表达的 CD3 受体以及多发性骨髓瘤细胞、非恶性浆细胞、健康组织 (如皮肤和舌角质化组织中的上皮细胞) 表面表达的 G 蛋白偶联受体 C5 家族亚型 D (GPC5D) 结合。

在体外, 塔奎妥单抗可活化 T 细胞, 引起促炎细胞因子释放, 并导致多发性骨髓瘤细胞的裂解。塔奎妥单抗在多发性骨髓瘤小鼠模型中具有抗肿瘤活性。

毒理研究

塔奎妥单抗尚未开展遗传毒性、生殖毒性和致癌性研究。

【贮藏】

2°C-8°C 保存。

置于原始包装中避光储存。

请勿冷冻。

请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】

配有弹性密封件和易掀密封盖的 1 型玻璃小瓶内装有 1.5 mL 注射液, 其中含 3 mg 无菌塔奎妥单抗 (2 mg/mL)。包装规格为 1 瓶/盒。

配有弹性密封件和易掀密封盖的 1 型玻璃小瓶内装有 1.0 mL 注射液, 其中含 40 mg 无菌塔奎妥单抗 (40 mg/mL)。包装规格为 1 瓶/盒。

【有效期】

未开封的药瓶：

24 个月。

配制好的注射器：

注射器配制好后应立即给药。如果无法立即给药，则配制好的注射器在 2-8℃ 冷藏条件下储存时间不超过 24 小时，之后在 15-30℃ 环境温度下储存时间不超过 24 小时。如果冷藏储存超过 24 小时或环境温度下储存超过 24 小时，则丢弃。如果保存在冰箱中，给药前应将溶液恢复至环境温度。

【执行标准】

药品注册标准：JS20250002

【批准文号】

3 mg（1.5 ml）/瓶：国药准字 SJ20250003

40 mg（1.0 ml）/瓶：国药准字 SJ20250004

附条件批准上市

【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：Patheon Manufacturing Services LLC

生产地址：5900 Martin Luther King Jr. HWY, Greenville, NC 27834, USA

【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

电话号码：400-819-1188

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