核准日期：2021 年 12 月 20 日
修改日期：2025 年 07 月 01 日

注射用奥加伊妥珠单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警示语

肝脏毒性，包括肝小静脉闭塞病（VOD）（也称为肝窦阻塞综合征）和造血干细胞移植（HSCT）后非复发性死亡的风险增加。

肝脏毒性，包括 VOD

- **接受本品治疗的复发性或难治性急性淋巴细胞性白血病（ALL）患者可出现肝脏毒性，包括致命性或危及生命的 VOD。本品治疗后接受 HSCT 的患者发生 VOD 的风险更高；使用含 2 种烷化剂的 HSCT 预处理方案以及 HSCT 前末次总胆红素水平 ≥ 正常值上限（ULN）与 VOD 风险增加显著相关。**

- **接受本品治疗的患者，发生 VOD 的其他风险因素包括持续性或既往肝病史、既往接受过 HSCT、年龄增加、接受过多线挽救治疗或者多个本品治疗周期。**

- **如果肝功能检查结果升高，可能需要中断给药、减少剂量或者永久停用本品。如发生 VOD，应永久停止治疗。如发生重度 VOD，则应根据标准医学规范进行治疗（参见【用法用量】及【注意事项】）。**

HSCT 后非复发性死亡风险增加

- **接受本品治疗的患者人群，HSCT 后非复发性死亡率更高，导致 HSCT 后第 100 天死亡率更高（参见【注意事项】）。**

【药品名称】

通用名称：注射用奥加伊妥珠单抗
商品名称：贝博萨 / Besponsa
英文名称：Inotuzumab Ozogamicin for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Aojiayituozhu Dankang

【成份】

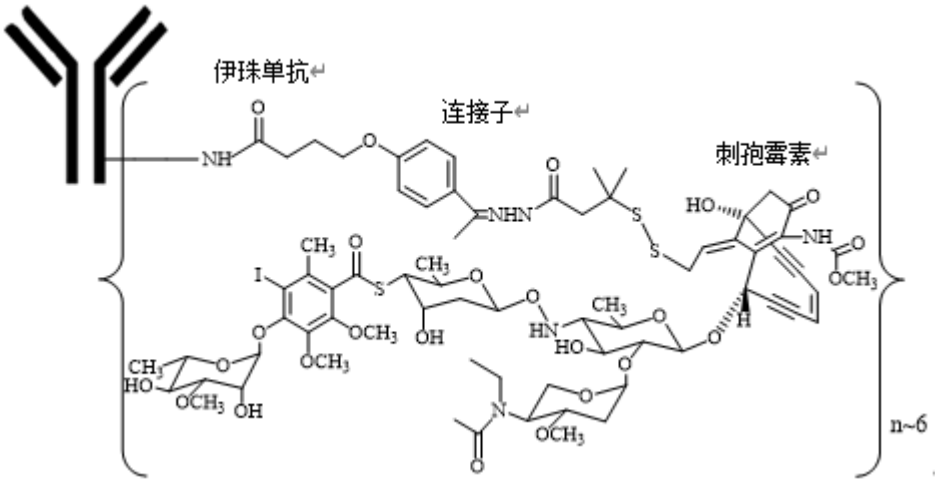
活性成份：奥加伊妥珠单抗。

奥加伊妥珠单抗是一种靶向 CD22 的抗体-药物偶联物（ADC），由三个部分组成：1) 重组人源化免疫球蛋白 G 亚型 4（IgG4）kappa 抗体伊珠单抗，可特异性识别人 CD22；2) N-乙酰-γ-刺孢霉素，可导致双链 DNA 断裂；以及 3) 可酸解的连接子，由 4-(4'4-乙酰苯氧基)-丁酸 (AcBut) 和 3-甲基-3-巯基丁烷酰肼（被称为二甲酰肼，将 N-乙酰-γ-刺孢霉素与伊珠单抗共价结合）组成。

奥加伊妥珠单抗的分子量约为 160 kDa。与每个伊珠单抗分子结合的刺孢霉素衍生物的平均数量大约 6 个（分布范围为 2–8 个）。奥加伊妥珠单抗是通过抗体与小分子成分化学结合产生的。抗体由哺乳动物（中国仓鼠卵巢）细胞产生，而半合成刺孢霉素衍生物则是通过微生物发酵、然后合成改性产生的。

化学名称：人源化 IgG4 单克隆抗体与 N-乙酰刺孢霉素的偶联物（通过连接子），平均负载量为每摩尔抗体负载 6 摩尔刺孢霉素衍生物。

化学结构式：



分子量：奥加伊妥珠单抗的聚糖组成及每个伊珠单抗分子结合的刺孢霉素衍生物的数量不均一。因此，无确定的分子量。 对于具有 G0F / G0F 糖型和 6 个刺孢霉素衍生物的奥加伊妥珠单抗分子，理论分子量为 159,256 Da。

辅 料 ： 氨丁三醇、蔗糖、聚山梨酯 80 和氯化钠。

【性 状】

本品为白色至类白色块状物或粉末。

【适 应 症】

本品适用于复发性或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞性白血病（ALL）成年患者。

【规 格】

1.0 mg/瓶。

【用 法 用 量】

推荐剂量

- **在每次给药前预先处理**（参见下文）。
- 第一个周期，针对所有患者，本品每个周期的推荐总剂量为 1.8 mg/m^2，分 3 次给药，分别在第 1 天（0.8 mg/m^2）、第 8 天（0.5 mg/m^2）和第 15 天（0.5 mg/m^2）给药。第 1 周期的持续时间为 3 周，但如果患者达到完全缓解（CR）或完全缓解伴血液学不完全恢复（CRi），以及/或者为从毒性中恢复，则可以将第 1 周期延长至 4 周。
- 在后续周期内：
  - 对于达到 CR 或 CRi 的患者，本品每个周期的推荐总剂量为 1.5 mg/m^2，分 3 次给药，分别在第 1 天（0.5 mg/m^2）、第 8 天（0.5 mg/m^2）和第 15 天（0.5 mg/m^2）给药。后续周期的持续时间均为 4 周。
    或
  - 对于未达到 CR 或 CRi 的患者，本品每个周期的推荐总剂量为 1.8 mg/m^2，分 3 次给药，分别在第 1 天（0.8 mg/m^2）、第 8 天（0.5 mg/m^2）和第 15 天（0.5 mg/m^2）给药。后续周期的持续时间均为 4 周。在 3 个周期内未达到 CR/CRi 的患者应停止本品治疗。
- 对于需要接受造血干细胞移植（HSCT）的患者，则推荐的本品的治疗周期为 2 个。对于在 2 个周期的治疗后仍未达到 CR/CRi 和未获得微小残留病（MRD）反应的患者，可以考虑对其进行第三个周期的治疗（参见【注意事项】）。
- 对于不需要接受 HSCT 的患者，可接受后续治疗，最大周期数不超过 6 个。

表 1 为建议的给药方案。

表 1. 第 1 周期及根据治疗应答情况判定的后续周期给药方案

	第 1 天	**第 8 天 [a]**	**第 15 天 [a]**
适用于第 1 周期的给药方案			
所有患者：			
剂量 [b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
周期时长	21 天 [c]		
根据治疗应答情况判定适用于后续周期的给药方案			
达到 CR[d] 或 CRi[e] 的患者：			
剂量 [b]	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
周期时长	28 天 [f]		
未达到 CR[d] 或 CRi[e] 的患者：			
剂量 [b]	0.8 mg/m^2	0.5 mg/m^2	0.5 mg/m^2
周期时长	28 天 [f]		

缩略语：CR=完全缓解；CRi=完全缓解伴血液学不完全恢复。

[a] +/- 2 天（两次给药至少间隔 6 天）。

[b] 根据患者的体表面积 (m^2) 确定给药剂量。

[c] 对于达到 CR 或 CRi 的患者，以及/或者为从毒性反应中恢复，周期时长可以延长至 28 天（即自第 21 天起开始为期 7 天的无治疗间期）。

[d] CR 定义为骨髓中原始细胞 < 5%，并且外周血中无白血病原始细胞，外周血计数完全恢复（血小板 ≥ 100 × 10^9/L 和中性粒细胞绝对计数 [ANC] ≥ 1 × 10^9/L），以及髓外疾病缓解。

[e] CRi 的定义为骨髓中原始细胞 < 5%，并且外周血中无白血病原始细胞，外周血计数不完全恢复（血小板 < 100 × 10^9/L 和 ANC < 1 × 10^9/L），以及髓外疾病缓解。

[f] 自第 21 天起开始为期 7 天的无治疗间期。

建议给药前预处理和细胞减灭

- 在用药前，建议使用皮质类固醇、解热药和抗组胺药进行预先处理。在输液期间和输液结束后至少 1 小时内，应观察患者是否出现输液相关反应的症状（参见【注意事项】）。
- 对于外周血循环中有淋巴原始细胞的患者，在首次给药之前，建议与羟基脲、类固醇和/或长春新碱联合用药进行细胞减灭，使外周原始细胞计数≤ 10,000/mm^3。

剂量调整

根据表 2-表 4 毒性反应的情况调整本品剂量。在第一个治疗周期内（即第 8 天和/或第 15 天），发生中性粒细胞减少或血小板减少不需要中断本品给药，但是对于周期内发生非血液学毒性则建议暂时中断给药。如果由于本品相关毒性而降低剂量，不可重新增加剂量。

表 2. 针对血液系统毒性的本品剂量调整

标准	**本品剂量调整**
如果在本品治疗之前 ANC ≥ 1 × 10^9/L	如果 ANC 降低，则暂时中断下一个周期治疗，直至 ANC 恢复至≥ 1 × 10^9/L。如果 ANC 降低持续超过 28 天，并且怀疑与本品相关，则停用本品。
如果在本品治疗之前血小板计数≥ 50 × 10^9/L [a]	如果血小板计数降低，则暂时中断下一个周期治疗，直至血小板计数恢复至≥ 50 × 10^9/L[a]。如果低血小板计数持续超过 28 天，并且怀疑与本品相关，则停用本品。
如果在本品治疗之前 ANC < 1 × 10^9/L 和/或血小板计数< 50 × 10^9/L[a]	如果 ANC 或血小板计数降低，则中断下一个周期治疗，直至出现至少以下一种情况： - ANC 和血小板计数至少恢复至前一个周期的基线水平，或者 - ANC 恢复至≥ 1 × 10^9/L，并且血小板计数恢复至≥ 50 × 10^9/L[a]，或者 - 疾病稳定或改善（根据最近的骨髓评估），并且认为 ANC 和

表 2. 针对血液系统毒性的本品剂量调整

标准	本品剂量调整
	血小板计数降低是由于基础疾病所致（而不是本品相关毒性所致）。

缩略词：ANC = 中性粒细胞绝对计数。

[a] 指导给药的血小板计数应该排除输血的影响。

表 3. 针对非血液学毒性的本品剂量调整

非血液学毒性	剂量调整
VOD 或其他严重肝毒性	永久停止治疗（参见【注意事项】）。
总胆红素> 1.5 × ULN，并且 AST 或 ALT > 2.5 × ULN	除非是由于吉尔伯特综合征（Gilbert's syndrome）或红细胞溶解所致，否则中断给药，直至每次给药之前总胆红素恢复至≤ 1.5 × ULN，并且 AST 或 ALT 恢复至≤ 2.5 × ULN。如果总胆红素未恢复至≤ 1.5 × ULN，或者 AST 或 ALT 未恢复至≤ 2.5 × ULN，则永久停止治疗（参见【注意事项】）。
输液相关反应	中断输液并进行适当的医学处理。根据输液相关反应的严重程度，考虑停止输液或者给予类固醇和抗组胺药物。对于严重或危及生命的输液反应，永久停止治疗（参见【注意事项】）。
≥ 2 级的非血液学毒性 [a]	中断治疗，直至在每次给药之前恢复为 1 级或治疗前的级别水平。

缩略语：ALT = 丙氨酸氨基转移酶；AST = 天冬氨酸氨基转移酶；ULN = 正常值上限；VOD = 肝小静脉闭塞病。

[a] 根据美国国立癌症研究所制定的不良事件通用术语标准（NCI CTCAE）（第 3.0 版）对严重程度进行分级。

表 4. 根据非血液学毒性导致给药中断的持续时间进行本品剂量调整

毒性所致给药中断持续时间	剂量调整
< 7 天（一个周期内）	中断下一次给药（两次给药至少间隔 6 天）。
≥ 7 天	跳过该周期内的下一次给药。
≥ 14 天	一旦充分恢复，下一个周期的总剂量减少 25%。如果需要进一步调整剂量，则将后续周期的给药次数减为每个周期 2 次。如果总剂量减少 25% 且每个周期减少到 2 次给药仍无法耐受，则永久停止治疗。
> 28 天	考虑永久停止治疗。

复溶、稀释和给药指南

本品复溶和稀释后需避光保存。请勿冷冻复溶后的或稀释后的溶液。

从复溶到给药结束之间的最长时间应≤ 8 小时，从复溶到稀释之间的时间应≤ 4 小时。

复溶：

- 本品为细胞毒性药物。请遵循适用的特殊处理和弃置方法。
- 计算所需的本品给药剂量 (mg) 和瓶数。
- 每瓶使用 4 mL 无菌注射用水复溶，复溶后本品浓度为 0.25 mg/mL，吸取药量为 3.6 mL（0.9 mg）。
- 轻轻旋转药瓶加速溶解。**请勿摇晃**。
- 检查复溶溶液中是否出现颗粒物和变色。复溶溶液应为澄清至乳状、无色至微黄色，且不含可见异物。
- 复溶溶液的储存时间和条件见表 5。

稀释：

- 根据患者体表面积，计算获得适当剂量所需的复溶溶液的体积。使用注射器从药瓶中取出所需量。丢弃瓶中剩余的未使用的本品复溶溶液。

- 将复溶溶液添加至含有 0.9% 氯化钠注射液的输液容器中，获得 50 mL 的总容积。建议使用由聚氯乙烯（PVC）（二-2-乙基己基苯二甲酸酯，含 DEHP 或不含 DEHP）、聚烯烃（聚丙烯和/或聚乙烯）或乙烯-醋酸乙烯酯（EVA）制成的输液容器。
- 轻轻倒置输液容器以混合稀释溶液。**请勿摇晃**。
- 稀释溶液的储存时间和条件见表 5 。

给药：

- 稀释溶液给药之前及给药期间的储存时间和条件见表 5 。
- 不需要过滤稀释的溶液。然而，如果要过滤稀释溶液，建议使用由聚醚砜（PES）、聚偏氟乙烯（PVDF）或亲水性聚砜（HPS）制成的滤膜。切勿使用尼龙或混合纤维素酯（MCE）制成的滤膜。
- 以 50 mL/h 的速率在室温下（20－25℃）将稀释溶液进行 1 小时的输液。建议使用 由 PVC（含 DEHP 或不含 DEHP）、聚烯烃（聚丙烯和/或聚乙烯）或聚丁二烯制成的输液管。

请勿将本品与其他药品混合使用或与其他药品混合输注。

表 5 为本品复溶、稀释及给药的储存时间和条件。

表 5. 本品复溶、稀释及给药的储存时间和条件

从复溶到给药结束之间的最长时间应≤ 8 小时 [a]		
复溶溶液	**稀释溶液**	
	开始稀释后	**给药**
本品不含抑菌防腐剂。复溶后立即使用，或冷藏（2－8℃）不超过 4 小时内使用。避光。请勿冻存。	稀释后立即使用，或在室温下（20－25℃）储存不超过 4 小时或冷藏（2－8℃）储存不超过 3 小时内使用。避光。请勿冻存。	如果将稀释溶液冷藏（2 – 8℃），则在给药前需用大约 1 小时将其平衡至室温（20 – 25℃）。在复溶后 8 小时内，以 50 mL/h 的速率在室温下（20 – 25℃）输注稀释溶液 1 小时。**避光**。

[a] 复溶与稀释之间时间≤ 4 小时。

肝功能不全

总胆红素≤ 1.5 × ULN 且 AST/ALT ≤ 2.5 × ULN 的患者使用本品时，不需要调整起始剂量。关于在给药前总胆红素> 1.5 × ULN 和/或 AST 或 ALT > 2.5 × ULN 的患者中的安全性信息有限。除非是由于吉尔伯特综合征（Gilbert's syndrome）或者红细胞溶解所致，否则应中断给药，直至在每次给药之前总胆红素恢复至≤ 1.5 × ULN 且 AST 或 ALT 恢复至≤ 2.5 × ULN。如果总胆红素未恢复至≤ 1.5 × ULN 或 AST 或 ALT 未恢复至≤ 2.5 × ULN，则应永久停止治疗（参见【注意事项】及【药代动力学】）。

肾功能不全

轻度、中度或重度肾功能损害（肌酐清除率[CLcr]分别为 60-89 mL/min、30-59 mL/min 或 15-29 mL/min）的患者无需调整起始剂量（参见【药代动力学】）。本品在终末期肾病患者中的安全性和有效性尚未研究。

老年人

老年患者无需进行剂量调整（参见【老年用药】和【药代动力学】）。

儿童

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【不良反应】

以下不良反应在本说明书的其他部分另有详细描述：

- 肝脏毒性，包括肝 VOD（也称为 SOS）（参见【注意事项】）
- 移植后非复发性死亡风险增加（参见【注意事项】）
- 骨髓抑制（参见【注意事项】）
- 输液相关反应（参见【注意事项】）
- QT 间期延长（参见【注意事项】）

临床试验经验

由于不同的临床试验在不同条件下完成，在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能直接和另一种药物的临床试验中的不良反应率相比较，且未必能反映实际使用中观察到的不良反应率。

本节描述的不良反应反映了在一项随机分组的临床研究（INO-VATE ALL 试验 [NCT01564784]）中，164 名接受奥加伊妥珠单抗治疗的复发性或难治性 ALL 患者的情况。该研究比较了奥加伊妥珠单抗与研究者所选化疗方案（氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子 [FLAG]、米托蒽醌 + 阿糖胞苷 [MXN/Ara-C] 或高剂量阿糖胞苷 [HIDAC]）（参见【临床试验】）。

接受奥加伊妥珠单抗治疗的 164 名患者，中位年龄为 47 岁（范围：18–78 岁），56% 为男性，68% 既往接受过 1 种 ALL 治疗方案，31% 既往接受过 2 种 ALL 治疗方案，68% 为白人，19% 为亚裔，2% 为黑人。

接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者，中位治疗持续时间为 8.9 周（范围：0.1 – 26.4 周），每位患者开始接受治疗的中位周期数为 3 个周期。接受研究者所选化疗方案的患者，中位治疗持续时间为 0.9 周（范围：0.1–15.6 周），每位患者开始接受治疗的中位周期数为 1 个周期。

接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者中，最常见的（≥ 20%）不良反应为血小板减少、中性粒细胞减少、感染、贫血、白细胞减少、疲乏、出血、发热、恶心、头痛、中性粒细胞减少伴发热、转氨酶升高、腹痛、γ-谷氨酰转移酶升高和高胆红素血症。

接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者中，最常见的（≥ 2%）严重不良反应为感染、中性粒细胞减少伴发热、出血、腹痛、发热、VOD 和疲乏。

接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者中，报告为永久停药原因的最常见（≥ 2%）不良反应为感染（6%）、血小板减少（2%）、高胆红素血症（2%）、转氨酶升高（2%）和出血（2%）；报告为中断给药原因的最常见（≥ 5%）不良反应为中性粒细胞减少（17%）、感染（10%）、血小板减少（10%）、转氨酶升高（6%）和中性粒细胞减少伴发热（5%）；报告为剂量减少原因的最常见（≥ 1%）不良反应为中性粒细胞减少（1%）、血小板减少（1%）和转氨酶升高（1%）。

在奥加伊妥珠单抗治疗期间或之后，或在完成治疗后接受了一次 HSCT 之后，23/164（14%）名患者报告了 VOD （参见【注意事项】）。

表 6 为复发性或难治性 ALL 患者接受奥加伊妥珠单抗或研究者所选化疗方案后报告的发生率 ≥ 10% 的不良反应。

表 6. 复发性或难治性前体 B 细胞 ALL 患者接受奥加伊妥珠单抗或研究者所选化疗方案（FLAG、MXN/Ara-C 或 HIDAC）后报告的发生率 ≥ 10%[a] 的不良反应

身体系统 不良反应	奥加伊妥珠单抗（N=164）		FLAG、MXN/Ara-C 或 HIDAC（N = 143[b]）	
	所有等级	≥ 3 级	所有等级	≥ 3 级
	%	%	%	%
感染				
感染[c]	48	28	76	54
血液及淋巴系统疾病				
血小板减少[d]	51	42	61	59
中性粒细胞减少[e]	49	48	45	43
贫血[f]	36	24	59	47
白细胞减少[g]	35	33	43	42

中性粒细胞减少伴发热	26	26	53	53
淋巴细胞减少 [h]	18	16	27	26
代谢及营养类疾病				
食欲减退	12	1	13	2
神经系统疾病				
头痛 [i]	28	2	27	1
血管疾病				
出血 [j]	33	5	28	5
胃肠系统疾病				
恶心	31	2	46	0
腹痛 [k]	23	3	23	1
腹泻	17	1	38	1
便秘	16	0	24	0
呕吐	15	1	24	0
口腔炎 [l]	13	2	26	3
肝胆异常				
高胆红素血症	21	5	17	6
全身性疾病及给药部位反应				
疲乏 [m]	35	5	25	3
发热	32	3	42	6
寒战	11	0	11	0
检查				
转氨酶升高 [n]	26	7	13	5
γ-谷氨酰转移酶升高	21	10	8	4
碱性磷酸酶升高	13	2	7	0

不良反应包括经治疗出现的全因事件，开始于奥加伊妥珠单抗给药第 1 周期第 1 天至末次给药后 42 天内、但是在新的抗癌治疗（包括 HSCT）之前发生。

首选术语采用国际医学用语词典（MedDRA）18.1 版检索。

根据 NCI CTCAE 3.0 版对不良反应的严重程度进行分级。

缩略语：ALL=急性淋巴细胞性白血病；FLAG=氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子；HIDAC=高剂量阿糖胞苷；HSCT=造血干细胞移植；MXN/Ara-C=米托蒽醌 + 阿糖胞苷；N=患者人数；NCI CTCAE=美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准。

[a] 仅包含奥加伊妥珠单抗组中发生率 ≥ 10% 的不良反应。

[b] 随机分组至 FLAG、MXN/Ara-C 或 HIDAC 组的 19 名患者未接受治疗。

[c] 感染包括采用器官分类感染和侵染系统检索到的任何有关奥加伊妥珠单抗的首选术语。

[d] 血小板减少包括以下报告的首选术语：血小板计数降低和血小板减少。

[e] 中性粒细胞减少包括以下报告的首选术语：中性粒细胞减少和中性粒细胞计数降低。

[f] 贫血包括以下报告的首选术语：贫血和血红蛋白降低。

[g] 白细胞减少包括以下报告的首选术语：白细胞减少、单核细胞减少和白细胞计数降低。

[h] 淋巴细胞减少包括以下报告的首选术语：B 淋巴细胞计数降低、淋巴细胞计数降低和淋巴细胞减少。

[i] 头痛包括以下报告的首选术语：头痛、偏头痛和窦性头痛。

[j] 出血包括采用标准 MedDRA 查询（窄）的出血术语（排除实验室术语）部分中有关奥加伊妥珠单抗的首选术语，报告为下列首选术语：结膜出血、挫伤、瘀斑、鼻衄、眼睑出血、胃肠道出血、出血性胃炎、牙龈出血、咯血、便血、鼓室积血、血尿、颅内出血、皮下出血、痔疮出血、腹腔内出血、嘴唇出血、下消化道出血、肠系膜出血、子宫出血、口腔出血、肌肉出血、口腔粘膜血肿、瘀点、术后出血、直肠出血、出血性休克、皮下血肿、硬膜下血肿、上消化道出血和阴道出血。

[k] 腹痛包括以下报告的首选术语：腹痛、下腹痛、上腹痛、腹部触痛、食管痛和肝痛。

[l] 口腔炎包括以下报告的首选术语：阿弗他（Aphthous）溃疡、粘膜炎症、口腔溃疡、口腔疼痛、口

咽疼痛和口腔炎。

[m] 疲乏包括以下报告的首选术语：乏力和疲乏。

[n] 转氨酶升高包括以下报告的首选术语：天冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、肝细胞损伤和高转氨酶血症。

在接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者中，< 10% 患者报告的其他不良反应（所有级别）包括：脂肪酶升高（9%）、腹胀（6%）、淀粉酶升高（5%）、高尿酸血症（4%）、腹水（4%）、输液相关反应（2%；包括以下：超敏反应和输液相关反应）、全血细胞减少（2%；包括以下：骨髓造血功能衰竭、骨髓再生障碍伴发热和全血细胞减少）、肿瘤溶解综合征（2%）以及心电图 QT 间期延长 (1%)。

表 7 为复发性或难治性 ALL 患者接受奥加伊妥珠单抗或研究者所选化疗方案后报告的重要临床实验室检查异常。

表 7. 复发性或难治性前体 B 细胞 ALL 患者接受奥加伊妥珠单抗或研究者所选化疗方案（FLAG、MXN/Ara-C 或 HIDAC）后报告的实验室检查异常

实验室检查异常 [a]	奥加伊妥珠单抗			FLAG、MXN/Ara-C 或 HIDAC		
	N	所有等级 %	3/4 级 %	N	所有等级 %	3/4 级 %
血液学						
血小板计数降低	161	98	76	142	100	99
血红蛋白减少	161	94	40	142	100	70
白细胞减少	161	95	82	142	99	98
中性粒细胞计数降低	160	94	86	130	93	88
淋巴细胞（绝对计数）降低	160	93	71	127	97	91
生化检查						
GGT 升高	148	67	18	111	68	17
AST 升高	160	71	4	134	38	4
ALP 增加	158	57	1	133	52	3
ALT 升高	161	49	4	137	46	4
血胆红素升高	161	36	5	138	35	6
脂肪酶升高	139	32	13	90	20	2
高尿酸血症	158	16	3	122	11	0
淀粉酶升高	143	15	2	102	9	1

根据 NCI CTCAE 3.0 版将实验室检查异常的严重程度进行分级。

缩略语：ALL=急性淋巴细胞性白血病；ALP=碱性磷酸酶；ALT=丙氨酸氨基转移酶；AST=天冬氨酸氨基转移酶；FLAG=氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子；GGT=γ-谷氨酰转移酶；HIDAC=高剂量阿糖胞苷；MXN/Ara-C=米托蒽醌 + 阿糖胞苷；N=患者人数；NCI CTCAE=美国国立癌症研究所不良事件通用术语标准。

[a] 实验室检查异常汇总时间为治疗结束 +42 天之内，并在开始新抗癌治疗之前。

免疫原性

与所有治疗用蛋白一样，本品可能具有免疫原性。抗药抗体的检测高度依赖于检测方法的灵敏度和特异性。此外，试验中观察到的抗体（包括中和性抗体）阳性发生率可能受多种因素影响，包括检测的方法学、样本处理、采样时间、合并用药和基础疾病。因此，将下文所述研究中的奥加伊妥珠单抗抗体的发生率与其他研究或其他药物的抗药抗体的发生率进行比较可能有误导性。

在复发性或难治性 ALL 患者中进行的奥加伊妥珠单抗临床研究中，使用一种基于电化学发光（ECL）的免疫测定法对抗奥加伊妥珠单抗抗体进行检测，以评估奥加伊妥珠单抗的免疫原性。对于抗奥加伊妥珠单抗抗体血清检测结果为阳性的患者，采用以细胞为基础的发光测定法，对中和抗体进行了检测。

在复发性或难治性 ALL 患者中进行的奥加伊妥珠单抗临床研究中，7/236（3%） 名患者的抗奥加伊妥珠单抗抗体检测为阳性。没有患者抗奥加伊妥珠单抗中和抗体检测为阳性。在抗奥加伊妥珠单抗抗体检测为阳性的患者中，抗奥加伊妥珠单抗抗体的存在并不影响奥加伊妥珠单抗治疗后的清除率。

【禁忌】

- 对本品活性成份或任何辅料过敏的患者（参见【成份】）
- 既往发生经确认的重度或存在持续性 VOD/SOS 的患者。
- 患有严重的持续性肝病（例如肝硬化、结节性再生性增生、活动性肝炎）的患者。

【注意事项】

肝脏毒性，包括肝小静脉闭塞病（VOD）（也称为肝窦阻塞综合征）

在 INO-VATE ALL 试验中，在治疗期间或之后，或者在完成治疗接受一次 HSCT 之后，奥加伊妥珠单抗组有 23/164 名患者 (14%) 观察到了肝脏毒性，包括严重、危及生命，和某些情况下致命的 VOD。在治疗或没有接受 HSCT 干预的随访期间，末次给药后长达 56 天时仍有 VOD 报告。从后续 HSCT 至 VOD 发病的中位时间为 15 天（范围：3 – 57 天）。在奥加伊妥珠单抗组，接受后续 HSCT 的 79 名患者中，有 18/79 名患者 (23%) 报告了 VOD；在接受治疗的全部 164 名患者中，有 5/164 名患者 (3%) 在研究治疗期间或者没有接受 HSCT 干预的随访期间报告了 VOD。

在奥加伊妥珠单抗治疗后接受了 HSCT 的患者发生 VOD 的风险更高；使用含 2 种烷化剂（例如白消安与其他烷化剂联合使用）的 HSCT 预处理方案以及在 HSCT 前末次总胆红素水平≥ ULN，与 VOD 风险增加显著相关。对于接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者，发生 VOD 的其他风险因素包括持续性或既往肝脏疾病、既往 HSCT、年龄增加、接受过多线挽救治疗或者多个奥加伊妥珠单抗治疗周期。既往出现过 VOD 或目前患有严重的肝病（例如肝硬化、结节状再生性增生、活动性肝炎）的患者接受奥加伊妥珠单抗治疗后，肝病恶化的风险增加，包括出现 VOD。

密切监测 VOD 的体征和症状，包括总胆红素升高、肝肿大（可能疼痛）、体重快速增加和腹水。由于存在 VOD 的风险，对于需要接受 HSCT 的患者，建议的奥加伊妥珠单抗治疗持续时间为 2 个周期；对于 2 个周期后未达到 CR /CRi 和未获得 MRD 反应的患者，可以考虑对其进行第三个周期的治疗（参见【用法用量】）。对于需要接受 HSCT 的患者，在 HSCT 后的第一个月期间应密切监测肝脏情况，然后根据标准医学规范降低监测频率。

INO-VATE ALL 试验中肝脏功能检查结果异常的报告增加。分别有 7/160（4%）、7/161（4%）和 8/161（5%）名患者的肝脏功能检查结果出现 3/4 级 AST、ALT 和总胆红素异常。

在每次奥加伊妥珠单抗给药之前和之后，应监测所有患者的肝脏功能检查结果，包括 ALT、AST、总胆红素和碱性磷酸酶。如果肝脏检查结果显示升高，可能需要中断奥加伊妥珠单抗给药、减少给药剂量或者永久停药（参见【用法用量】）。

移植后非复发性死亡风险增加

在 INO-VATE ALL 试验中，与研究者所选化疗方案组相比，接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者 HSCT 后非复发性死亡率更高，使得 HSCT 后 100 天的死亡率更高。

总体上，奥加伊妥珠单抗组和研究者所选化疗方案组分别有 79/164（48%）名患者和 35/162（22%）名患者接受了后续 HSCT。奥加伊妥珠单抗组和研究者所选化疗方案组的 HSCT 后非复发性死亡率分别为 31/79（39%）和 8/35（23%）。

在奥加伊妥珠单抗组，HSCT 后非复发性死亡的最常见原因包括 VOD 和感染。在这 18 例 HSCT 后 VOD 事件中，5 例是致命的。奥加伊妥珠单抗组中，死亡时仍患有 VOD 的患者中，6 名患者死于多器官衰竭（MOF）或感染（3 名患者死于 MOF，2 名患者死于感染，1 名患者死于 MOF 和感染）。

应密切监测 HSCT 后毒性，包括感染和 VOD 的体征和症状（参见【注意事项】）。

骨髓抑制

INO-VATE ALL 试验中观察到接受奥加伊妥珠单抗的患者出现骨髓抑制（参见【不良反应】）。

分别有 83/164（51%）和 81/164（49%）名患者报告了血小板减少和中性粒细胞减少。分别有 23/164（14%）和 33/164（20%）名患者报告了 3 级血小板减少和中性粒细胞减少。分别有 46/164（28%）和 45/164（27%）名患者报告了 4 级血小板减少和中性粒细胞减少。有 43/164（26%）名患者报告了中性粒细胞减少伴发热（可能危及生命）。对于在治疗结束时达到 CR 或 CRi 的患者，奥加伊妥珠单抗组和研究者所选化疗方案组分别有 15/164（9%）名患者和 3/162（2%）名患者在末次给药后 45 天后血小板计数恢复到 $>50\times 10^9/L$ 。

接受奥加伊妥珠单抗的患者中观察到与骨髓抑制相关的并发症（包括感染和流血/出血事件）（参见【不良反应】）。有 79/164（48%）名患者报告了感染（包括严重感染，其中有些可能危及生命或致命）。有 8/164（5%）名患者报告了致命感染，包括肺炎、败血症伴中性粒细胞减少、败血症、败血性休克和假单胞菌败血症。有报告细菌、病毒和真菌感染。

54/164（33%）名患者报告了出血事件。8/164（5%）名患者报告了 3 或 4 级出血事件。1/164（1%）名患者报告了 5 级（致命）出血事件（腹腔内出血）。最常见的出血事件为鼻衄，共有 24/164（15%）名患者报告。

在每次奥加伊妥珠单抗给药前，监测全血细胞计数以及奥加伊妥珠单抗治疗期间感染、出血或其他骨髓抑制导致的体征和症状。根据情况使用预防性抗感染药，并且在奥加伊妥珠单抗治疗期间和之后进行监测。在处理重度感染、流血/出血或其他骨髓抑制症状（包括重度中性粒细胞减少或血小板减少）时，可能需要中断给药、减少剂量或永久停用奥加伊妥珠单抗（参见【用法用量】）。

输液相关反应

在 INO-VATE ALL 试验中观察到接受奥加伊妥珠单抗的患者出现输液相关反应。有 4/164（2%）名患者报告了输液相关反应（均为 2 级）。输液相关反应一般发生在第 1 周期奥加伊妥珠单抗输液结束后不久，可自行消退或通过医学处理解决。

在给药前，建议使用皮质类固醇、解热药和抗组胺药预先处理（参见【用法用量】）。

在输液期间和输液结束后至少 1 小时内，密切监测患者，以防发生可能的输液相关反应，包括例如发热、寒战、皮疹或呼吸问题等症状。如果发生输液相关反应，应中断输液，并给予适当的医学处理。根据输液相关反应的严重程度，考虑停止输液或者给予类固醇和抗组胺药物。对于严重或危及生命的输液反应，永久停用奥加伊妥珠单抗（参见【用法用量】）。

肿瘤溶解综合征

在接受本品治疗的患者中，已有可能危及生命或致命的肿瘤溶解综合征（TLS）报告（参见【不良反应】）。

对于高肿瘤负荷的患者，建议在给药前预处理以降低尿酸水平和水合作用（参见【用法用量】）。

应监测患者 TLS 的体征和症状，并根据标准医疗实践进行治疗。

QT 间期延长

在 INO-VATE ALL 试验中，4/162（3%）名患者出现按心率校正的 QT 间期（QTcF）延长。使用相对基线 ≥ 60 msec 的 Fridericia 公式进行 QT 间期校正。没有患者的 QTcF 值> 500 msec。2/164 (1%) 名患者报告了 2 级 QT 延长。没有报告任何 ≥ 3 级的 QT 延长或尖端扭转性室性心动过速事件（参见【不良反应】）。

对于有 QTc 延长病史或延长倾向的患者，正在使用已知可导致 QT 间期延长的药物的患者，以及电解质紊乱的患者，应谨慎使用奥加伊妥珠单抗（参见【药物相互作用】）。在开始治疗前、开始使用已知可延长 QTc 的任何药物之后，应获得心电图 (ECG) 和电解质检测结果，并且在治疗期间根据临床指征定期监测（参见【药物相互作用】）。

胚胎-胎儿毒性

基于其作用机制和动物研究结果，向孕妇给予奥加伊妥珠单抗可能会引起胚胎-胎儿损害。在动物研究中，奥加伊妥珠单抗产生胚胎-胎仔毒性的起始剂量的暴露量约是按照最大推荐剂量用药的患者暴露量的 0.4 倍（基于浓度时间曲线下面积 (AUC)）。应告知有怀孕可能的女性在奥加伊妥珠单抗治疗期间以及末次给药后至少 8 个月内应采取有效的避孕措施。告知伴侣有怀孕可能的男性在奥加伊妥珠单抗治疗期间以及末次给药后至少 5 个月内应采取有效的避孕措施。应将对胎儿的潜在风险告知孕妇。如果女性在奥加伊妥珠单抗治疗期间妊娠或疑似妊娠，建议联系其专业医护人员（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】和【药理毒理】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

基于其作用机制和动物研究结果（参见【药理毒理】），孕妇使用本品可能会引起胚胎-胎儿损害。目前没有关于孕妇使用奥加伊妥珠单抗的相关数据，无法提供与药物相关的出生缺陷和流产风险的信息。在大鼠胚胎-胎仔发育研究中，奥加伊妥珠单抗母体系统暴露量是患者使用最大推荐剂量后暴露量的 ≥ 0.4 倍时导致了胚胎-胎仔毒性（基于 AUC）（参见【药理毒理】）。如果在妊娠期间使用本品或患者在使用本品治疗期间妊娠，应将药物对胎儿产生的潜在风险告知患者。

不论母体健康状况如何或是否使用了药物，均会发生妊娠期不良结果。对于指定人群，估计的主要先天缺陷和流产的背景风险尚不明确。

哺乳

风险总结

关于本品或其代谢物是否在人类乳汁中分泌、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁分泌的影响，目前尚无相关数据。由于母乳喂养婴儿可能会发生不良反应，因此应告知女性在接受本品治疗期间和末次给药后至少 2 个月内不要进行母乳喂养。

具有生育潜能的女性和男性

妊娠试验

基于其作用机制和动物研究结果，孕妇使用本品时可能会引起胚胎-胎儿损害 （参见【药理毒理】）。在开始本品治疗前，核实有怀孕可能的女性患者的妊娠状态。

避孕

女性

建议有怀孕可能的女性患者在使用本品时避免妊娠。建议有怀孕可能的女性患者在接受本品治疗期间以及末次给药后至少 8 个月内采取有效的避孕措施（参见【药理毒理】）。

男性

建议女性伴侣有怀孕可能的男性患者在接受本品治疗期间以及末次给药后至少 5 个月内采取有效的避孕措施（参见【药理毒理】）。

生育力

基于动物研究结果，奥加伊妥珠单抗可能损害具有生育潜能的雄性及雌性动物的生育力 （参见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在 INO-VATE ALL 试验中，接受奥加伊妥珠单抗治疗的患者中有 30/164 (18%) 名患者 ≥ 65 岁。未发现年龄较大患者与年龄较小患者之间存在治疗反应上的差异。

根据一项基于 765 名患者的群体药代动力学分析，不需要根据年龄调整起始剂量（参见【用法用量】及【药代动力学】）。

【药物相互作用】

本品未进行系统的药物相互作用研究，体外研究数据表明：

代谢途径和转运体系统对本品的影响

N-乙酰-γ-刺孢霉素二甲酰肼为 P 糖蛋白 (P-gp) 的底物。

本品对代谢途径和转运体系统的影响

在临床相关浓度下，N-乙酰-γ-刺孢霉素二甲酰肼产生以下效应的几率较低：

- *抑制细胞色素 P450 (CYP 450) 酶*：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5。
- *诱导 CYP450 酶*：CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4。
- *抑制 UGT 酶*：UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 和 UGT2B7。
- *抑制药物转运体*：P-gp、乳腺癌耐药蛋白 (BCRP)、有机阴离子转运体 (OAT)1 和 OAT3、有机阳离子转运体 (OCT)2 和有机阴离子转运多肽 (OATP)1B1 以及 OATP1B3。

在临床相关浓度下，本品产生以下效应的几率较低：

- *抑制 CYP450 酶*：CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4/5。
- *诱导 CYP450 酶*：CYP1A2、CYP2B6 和 CYP3A4。

延长 QT 间期的药物

本品与已知可延长 QT 间期或诱发尖端扭转性室性心动过速的药物合并使用，可能增加有临床意义的 QTc 间期延长的风险。在患者使用本品时，应停止合并用药或者使用不延长 QT/QTc 间期的替代合并药物。如果无法避免合并使用已知可延长 QT/QTc 的药物，在开始治疗前、开始使用已知可延长 QTc 的任何药物之后，应获得 ECG 和电解质检测结果，并且在治疗期间根据临床指征定期监测（参见【注意事项】）。

【药物过量】

对于过量使用本品，目前尚无特效治疗或解药。治疗本品过量应包括一般的支持性治疗。

【临床试验】

复发性或难治性 ALL 患者 - INO-VATE ALL

在 INO-VATE ALL（NCT01564784）（在复发性或难治性 ALL 患者中进行的一项随机 (1:1)开放国际多中心研究）中，评估了奥加伊妥珠单抗的安全性和疗效。根据首次缓解持续时间（< 12 个月或 ≥ 12 个月，挽救治疗（1 或 2 线挽救治疗）和患者年龄（< 55 或 ≥ 55 岁），对患者进行随机分层。符合资格的患者为 ≥ 18 岁费城染色体阴性或费城染色体阳性的复发性或难治性前体 B 细胞 ALL 患者。要求所有患者的骨髓原始细胞≥ 5%，并且既往接受过 1 或 2 个 ALL 诱导化疗。费城染色体阳性前体 B 细胞 ALL 患者需要接受过至少 1 种酪氨酸激酶抑制剂和标准化疗治疗并且治疗失败。表 1 为患者的给药方案。

在随机分组接受奥加伊妥珠单抗（N=164）或研究者所选化疗方案（N=162）的共 326 名患者中，215（66%）名患者既往接受过 1 个 ALL 治疗方案，108（33%）名患者既往接受过 2 个 ALL 治疗方案。中位年龄为 47 岁（范围：18–79 岁），276（85%）名患者费城染色体阴性 ALL，206（63%）名患者的首次缓解持续时间 < 12 个月，55（17%）名患者在接受奥加伊妥珠单抗或研究者所选化疗方案之前已经接受了一次 HSCT。两个治疗组的基线人口统计学和疾病特征总体上平衡良好。

所有可评估的患者均患有 CD22 阳性前体 B 细胞 ALL，根据中心实验室进行的流式细胞术测定，其中 ≥ 90% 的可评估患者在治疗前白血病原始细胞 CD22 阳性≥ 70%。

在最初 218 名随机分组患者中，根据 CR、CR 持续时间和 MRD 反应 CR 比例（通过流式细胞术测定，骨髓有核细胞中的白血病细胞 $< 1 \times 10^{-4}$），确定奥加伊妥珠单抗的疗效。最初的 218 名随机分组患者的 CR、缓解持续时间（DoR）和 MRD 结果与全部 326 名随机分组患者的结果一致。

在最初的 218 名随机分组患者中，根据终点评审委员会（EAC）的判断，奥加伊妥珠单抗组在第 1 和第 2 周期分别有 64/88（73%）和 21/88（24%）名患者达到 CR/CRi；根据 EAC 的判断，研究者所选化疗方案组在第 1 和第 2 周期分别有 29/32（91%）和 1/32（3%）名患者达到 CR/CRi。

表 8 为本研究的有效性结果。

表 8. 复发性或难治性前体 B 细胞 ALL 患者接受奥加伊妥珠单抗或研究者所选化疗方案（FLAG、MXN/Ara-C 或 HIDAC）后的有效性结果

	CR[a]		**CRi[b]**		**CR/CRi[a,b]**	
	奥加伊妥珠单抗（N=109）	**HIDAC、FLAG 或 MXN/Ara-C（N=109）**	**奥加伊妥珠单抗（N=109）**	**HIDAC、FLAG 或 MXN/Ara-C（N=109）**	**奥加伊妥珠单抗（N=109）**	**HIDAC、FLAG 或 MXN/Ara-C（N=109）**
应答（CR/Cri） 患者						
n (%) [95% CI]	39 (35.8) [26.8–45.5]	19 (17.4) [10.8–25.9]	49 (45.0) [35.4–54.8]	13 (11.9) [6.5–19.5]	88 (80.7) [72.1–87.7]	32 (29.4) [21.0– 38.8]
P 值[c]					**＜ 0.0001**	
DoR[d]						
n	39	18	45	14	84	32
中位数，月 [95% CI]	8.0 [4.9–10.4]	4.9 [2.9–7.2]	4.6 [3.7–5.7]	2.9 [0.6–5.7]	5.4 [4.2–8.0]	3.5 [2.9–6.6]
MRD 反应[e]						
n	35	6	34	3	69	9
比率[f](%) [95% CI]	**35/39 (89.7)** [75.8–97.1]	6/19 (31.6) [12.6–56.6]	34/49 (69.4) [54.6–81.7]	3/13 (23.1) [5.0–53.8]	**69/88 (78.4)** [68.4–86.5]	**9/32 (28.1)** [13.7–46.7]

缩略语：CI=置信区间；CR=完全缓解；CRi=完全缓解伴血液学不完全恢复；DoR=缓解持续时间；EAC=终点评审委员会；FLAG=氟达拉滨 + 阿糖胞苷 + 粒细胞集落刺激因子；HIDAC=高剂量阿糖胞苷；HR=风险比；MRD=微小残留病；MXN/AraC=米托蒽醌 + 阿糖胞苷；N/n=患者人数；OS=总生存期；PFS=无进展生存期。

[a] 根据 EAC，CR 定义为骨髓中原始细胞 ＜5%，并且外周血中无白血病原始细胞，外周血计数完全恢复（血小板 ≥ 100×10^9/L 和 [ANC] ≥ 1×10^9/L），以及髓外疾病缓解。

[b] 根据 EAC，CRi定义为骨髓中原始细胞 ＜5%，并且外周血中无白血病原始细胞，外周血计数不完全恢复（血小板 ＜100×10^9/L 和/或 ANC＜1×10^9/L），以及髓外疾病缓解。

[c] 使用卡方检验单侧 P 值。

[d] DoR，基于晚于 CR/CRi 的截止日期，对研究者评估为已达到 CR/CRi 的患者，其定义为从根据研究者评估首次出现 CR[a] 或 CRi[b]到 PFS 事件日期或审查日期（如果无记录到 PFS 事件）之间的时间。

[e] MRD反应则被定义为：采用足够敏感的检测方法，骨髓MRD水平降低至10^{-4}以下。

[f] 根据 EAC，比率定义为达到 MRD 反应的患者数量除以达到 CR/CRi 的患者总数。

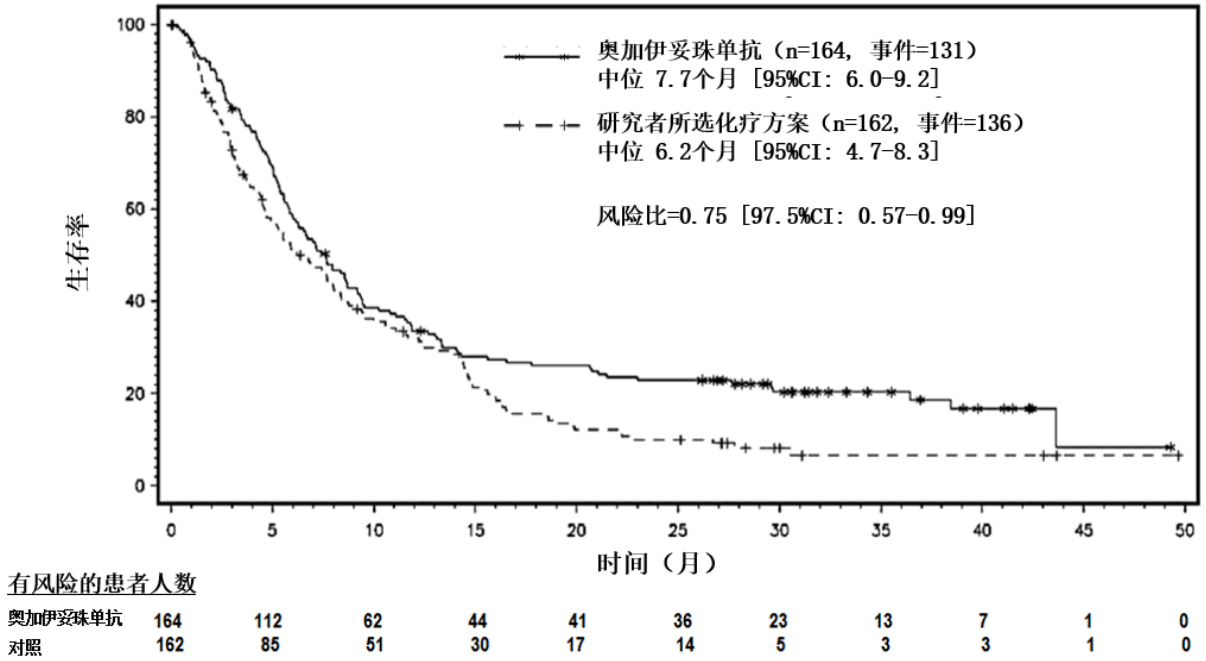
在最初的 218 名患者中，根据 EAC 评估，奥加伊妥珠单抗组有 32/109 名患者（29%）达到完全缓解伴血液学部分恢复（CRh；定义为骨髓中原始细胞 ＜5%，ANC＞0.5 x 10^9/L，血小板计数 ＞ 50 x 10^9/L，但是不满足外周血计数完全恢复），而研究者所选化疗方案组为 6/109 名患者（6%）。

奥加伊妥珠单抗组有 71/109 名患者（65%）达到 CR/CRh，而研究者所选化疗方案组为 25/109 名患者（23%）。

总体上，奥加伊妥珠单抗组和研究者所选化疗方案组分别有 79/164（48%）名患者和 35/162（22%）名患者接受了后续 HSCT。

图 1 为总生存期（OS）分析。OS 分析未达到统计学意义的边界线。

图 1. 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线（意向性治疗人群）



【药理毒理】

作用机制

奥加伊妥珠单抗为一种靶向 CD22 的抗体-药物偶联物（ADC）。伊珠单抗可特异识别人 CD22。小分子 N-乙酰-γ-刺孢霉素是一种细胞毒性半合成天然物，通过连接子与抗体共价结合。非临床数据表明，由于 ADC 可与表达 CD22 的肿瘤细胞结合，进而实现 ADC-CD22 复合物内化，通过水解断开连接子，随后在细胞内释放出 N-乙酰基-γ-刺孢霉素二甲基酰肼，因此奥加伊妥珠单抗具有抗癌活性。N-乙酰-γ-刺孢霉素二甲酰肼的活化可诱导双链脱氧核糖核酸（DNA）断裂，然后促使细胞周期停滞和细胞凋亡。

毒理研究

遗传毒性

N-乙酰-γ-刺孢霉素二甲酰肼（奥加伊妥珠单抗释放的细胞毒素）在 Ames 试验中具有致突变性。雄性小鼠单次给予奥加伊妥珠单抗，≥1.1 mg/m^2 剂量可导致骨髓染色体断裂，这与已知的刺孢霉素可诱导 DNA 断裂一致。

生殖毒性

雌性生育力和早期胚胎发育毒性试验中，雌性大鼠于交配前 2 周直至妊娠第 7 天，每天静脉给予奥加伊妥珠单抗，剂量达 0.11 mg/m^2。在 0.11 mg/m^2【以暴露量(AUC)计，约为患者最大推荐剂量暴露量的 2 倍】剂量下，可见吸收胎比例升高、活胎数量及妊娠子宫重量下降。在重复给药毒性研究中可见额外的雌性生殖器官毒性，包括卵巢和子宫重量降低，以及卵巢和子宫萎缩。在重复给药毒性试验中发现的雄性生殖器官毒性包括睾丸重量降低、睾丸退化、精子减少症和前列腺及精囊萎缩。在停药 4 周后，睾丸退化和精子减少症不可恢复。在为期 26 周的长期研究中，雌性大鼠和雌性猴分别在给药剂量≥0.07 mg/m^2 和 0.73 mg/m^2 时可见对生殖器官产生不良影响。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠大鼠于器官形成期，每天静脉给予奥加伊妥珠单抗，剂量达 0.36 mg/m^2。在≥0.11 mg/m^2（以 AUC 计，约为患者最大推荐剂量暴露量的 2 倍）剂量下，可见胚胎-胎仔毒性，包括吸收胎增加和胎仔生长迟缓，表现为活胎重量减轻和骨骼骨化延迟。在 0.04 mg/m^2（以

AUC 计，约为患者最大推荐剂量暴露量的 0.4 倍）剂量下，也可见胎仔生长迟缓。

兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠兔于器官形成期，每天静脉注射奥加伊妥珠单抗，剂量达 0.15 mg/m^2（以 AUC 计，约为患者最大推荐剂量暴露量的 3 倍）。在 0.15 mg/m^2 剂量下，可见轻微的母体毒性，对胚胎-胎仔发育未见不良影响。

致癌性

尚未开展正式的奥加伊妥珠单抗致癌性研究。在毒性研究中，大鼠连续 4 周或 26 周每周一次给予奥加伊妥珠单抗，剂量达 4.1mg/m^2 或 0.73mg/m^2。给药剂量为 0.73 mg/m^2（以 AUC 计算，约为患者最大推荐剂量暴露量的 2 倍），给药 26 周后，大鼠肝脏可见肝细胞腺瘤。

【药代动力学】

奥加伊妥珠单抗的平均 C_{max} 为 308 ng/mL。每周期的平均模拟总 AUC 为 100,000 ng•h/mL。复发性或难治性 ALL 患者在第 4 周期达到稳态药物浓度。在多次给药后，预计到第 4 周期时有 5.3 倍的奥加伊妥珠单抗蓄积。

分布

N-乙酰-γ-刺孢霉素二甲酰肼与人血浆蛋白的体外结合率约为 97%。在人体中，奥加伊妥珠单抗的总分布容积约为 12 L。

消除

用含线性和时间依赖性清除率的 2 室模型对奥加伊妥珠单抗的药代动力学进行了较好地表征。在 234 名复发性或难治性 ALL 患者中，奥加伊妥珠单抗在稳态时的清除率为 0.0333 L/h，终末半衰期 ($t_{½}$) 为 12.3 天。在多次给药后，预计到第 4 周期时达到 5.3 倍的奥加伊妥珠单抗蓄积。

代谢

在体外试验中，N-乙酰-γ-刺孢霉素二甲酰肼主要通过非酶还原代谢。在人体中，N-乙酰-γ-刺孢霉素二甲酰肼血清水平通常低于定量限。

特殊人群

除非另有说明，内源因素对于奥加伊妥珠单抗药代动力学的影响使用了群体药代动力学分析进行评估。年龄（18 至 92 岁）、性别和种族（亚裔与非亚裔 [高加索人、黑人和未指明]）对奥加伊妥珠单抗的药代动力学无具有临床意义的影响。体表面积对奥加伊妥珠单抗分布有显著影响。奥加伊妥珠单抗给药剂量根据体表面积而定(参见【用法用量】)。

肾损伤患者

轻度肾损伤（肌酐清除率 [CL_{cr}；按 Cockcroft-Gault 公式计算] 60–89 mL/min；n=237）、中度肾损伤 (CL_{cr} 30–59 mL/min; n=122) 或重度肾损伤 (CL_{cr} 15–29 mL/min; n=4) 患者的奥加伊妥珠单抗清除率与正常肾功能 (CL_{cr} ≥ 90 mL/min; n=402) 患者相似。尚不明确奥加伊妥珠单抗在接受或未接受血液透析的终末期肾病患者中的安全性和疗效。

肝损伤患者

轻度肝损伤（总胆红素 ≤ ULN 且 AST > ULN；或总胆红素 > 1.0–1.5 × ULN 且 AST 为任何水平；n=150）患者的奥加伊妥珠单抗清除率与肝功能正常（总胆红素/AST ≤ ULN；n=611）的患者相似。在中度（总胆红素> 1.5–3 × ULN 且 AST 为任何水平；n=3）和重度肝损伤（总胆红素> 3 × ULN 且 AST 为任何水平；n=1）的患者中，奥加伊妥珠单抗清除率未见降低。

【贮藏】

在原始包装中避光冷藏（2-8℃）及运输。请勿冻存。

复溶和稀释后的储存条件参见【用法用量】。

【包 装】
琥珀色 I 型玻璃容器、胶塞及铝塑盖，1 支/盒。

【有 效 期】
60 个月。

【执行标准】
进口药品注册标准：JS20210046

【批准文号】
国药准字 SJ20210033

【药品上市许可持有人】
名称：Wyeth Pharmaceuticals LLC
注册地址：P.O. Box 8299, Philadelphia, PA 19101, United States of America.

【生产企业】
企业名称：Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
生产地址：401 North Middletown Road, Pearl River, NY 10965, United States of America.

【境内责任人】
名称：辉瑞投资有限公司
地址：上海市南京西路 1168 号中信泰富广场 36 层
联系方式：400 910 0055