

核准日期： 2024 年 8 月 13 日

修改日期： 2025 年 1 月 2 日

注射用维恩妥尤单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

警告：严重皮肤反应

- 本品可导致重度和致死性皮肤不良反应，包括史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN），主要发生在第 1 个治疗周期，但也可能较晚发生。
- 密切监测患者的皮肤反应。
- 对于疑似 SJS 或 TEN 或重度皮肤反应，立即暂停本品治疗并考虑转诊至专科进行治疗。
- 确诊 SJS 或 TEN、4 级或复发性 3 级皮肤反应的患者应永久停用本品（见【用法用量】、【注意事项】和【不良反应】）。

【药物名称】

通用名称： 注射用维恩妥尤单抗
商品名称： 备思复 (PADCEV)
英文名称： Enfortumab Vedotin for Injection
汉语拼音： Zhushheyong Weientuoyou Dankang

【成份】

抗体偶联药物的描述：

注射用维恩妥尤单抗是一种靶向 Nectin-4 的抗体偶联药物（ADC），本品由全人源化 IgG1-κ 单克隆抗体（AGS-22C3）与微管干扰剂单甲基澳瑞他汀 E（MMAE）通过蛋白酶可裂解的马来酰亚胺己酰基缬氨酸-瓜氨酸（vc）连接子（SGD-1006）偶联而成。

辅料：组氨酸，盐酸组氨酸，海藻糖，聚山梨酯 20。

【性状】

本品为白色至类白色冻干粉末，复溶后为无色至淡黄色溶液。

【适应症】

本品联合帕博利珠单抗用于局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者。

本品用于既往接受过含铂化疗和程序性死亡受体-1（PD-1）或程序性死亡配体-1（PD-L1）抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者。

【规格】

20 mg / 瓶

30 mg / 瓶

【用法用量】

本品单药治疗的推荐剂量为 1.25 mg/kg（对于体重≥100 kg 的患者，最高剂量为 125 mg），在每 28 天为治疗周期的第 1、8 和 15 天静脉输注给药，每次输注时长超过 30 分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

本品与帕博利珠单抗联合给药时的推荐剂量为 1.25 mg/kg（对于体重≥100 kg 的患者，最高剂量为 125 mg），在每 21 天为治疗周期的第 1 和 8 天静脉输注给药，每次输注时长超过 30 分钟，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。帕博利珠单抗的推荐剂量信息参见帕博利珠单抗说明书。

表 1. 针对不良反应的剂量降低建议

	剂量水平
起始剂量	1.25 mg/kg，最高至 125 mg
首次剂量降低	1.0 mg/kg，最高至 100 mg
第二次剂量降低	0.75 mg/kg，最高至 75 mg
第三次剂量降低	0.5 mg/kg，最高至 50 mg

表 2. 剂量调整

不良反应	严重程度 ¹	剂量调整 ¹
皮肤反应	持续或复发的 2 级皮肤反应	考虑暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后采用相同剂量水平或降低一个剂量水平恢复治疗。
	3 级皮肤反应	暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后采用相同剂量水平或降低一个剂量水平恢复治疗。
	疑似 SJS 或 TEN	立即暂停治疗，由专科医生进行确诊。如果不是 SJS/TEN，参见 2-4 级皮肤反应。

表 2. 剂量调整

不良反应	严重程度 ¹	剂量调整 ¹
	确诊 SJS 或 TEN；4 级或复发性 3 级皮肤反应	永久停药。
高血糖症	血糖 >250 mg/dL	暂停给药直至血糖降低至≤250 mg/dL 的水平，之后采用相同剂量水平恢复治疗。
肺部炎症/间质性肺疾病（ILD）	2 级	暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后采用相同剂量水平或考虑降低一个剂量水平恢复治疗。
	≥3 级	永久停药。
周围神经病	2 级	暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后采用相同剂量水平（如果第一次发生）恢复治疗。如为复发，暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后应降低一个剂量水平恢复治疗。
	≥3 级	永久停药。
其他非血液学毒性	3 级	暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后采用相同剂量水平或考虑降低一个剂量水平恢复治疗。
	4 级	永久停药。
血液学毒性	3 级或 2 级血小板减少症	暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后采用相同剂量水平或考虑降低一个剂量水平恢复治疗。
	4 级	暂停治疗直至恢复至≤1 级，之后降低一个剂量水平恢复治疗或终止治疗。

1. 1 级为轻度，2 级为中度，3 级为重度，4 级为危及生命。

特殊人群剂量调整

肾功能损伤

轻度、中度或重度肾损害患者无需调整剂量。尚未在终末期肾病患者中对本品进行评估。

肝功能损伤

轻度肝损害患者无需调整剂量。仅在少数中度或重度肝损害患者中对本品进行了评估。

儿童：尚未在儿童患者中确立本品的安全性和有效性。

老年人：≥65 岁的患者无需调整剂量（见【老年用药】）。

给药方法

给药前，用无菌注射用水（SWFI）复溶本品。随后将复溶溶液在含有 5%

葡萄糖无菌注射液、0.9%氯化钠无菌注射液或乳酸林格氏无菌注射液的静脉输液袋中稀释。

制备和给药说明

在单剂量瓶中复溶

1. 遵循抗癌药品正确处理和处置规程。
2. 使用适当的无菌技术复溶并制备给药溶液。
3. 根据患者体重计算推荐剂量，以确定所需瓶数和规格（20 mg 或 30 mg）。
4. 按照下述步骤复溶各小瓶，尽量使无菌注射用水沿瓶壁流入而非直接倒至冻干粉末上：
 - a. 20 mg/瓶：加入 2.3 mL 无菌注射用水，得到 10 mg/mL 本品溶液。
 - b. 30 mg/瓶：加入 3.3 mL 无菌注射用水，得到 10 mg/mL 本品溶液。
5. 缓慢涡旋每个小瓶，直至内容物完全溶解。静置复溶的小瓶至少 1 分钟，直至气泡消失。**请勿振摇小瓶**。避免阳光直射。
6. 目视检查溶液有无不溶性微粒或变色。复溶溶液应为澄清至略带乳光，无色至淡黄色，无可见异物。如果瓶中存在任何可见异物或变色的现象，应丢弃。
7. 根据计算所得给药量，应立即从瓶中抽取复溶溶液，并转移至输液袋中。
本品不含防腐剂。如果不立即使用，复溶的小瓶可在 2°C至 8°C的冷藏条件下储存长达 24 小时。**不可冷冻**。如超过建议的储存时间，应丢弃未使用的小瓶和复溶的溶液。

在输液袋中稀释

8. 根据计算所得给药量，从瓶中抽取复溶溶液，并转移至输液袋中。
9. 用 5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液或乳酸林格氏注射液稀释本品。
输液袋应当足够大，能够容纳足量的稀释剂以使本品溶液的最终浓度达到 0.3 mg/mL 至 4 mg/mL。
10. 轻轻上下翻转混匀稀释液。**请勿振摇输液袋**。避免阳光直射。
11. 使用前，目视检查输液袋是否有任何不溶性微粒或变色情况。复溶溶液应为澄清至略带乳光，无色至淡黄色，无可见异物。如果观察到输液袋内有不溶性微粒或变色情况，则**请勿使用**。
12. 丢弃单剂量瓶中剩余的未使用本品溶液。

13. 制备好的输液袋在 2°C至 8°C冷藏下储存不应超过 16 小时，包括输液时间。
不可冷冻。

给药

14. 立即通过输液管输注超过 30 分钟。**不得**通过静脉推注给药。
15. **请勿**通过同一输液管路同时给予其他药品。

【不良反应】

本品单药治疗

在两项 1 期研究（EV-101 和 EV-102）、三项 2 期研究（EV-103、EV-201 和 EV-203）和一项 3 期研究（EV-301）中，共计 793 例患有局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者接受了至少 1 次 1.25 mg/kg 本品单次治疗，对上述患者的安全性进行了评估。患者接受本品治疗的中位持续时间为 4.7 个月（范围：0.3-55.7 个月）。

本品最常见的（≥10%）不良反应为脱发（47.7%）、食欲减退（47.2%）、疲劳（46.8%）、腹泻（39.1%）、外周感觉神经病（38.5%）、恶心（37.8%）、瘙痒（33.4%）、味觉倒错（30.4%）、贫血（29.1%）、体重降低（25.2%）、斑丘疹（23.6%）、皮肤干燥（21.8%）、呕吐（18.7%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（17%）、高血糖症（14.9%）、干眼（12.7%）、丙氨酸氨基转移酶升高（12.7%）和皮疹（11.6%）。

46%的患者发生严重不良事件。最常见的（≥2%）严重不良反应为腹泻（2%）和高血糖症（2%）。

21%的患者永久停药；导致停药的最常见不良反应（≥2%）为外周感觉神经病（5%）。

62%的患者暂停给药；导致给药暂停的最常见（≥2%）不良反应为外周感觉神经病（15%）、疲劳（7%）、斑丘疹（4%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（3%）、丙氨酸氨基转移酶升高（3%）、贫血（3%）、腹泻（3%），高血糖症（3%），中性粒细胞计数降低（3%），皮疹（2%）和外周运动神经元病（2%）。

38%的患者降低剂量；导致降低剂量的最常见（≥2%）不良反应为外周感觉神经病（10%）、疲劳（5%）、斑丘疹（4%）和食欲减退（2%）。

按照频率类别列出了本品单药治疗的临床研究期间观察到的或本品上市后

使用期间报告的不良反应。发生频率定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$ 且 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）；未知（无法根据现有数据估计）。在每个频率分组中，不良反应按严重性递减的顺序排列。

表 3.本品单药治疗的不良反应

血液及淋巴系统疾病	
十分常见	贫血
未知 ¹	中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低
呼吸系统、胸及纵膈疾病	
未知 ¹	肺部炎症、间质性肺疾病
代谢及营养类疾病	
十分常见	高血糖症、食欲减退
各类神经系统疾病	
十分常见	外周感觉神经病、味觉倒错
常见	周围神经病、外周运动神经元病、周围感觉运动性神经病、异常感觉、感觉减退、步态障碍、肌无力
偶见	脱髓鞘性多发神经病、多发神经病、神经毒性、运动功能障碍、感觉迟钝、肌肉萎缩、神经痛、腓总神经麻痹、感知觉缺失、皮肤烧灼感、烧灼感
眼器官疾病	
十分常见	干眼
胃肠系统疾病	
十分常见	腹泻、呕吐、恶心
皮肤及皮下组织类疾病	
十分常见	脱发、瘙痒、皮疹、斑丘疹、皮肤干燥
常见	药疹、皮肤剥脱、结膜炎、大疱性皮炎、水疱、口腔黏膜炎、掌跖红肿综合征、湿疹、红斑、红斑性发疹、斑状皮疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮疹、水泡疹
偶见	全身剥脱性皮炎、多形性红斑、剥脱性皮疹、类天疱疮、斑状水泡样皮疹、皮炎、过敏性皮炎、接触性皮炎、擦烂、皮肤刺激、淤积性皮炎、血疱
未知 ¹	中毒性表皮坏死松解症、史蒂文斯-约翰逊综合征、表皮坏死、对称性药物相关性擦烂疹和弯曲疹、皮肤色素沉着过度、皮肤变色、色素沉着障碍
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	疲劳
常见	输液部位渗出
各类检查	

十分常见	丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、体重降低
------	------------------------------

¹ 基于全球范围内的上市后经验。

本品与帕博利珠单抗联合治疗

在一项 2 期研究（EV-103）和一项 3 期研究（EV-302）中，共计 564 例患者接受了至少 1 次 1.25 mg/kg 本品与帕博利珠单抗联合治疗，对上述患者的安全性进行了评估。患者接受本品与帕博利珠单抗联合治疗的中位持续时间为 9.4 个月（范围：0.3 至 34.4 个月）。

本品与帕博利珠单抗联合治疗最常见的不良反应（≥10%）为外周感觉神经病（53.4%）、瘙痒（41.1%）、疲劳（40.4%）、腹泻（39.2%）、脱发（38.5%）、斑丘疹（36.0%）、体重降低（36.0%）、食欲减退（33.9%）、恶心（28.4%）、贫血（25.7%）、味觉倒错（24.3%）、皮肤干燥（18.1%）、丙氨酸氨基转移酶升高（16.8%）、高血糖症（16.7%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（15.4%）、干眼（14.4%）、呕吐（13.3%）、斑状皮疹（11.3%）和甲状腺功能减退症（10.5%）。

49.8%的患者发生严重不良事件；最常见的（≥2%）严重不良反应为腹泻（3.0%）和肺部炎症（2.3%）。

35.8%的患者停用本品；导致停药的最常见（≥2%）不良反应为外周感觉神经病（12.2%）和斑丘疹（2.0%）。

72.0%的患者暂停本品给药；导致暂停给药的最常见（≥2%）不良反应为外周感觉神经病（17.0%）、斑丘疹（6.9%）、腹泻（4.8%）、疲劳（3.7%）、肺部炎症（3.7%）、高血糖症（3.4%）、中性粒细胞减少症（3.2%）、丙氨酸氨基转移酶升高（3.0%）、瘙痒（2.3%）和贫血（2.0%）。

42.4%的患者需要降低本品剂量；导致剂量降低的最常见（≥2%）不良反应为外周感觉神经病（9.9%）、斑丘疹（6.4%）、疲劳（3.2%）、腹泻（2.3%）和中性粒细胞减少症（2.1%）。

不良反应的列表总结

本节按照频率类别列出了本品与帕博利珠单抗联合治疗的临床研究期间观察到的或本品上市后使用期间报告的不良反应。频率类别定义如下：十分常见

($\geq 1/10$)；常见 ($\geq 1/100$ 且 $< 1/10$)；偶见 ($\geq 1/1,000$ 且 $< 1/100$)；罕见 ($\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1,000$)；十分罕见 ($< 1/10,000$)；未知（无法根据现有数据估计）。在每个频率分组中，不良反应按严重性递减的顺序排列。

表 4.本品与帕博利珠单抗联合治疗的不良反应

血液及淋巴系统疾病	
十分常见	贫血
未知 ¹	中性粒细胞减少症、发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数降低
内分泌系统疾病	
十分常见	甲状腺功能减退症
呼吸系统、胸及纵膈疾病	
常见	肺部炎症
偶见	间质性肺疾病
胃肠系统疾病	
十分常见	腹泻、呕吐、恶心
全身性疾病及给药部位各种反应	
十分常见	疲劳
常见	输液部位渗出
代谢及营养类疾病	
十分常见	高血糖症、食欲减退
各类神经系统疾病	
十分常见	外周感觉神经病、味觉倒错
常见	外周运动神经元病、周围感觉运动性神经病、异常感觉、感觉减退、步态障碍、肌无力
偶见	神经毒性、感觉迟钝、重症肌无力、神经痛、腓总神经麻痹、皮肤烧灼感
眼器官疾病	
十分常见	干眼
皮肤和皮下组织类疾病	
十分常见	脱发、瘙痒、斑丘疹、皮肤干燥、斑状皮疹
常见	皮疹、皮肤剥脱、结膜炎、大疱性皮炎、水疱、口腔黏膜炎、掌跖红肿综合征、湿疹、红斑、红斑性发疹、丘疹样皮疹、瘙痒性皮炎、水泡疹、多形性红斑、皮炎
偶见	药疹、全身剥脱性皮炎、剥脱性皮炎、类天疱疮、接触性皮炎、糜烂、皮肤刺激、淤积性皮炎
未知 ¹	中毒性表皮坏死松解症、史蒂文斯-约翰逊综合征、表皮坏死、对称性药物相关性擦烂疹和弯曲疹
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	
常见	肌炎
各类检查	
十分常见	丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、体重降低
常见	脂肪酶升高

¹ 基于全球范围内的上市后经验。

特定不良反应描述

免疫原性

对接受本品 1.25 mg/kg 单药治疗的共 697 例患者进行了免疫原性检测；16 例患者确认基线抗药抗体（ATA）结果为阳性，在基线阴性患者（n=681）中，共有 3.5% 患者的基线后结果为阳性。对接受了本品与帕博利珠单抗联合治疗的共 490 例患者进行了免疫原性检测；24 例患者确认基线 ATA 结果为阳性，在基线阴性患者（n=466）中，共有 3.0% 患者的基线后结果为阳性。本品单药治疗以及本品与帕博利珠单抗联合治疗后的评估结果表明，本品治疗中出现的抗药抗体的发生率一致。

由于检出本品 ATA 的患者数量有限，故无法就免疫原性对药代动力学、药效学、有效性或安全性的潜在影响得出结论。

皮肤反应

在本品单药治疗的临床研究中，接受本品 1.25 mg/kg 单药治疗的 793 例患者中有 57% 发生皮肤反应。14% 患者发生重度（3 级或 4 级）皮肤反应，其中大多数反应包括斑丘疹、口腔黏膜炎、红斑性发疹、皮疹或药疹。至重度皮肤反应发生的中位时间为 0.7 个月（范围：0.1-8.2 个月）。

末次评价时，在发生皮肤反应并收集到相关恢复数据的患者（N=366）中，61% 患者完全恢复，24% 患者部分改善，15% 患者无改善。在末次评价时皮肤反应未完全恢复的 39% 患者中，38% 患者发生 ≥ 2 级事件。（见【注意事项】）。

在本品与帕博利珠单抗联合治疗的临床研究中，564 例患者中有 70% 发生皮肤反应，其中大多数皮肤反应为斑丘疹、斑状皮疹和丘疹样皮疹。17% 患者发生重度（3 级或 4 级）皮肤反应（3 级：16%，4 级：1%）。至重度皮肤反应发生的中位时间为 1.7 个月（范围 0.1-17.2 个月）。末次评价时，在发生皮肤反应并收集到皮肤反应改善相关数据的患者（n=391）中，59% 患者痊愈，30% 患者部分好转，10% 患者无改善。在末次评价时皮肤反应未愈的 41% 患者中，27% 患者 ≥ 2 级。

高血糖症

在本品单药治疗的临床研究中，接受本品 1.25 mg/kg 单药治疗的 793 例患

者中有 17%发生高血糖症。58 例患者发生重度（3 或 4 级）高血糖症（3 级：6.6%，4 级：0.8%）。2 例患者发生致死性事件，分别为高血糖症和糖尿病酮症酸中毒。体重指数和基线 HbA1c 较高的患者，3 或 4 级高血糖症的发生率较高。基线 HbA1c \geq 8%的患者未纳入临床研究。5%的患者需要使用胰岛素治疗高血糖症。在使用胰岛素治疗高血糖症的患者中，67%（26/39）在末次评价时已停用胰岛素。至高血糖症发生的中位时间为 0.5 个月（范围：0-20.3 个月）。

末次评价时，在发生高血糖症并收集到相关恢复数据的患者（N=106）中，66%患者完全恢复，19%患者部分改善，15%患者无改善。在末次评价时高血糖症未完全恢复的 34%患者中，64%患者发生 \geq 2 级事件。（见【注意事项】）。

在 EV-203（n=40）中国的临床研究中，接受本品 1.25 mg/kg 治疗的患者中有 20 例（50%）发生高血糖症。3 例（8%）接受本品 1.25 mg/kg 治疗的患者发生重度（3-4 级）高血糖症。

肺部炎症/间质性肺疾病

在本品单药治疗的临床研究中，接受本品 1.25 mg/kg 单药治疗的 793 例患者中有 2.1%发生肺部炎症，有 0.6%发生 ILD。少于 1%的患者发生重度（3 或 4 级）肺部炎症或 ILD（3 级：0.5%，4 级：0.3%）。至肺部炎症/ILD 发生的中位时间为 2.7 个月（范围：0.6-6.0 个月）。

在本品与帕博利珠单抗联合治疗的临床研究中，564 例患者中有 7%发生肺部炎症，0.9%发生间质性肺疾病。11 例患者发生重度（3 或 4 级）肺部炎症（3 级：1.6%，4 级：0.4%），4 例患者发生间质性肺疾病（3 级：0.7%）。1 例患者发生致死性肺部炎症。至肺部炎症/ILD 发生的中位时间为 4.0 个月（范围：0.3-26.2 个月）。

周围神经病

在本品单药治疗的临床研究中，接受本品 1.25 mg/kg 单药治疗的 793 例患者中有 53%发生周围神经病。5%的患者发生重度（3-4 级）周围神经病，包括感觉神经病和运动神经病。至 \geq 2 级周围神经病发生的中位时间为 5.0 个月（范围：0.1-20.2 个月）。既往患有 \geq 2 级周围神经病的患者未纳入临床研究。

末次评价时，在发生神经病并收集到相关恢复数据的患者（N=340）中，14%患者完全恢复，46%患者部分改善，41%患者无改善。在末次评价时神经病

未完全恢复的 86%患者中，51%发生 ≥ 2 级事件。（见【注意事项】）。

眼部疾病

在本品单药治疗的临床研究中，30%的患者在本品 1.25 mg/kg 治疗期间出现干眼。1.5%的患者暂停治疗，0.1%的患者因干眼而永久终止治疗。仅 3 例（0.4%）患者发生重度（3 级）干眼。至干眼发生的中位时间为 1.7 个月（范围：0-30.6 个月）（见【注意事项】）。

【禁忌】

对活性成分或任何辅料过敏者禁用（见【成份】）。

【注意事项】

皮肤反应

鉴于本品与皮肤中表达的 Nectin-4 结合，因此皮肤反应与本品相关。

接受本品治疗的患者发生的皮肤反应主要是轻度至中度斑丘疹。与本品单药治疗相比，本品与帕博利珠单抗联合治疗时皮肤反应的发生率较高（见【不良反应】）。亦有患者发生了具有致死性结局的严重皮肤不良反应，包括 SJS 和 TEN，主要发生在第 1 个治疗周期，但也可能较晚发生。

从第 1 个治疗周期开始并在整个治疗期间，监测患者的皮肤反应。轻度至中度皮肤反应可考虑给予适当治疗，如外用皮质类固醇和抗组胺药。对于 3 级皮肤反应、疑似 SJS 或 TEN，立即暂停使用本品并转诊至专科进行治疗。确诊 SJS 或 TEN、4 级或复发性 3 级皮肤反应的患者应永久停用本品（见【用法用量】）。对于持续或复发的 2 级恶化的皮肤反应，考虑暂停本品治疗直至毒性 ≤ 1 级。采用相同剂量水平或考虑降低一个剂量水平恢复治疗（见【用法用量】）。

高血糖症

既往有或没有糖尿病史的患者接受本品治疗后均可能发生高血糖症和糖尿病酮症酸中毒（DKA），包括致死性事件。高血糖症更常见于既往有高血糖症病史或高体重指数（ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ）的患者（见【不良反应】）。基线 HbA1c $\geq 8\%$ 的患者未纳入临床研究。

对于患有糖尿病或高血糖症或有相关风险的患者，应在给药前以及整个治疗过程中根据临床指征定期监测其血糖水平。如果血糖升高（ $>13.9 \text{ mmol/L}$ ； $>250 \text{ mg/dL}$ ），应暂停本品治疗（见【用法用量】和【临床药理】）。

肺部炎症/间质性肺疾病

患者在接受本品治疗后曾发生严重、危及生命或致死性的肺部炎症/间质性肺疾病。与本品单药治疗相比，本品与帕博利珠单抗联合治疗时肺部炎症/间质性肺疾病（包括重度事件）的发生率较高（见【不良反应】）。

监测患者的肺部炎症/间质性肺疾病的体征和症状，如缺氧、咳嗽、呼吸困难或影像学检查发现间质浸润。

对于 2 级肺部炎症/间质性肺疾病，应暂停给药并考虑降低剂量。对于≥3 级肺部炎症/间质性肺疾病，应永久停药（见【用法用量】）。

周围神经病

接受本品治疗后发生周围神经病，主要是外周感觉神经病，包括≥3 级不良反应。既往患有≥2 级周围神经病的患者未纳入临床研究。应监测患者是否出现新发或加重的周围神经病的症状，如发现，患者可能需要延迟给药、降低剂量或永久停用本品。如患者出现≥3 级周围神经病，应永久停用本品（见【用法用量】和【临床药理】）。

眼部疾病

接受本品治疗后发生眼部疾病，主要是干眼。

应监测患者的眼部疾病，如干眼。可考虑使用人工泪液预防干眼，如果眼部症状未缓解或加重，进行眼科检查。

输液部位渗出

在本品给药后观察到继发于外渗的皮肤和软组织损伤（见【不良反应】）。在本品开始给药之前确保静脉通路正常，并在给药期间监测可能出现的输液部位渗出情况。如果发生外渗，停止输注并监测不良反应。

胚胎-胎儿毒性和避孕

应告知孕妇本品对胎儿的潜在风险（见【孕妇及哺乳期妇女用药】和【药理毒理】）。应建议有生育潜力的女性在开始本品治疗前 7 天内接受妊娠试验，并在接受本品治疗期间和停止治疗后至少 6 个月使用有效的避孕措施。建议接受本品治疗的男性在接受本品治疗期间和末次给药后 4 个月内避免生育。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

非临床研究发现，使用本品可能会对胎儿造成损伤（见【药理毒理】）。应告知有生育潜力的女性患者接受本品治疗对胎儿的潜在风险。

哺乳期

尚不清楚本品是否会分泌至人乳中、对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁量的影响。本品治疗期间和末次给药后至少 6 个月内不建议哺乳。

生育力

对大鼠进行全身重复给药(暴露量与临床推荐剂量下的人体暴露量相似)，给药后观察到睾丸毒性（见【药理毒理】）。目前还没有本品对人类生育能力影响的相关数据。

妊娠试验

建议在开始本品治疗前 7 天内对有生育潜力的女性进行妊娠试验。

避孕

建议有生育潜力的女性在接受本品治疗期间和末次给药后至少 6 个月使用有效的避孕措施。建议具有生殖潜力的男性在接受本品治疗期间和末次给药后至少 4 个月使用有效的避孕措施。

【儿童用药】

尚未在儿童患者中确立本品的安全性和有效性。

【老年用药】

≥65 岁的患者无需调整剂量（见【临床药理】中【特殊人群】）。

【药物相互作用】

未进行本品的药物-药物相互作用的正式研究，应用生理药代动力学模型预测了未偶联 MMAE 的药物-药物相互作用的可能性。

其他药物对本品的影响

基于生理药代动力学模型预测：

强效 CYP3A 抑制剂

预期本品与酮康唑[一种复合的 P-糖蛋白（P-gp）抑制剂和强效 CYP3A 抑制剂]合并用药可使未偶联 MMAE 峰浓度（C_{max}）升高 15%及药时曲线下面积（AUC）升高 38%，而 ADC 暴露量无变化。

强效 CYP3A 诱导剂

预期本品与利福平（一种复合的 P-gp 诱导剂和强效 CYP3A 诱导剂）合并

用药可使非偶联 MMAE C_{max} 降低 28% 及 AUC 降低 53%，ADC 暴露量无变化。

本品对其他药物的影响

预期合并使用本品不会影响咪达唑仑（一种敏感的 CYP3A 底物）或地高辛（一种 P-gp 底物）的暴露量。使用人肝微粒体进行的体外研究表明，未偶联 MMAE 可抑制 CYP3A4/5，但不抑制其他 CYP450 亚型。未偶联 MMAE 未对人肝细胞中的主要 CYP450 酶产生诱导作用。

体外研究表明，未偶联 MMAE 为外排转运体 P-gp 的底物而非抑制剂。体外研究确定未偶联 MMAE 不是乳腺癌耐药蛋白（BCRP）、多药耐药相关蛋白 2（MRP2）、有机阴离子转运多肽 1B1 或 1B3（OATP1B1 或 OATP1B3）、有机阳离子转运体 2（OCT2）、有机阴离子转运体 1 或 3（OAT1 或 OAT3）的底物。在临床相关浓度下，未偶联 MMAE 不是胆盐输出泵（BSEP）、P-gp、BCRP、MRP2、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1 或 OATP1B3 的抑制剂。

【药物过量】

目前尚无已知的本品用药过量的解毒剂。如果发生用药过量，酌情考虑到半衰期为 3.6 天（ADC）和 2.6 天（MMAE），应密切监测患者的不良反应并给予支持性治疗。

【临床药理】

作用机制

参见【药理毒理】相关内容。

药效学作用

在暴露-安全性分析中，较高的暴露与一些不良反应（如≥2 级周围神经病，≥3 级高血糖症）的高发生率相关。在暴露-有效性分析中，与化疗相比，在本品的整个暴露范围内，较高的早期暴露与总生存期（OS）、无进展生存期（PFS）和客观缓解率（ORR）增加相关。达到缓解后为管理不良事件而进行的剂量调整未对 PFS 或 OS 产生负面影响。

心脏电生理学

基于目前数据，在推荐剂量 1.25 mg/kg 下，本品对 QTc 延长无明显影响（>20 msec）。

药代动力学

血浆浓度

群体药代动力学分析包括 748 例接受本品单药治疗的患者数据。在局部晚期或转移性尿路上皮癌和其他实体瘤患者中单次和多次给药后，对本品药代动力学进行了研究。

在第一个治疗周期接受本品单药给药后和与帕博利珠单抗注射液联合给药后，ADC 和未偶联 MMAE 的药代动力学参数是一致的。

ADC 浓度峰值出现在约静脉输注给药结束时[预期中位值为 0.03 天（~0.72 小时）]，未偶联 MMAE 浓度峰值出现在给药后约 2 天。在 28 天治疗周期的第 1、8 和 15 天或 21 天治疗周期的第 1 和 8 天，以 1.25 mg/kg 的剂量重复给药后，观察到 ADC 或未偶联的 MMAE 极少或没有蓄积。在本品单药给药和与帕博利珠单抗联合给药 1 个周期后，ADC 浓度趋于稳定。在既往经治局部晚期或转移性尿路上皮癌患者接受本品单药给药 1 个周期后，未偶联 MMAE 浓度趋于稳定。在既往未经治局部晚期或转移性尿路上皮癌患者接受本品单药给药和与帕博利珠单抗联合给药第 1 个治疗周期结束时，观察到未偶联 MMAE 浓度降低 31%。

表 5. 以本品 1.25 mg/kg 于第 1 个治疗周期的第 1、8 和 15 天给药得到的 ADC 和未偶联 MMAE 的暴露参数

	ADC 平均数 (± 标准差)	未偶联 MMAE 平均数 (± 标准差)
C _{max}	28 (6.1) mcg/mL	5.5 (3.0) ng/mL
AUC _{0-28d}	110 (26) mcg·d/mL	85 (50) ng·d/mL
C _{trough, 0-28d}	0.31 (0.18) mcg/mL	0.81 (0.88) ng/mL

C_{max} = 峰浓度，AUC_{0-28d} = 从时间 0 到 28 天的浓度-时间曲线下面积，C_{through, 0-28d} = 第 28 天给药前浓度

分布

本品 1.25 mg/kg 给药后，ADC 的估计平均稳态分布容积为 12.8 L。

在体外，未偶联的 MMAE 与人血浆蛋白的结合率为 68% 至 82%。未偶联的 MMAE 不太可能取代与蛋白质高度结合的药物，也不可能被其取代。体外研究表明，未结合的 MMAE 为 P-gp 底物。

代谢

本品释放的一小部分未偶联 MMAE 被代谢。体外数据表明，未偶联 MMAE 主要通过 CYP3A4 氧化代谢。

消除

患者中 ADC 和未偶联 MMAE 的平均清除率（CL）分别为 0.114 L/h 和 2.11 L/h。

ADC 消除呈多指数下降，半衰期为 3.6 天。

未偶联的 MMAE 消除受到其从本品释放速率的限制，其消除呈多指数下降，半衰期为 2.6 天。

排泄

未偶联 MMAE 主要经粪便排泄，经尿液排泄比例较小。

特殊人群

老年人

群体药代动力学分析表明，年龄[范围：24 - 90 岁；60%（450/748）>65 岁，19%（143/748）>75 岁]对本品的药代动力学无有临床意义的影响。

人种和性别

根据群体药代动力学分析，人种[69%（519/748）白人、21%（158/748）亚洲人、1%（10/748）黑人和 8%（61/748）其他或未知]和性别[73%（544/748）男性]对本品的药代动力学无有临床意义的影响。

肾损害

在轻度（CrCL>60-90 mL/min）、中度（CrCL 30-60 mL/min）和重度（CrCL 15-<30 mL/min）肾损害受试者接受 1.25 mg/kg 本品给药后，评价了 ADC 和未偶联 MMAE 的药代动力学。与肾功能正常的患者相比，在轻度、中度或重度肾损害患者中 ADC 和未偶联 MMAE 的 AUC 暴露量无显著差异。尚未在终末期肾病（CrCL<15 mL/min）患者中对本品进行评价。

肝损害

使用转移性尿路上皮癌患者的临床研究数据进行了群体药代动力学分析，结果表明，与肝功能正常患者相比，既往接受过治疗或未接受过治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌伴轻度肝损害（总胆红素为 1-1.5×ULN 而不考虑 AST 值，或总胆红素≤ULN 且 AST>ULN）患者中的 ADC 暴露量无显著差异，但未偶联 MMAE 的平均浓度分别升高 37%和 16%。仅在少数中度肝损害患者（n=5）或重度肝损害患者（n=1，总胆红素>1.5×ULN 而不考虑 AST 值）中对本品进行了

研究。

【临床试验】

尿路上皮癌

本品与帕博利珠单抗联合治疗

既往未经治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者

EV-302 (KEYNOTE-A39)

在一项开放性、随机、多中心的 3 期研究 EV-302 (KEYNOTE-A39)中评价了本品与帕博利珠单抗联合治疗的有效性，该研究入组了 886 例局部晚期或转移性尿路上皮癌患者，这些患者既往未接受过针对局部晚期或转移性疾病的全身治疗。接受新辅助化疗的患者或膀胱切除术后接受辅助化疗的患者，如果在治疗完成后>12 个月出现疾病复发，则纳入研究。如果患者符合下述至少一项标准，则认为不适合接受顺铂治疗：肾小球滤过率（GFR）为 30-59 mL/min、美国东部肿瘤协作组织（ECOG）体能状态 ≥ 2 、 ≥ 2 级听力损失或纽约心脏病学会（NYHA）III 级心脏衰竭。

患者按 1:1 的比例随机接受本品与帕博利珠单抗联合治疗（A 组）或吉西他滨和含铂化疗（顺铂或卡铂）（B 组）。A 组患者在 21 天治疗周期的第 1 和 8 天接受本品 1.25 mg/kg 静脉输注给药，每次输注时长超过 30 分钟，随后在 21 天治疗周期的第 1 天接受本品给药后约 30 分钟接受帕博利珠单抗 200 mg 给药。B 组患者在 21 天治疗周期的第 1 和 8 天接受吉西他滨 1000 mg/m² 给药，并在 21 天治疗周期的第 1 天接受顺铂（70 mg/m²）或卡铂（根据当地指南，AUC=4.5 或 5 mg/mL/min）联合给药。治疗持续至疾病进展、出现不可耐受的毒性或完成最大治疗周期（化疗，6 个周期；帕博利珠单抗，35 个周期；本品，未设定最大周期值）。

允许随机分配至吉西他滨联合含铂化疗组的患者接受维持免疫治疗（例如阿维鲁单抗）。按顺铂耐受性（耐受或不耐受）、PD-L1 表达（CPS ≥ 10 或 CPS<10）和肝转移（存在或不存在）进行分层随机化。根据 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx 试剂盒检测 PD-L1 表达情况。

研究中未纳入有活动性中枢神经系统转移、持续 ≥ 2 级感觉或运动神经病、不可控的糖尿病[定义为糖化血红蛋白（HbA1c） $\geq 8\%$ ，或 HbA1c $\geq 7\%$ 伴糖尿

病相关症状], 自身免疫性疾病或罹患需要接受免疫抑制治疗的医疗状况、肺部炎症或其他形式的间质性肺疾病的患者。

患者中位年龄为 69 岁 (范围: 22-91 岁), 77% 为男性; 大多数患者为白人 (67%) 或亚洲人 (22%)。患者基线时的 ECOG 体能状态评分均为 0 (49%)、1 (47%) 或 2 (3%)。47% 的患者记录到基线 HbA1c<5.7%。基线时, 95% 的患者患有转移性尿路上皮癌, 5% 的患者患有局部晚期尿路上皮癌。72% 的患者基线时发生内脏转移, 其中 22% 为肝转移。85% 的患者具有尿路上皮癌的组织学特征, 6% 为 UC 混合鳞状分化, 2% 为尿路上皮癌混合其他组织学变异。在随机化时, 46% 的患者顺铂不耐受, 54% 的患者顺铂耐受。886 例患者中共有 800 例有可评估的 Nectin-4 结果; 在这 800 例患者中, 791 例 (99%) 通过经验证的免疫组化 (IHC) 试验检测到 Nectin-4 表达 (H 评分>0)。在 877 例组织中 PD-L1 表达可评价的患者中, 58% 的患者肿瘤表达 PD-L1 的 CPS \geq 10, 42% 的患者肿瘤表达 PD-L1 的 CPS<10。本研究的中位随访时间为 17.2 个月 (范围: 0.1-37.2)。

截至本次分析时, 本品与帕博利珠单抗联合治疗组有 33% 患者仍在接受治疗, 吉西他滨和含铂化疗组无患者仍在接受治疗。本品与帕博利珠单抗联合治疗组有 32% 患者接受后续治疗; 其中, 有 25% 的患者接受含铂化疗作为最早后续治疗。吉西他滨和含铂化疗组有 71% 患者接受后续治疗; 其中, 59% 的患者接受 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗, 其中 30% 的患者将 avelumab 维持治疗作为首个后续治疗。

主要疗效结局指标为总生存期 (OS) 和 BICR 采用 RECIST v1.1 评估的无进展生存期 (PFS)。次要疗效结局指标包括 BICR 采用 RECIST v1.1 评估的客观缓解率 (ORR)。

研究证明, 与吉西他滨联合含铂化疗相比, 随机分配至本品与帕博利珠单抗联合治疗组的患者在 OS、PFS 和 ORR 方面的改善具有统计学意义。

本品与帕博利珠单抗联合治疗组患者的中位至缓解时间为 2.1 个月 (范围: 1.3-12.3)。

表 6、图 1 和图 2 总结了 EV-302(KEYNOTE-A39)的有效性结果。

表 6. EV-302 (KEYNOTE-A39)中的有效性结果

终点	本品联合帕博利珠单抗 n=442	吉西他滨联合含铂化疗 n=444
总生存期		
发生事件的患者数量 (%)	133 (30.1)	226 (50.9)
中位数 (月) (95% CI) ¹	31.5 (25.4, -)	16.1 (13.9, 18.3)
风险比 ² (95% CI)	0.468 (0.376, 0.582)	
双侧 p 值 ³	<0.00001	
12 个月 OS 率 (%) (95% CI) ¹	78.2 (73.9, 81.9)	61.4 (56.6, 65.9)
18 个月 OS 率 (%) (95% CI) ¹	69.5 (64.4, 74.1)	44.7 (39.2, 50.1)
无进展生存期⁴		
发生事件的患者数量 (%)	223 (50.5)	307 (69.1)
中位数 (月) (95% CI) ¹	12.5 (10.4, 16.6)	6.3 (6.2, 6.5)
风险比 ² (95% CI)	0.450 (0.377, 0.538)	
双侧 p 值 ³	<0.00001	
12 个月 PFS 率 (%) (95% CI) ¹	50.7 (45.6, 55.5)	21.6 (17.2, 26.2)
18 个月 PFS 率 (%) (95% CI) ¹	43.9 (38.5, 49.1)	11.7 (8.0, 16.1)
客观缓解率 (CR+PR)^{4,6}		
经确认的 ORR (%) (95% CI) ⁵	67.7 (63.1, 72.1)	44.4 (39.7, 49.2)
双侧 p 值 ⁷	<0.00001	
完全缓解率 (%)	127 (29.1)	55 (12.5)
部分缓解率 (%)	169 (38.7)	141 (32.0)
缓解持续时间^{4,6}		
中位数 (月) (95% CI) ¹	NR (20.2, -)	7.0 (6.2, 10.2)

NR=未达到。

1. 基于互补双对数转换法 (Collett, 1994)。
2. 基于分层 Cox 比例风险模型。风险比<1 支持本品与帕博利珠单抗联合治疗组更优。
3. 基于分层对数秩检验。
4. 根据 RECIST v1.1 BICR 评估的结果进行评价。
5. 基于 Clopper-Pearson 方法 (Clopper 1934)。
6. 仅包括基线时有可测量病灶的患者 (本品与帕博利珠单抗联合治疗组 n=437, 吉西他滨联合含铂化疗组 n=441)。对缓解者的缓解持续时间进行估算。
7. 基于 Cochran-Mantel-Haenszel 检验 (根据 PD-L1 表达、顺铂耐受性和肝转移进行分层)。

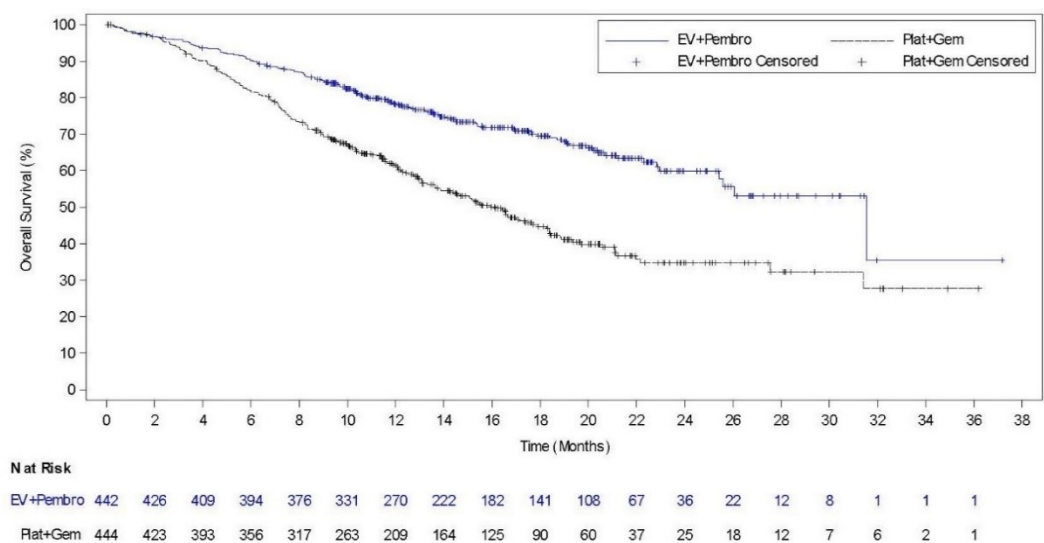


图 1. 总生存期的 Kaplan Meier 曲线，EV-302(KEYNOTE-A39)

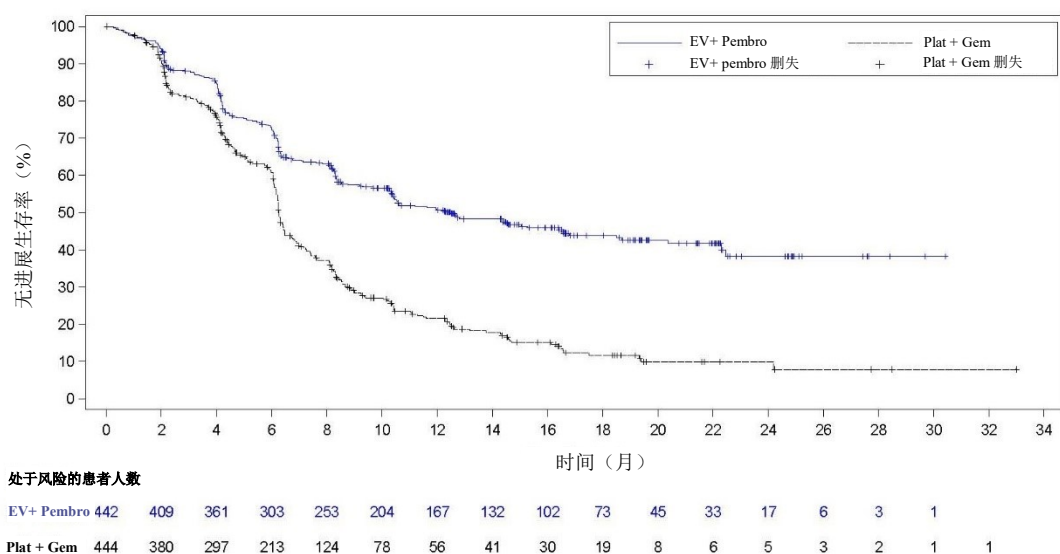


图 2. 无进展生存期的 Kaplan Meier 曲线，EV-302(KEYNOTE-A39)

在预设的患者亚组中，本品与帕博利珠单抗联合治疗获益一致，包括年龄、地理区域、基线 ECOG PS、肿瘤原发部位、肝转移、PD-L1 表达、顺铂耐受性和转移性疾病部位。顺铂耐受患者的 OS 和 PFS 亚组分析显示，其风险比分别为 0.528（95% CI: 0.389, 0.718）和 0.483（95% CI: 0.377, 0.619）。顺

铂不耐受患者的 OS 和 PFS 亚组分析显示，风险比分别为 0.428（95% CI: 0.313, 0.585）和 0.429（95% CI: 0.333, 0.553）。

本品单药治疗

既往经治的局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者

EV-301

在研究 EV-301 中评价了本品的疗效。该研究是一项开放、随机、多中心的 3 期研究，入组了 608 例既往接受过含铂化疗和 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者。患者按 1:1 的比例随机，在 28 天治疗周期的第 1、8 和 15 天接受本品 1.25 mg/kg 或研究者决定的以下化疗之一：多西他赛（38%）、紫杉醇（36%）或长春氟宁（25%）。按照 ECOG PS（0 vs 1）、地域（西欧 vs 美国 vs 世界其他地区）和是否存在肝转移的分层因素进行随机化。

研究中未纳入有活动性中枢神经系统转移、持续≥2 级感觉或运动神经病、或不可控的糖尿病[定义为糖化血红蛋白（HbA1c）≥8%，或 HbA1c≥7%伴糖尿病相关症状]的患者。

患者中位年龄为 68 岁（范围：30 - 88 岁），77%为男性，大多数患者为白人（52%）或亚洲人（33%）。所有患者基线时的美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分均为 0（40%）或 1（60%）。80%的患者发生内脏转移，其中 31%为肝转移。76%的患者组织学诊断为尿路上皮癌/移行细胞癌（TCC），14%为混合尿路上皮癌。608 例受试者中共有 527 人有可评估的 Nectin-4 结果；在这 527 例受试者中，516 名（98%）通过经验证的免疫组化（IHC）试验检测到 Nectin-4 表达（H 评分> 0）。共有 76 例（13%）患者接受了≥3 线既往全身治疗。52%（314 例）患者接受过 PD-1 抑制剂治疗，47%（284 例）患者接受过 PD-L1 抑制剂治疗，另外 1%（9 例）患者既接受过 PD-1 抑制剂治疗，亦接受过 PD-L1 抑制剂治疗。69%的患者对既往 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗无应答。63%（383 例）患者既往接受过含顺铂的治疗方案，26%（159）患者既往接受过含卡铂的治疗方案，另外 11%（65 例）患者两种方案均接受过。

主要疗效指标

表 7、图 3 和图 4 总结了 EV-301 的有效性结果。

表 7. EV-301 研究中的有效性结果

终点	注射用维恩妥尤单抗 n=301	化疗 n=307
总生存期		
发生事件的患者数量	134 (44.5%)	167 (54.4%)
中位数 (月) (95% CI)	12.9 (10.6, 15.2)	9.0 (8.1, 10.7)
风险比 (95% CI)	0.702 (0.556, 0.886)	
单侧 p 值	0.00142 ¹	
6 个月 OS 率 (95% CI)	77.9% (72.7%, 82.3%)	69.5% (63.9%, 74.4%)
12 个月 OS 率 (95% CI)	51.5% (44.6%, 58.0%)	39.2% (32.6%, 45.6%)
无进展生存期²		
发生事件的患者数量	201 (66.8%)	231 (75.2%)
中位数 (月) (95% CI)	5.6 (5.3, 5.8)	3.7 (3.5, 3.9)
风险比 (95% CI)	0.615 (0.505, 0.748)	
单侧 p 值	<0.00001 ³	
6 个月 PFS 率 (%) (95% CI)	44.0% (38.0%, 49.8%)	28.2% (22.9%, 33.8%)
12 个月 PFS 率 (%) (95% CI)	21.7% (16.3%, 27.7%)	8.3% (4.61%, 13.4%)
客观缓解率 (CR + PR)²		
ORR (95% CI)	40.6% (35.0%, 46.5%)	17.9% (13.7%, 22.8%)
单侧 p 值	<0.001 ⁴	
完全缓解率	4.9%	2.7%
部分缓解率	35.8%	15.2%
缓解持续时间		
中位数 (月) (95% CI)	7.4 (5.6, 9.5)	8.1 (5.7, 9.6)

1. 预设的单侧疗效界值=0.00679 (根据观察到的 301 例死亡事件调整)。
2. 研究者使用 RECIST v1.1 进行评估。
3. 预设的单侧疗效界值=0.02189 (根据观察到的 432 例 PFS1 事件调整)。
4. 预设的单侧疗效界值=0.025 (根据 100%信息分数调整)。

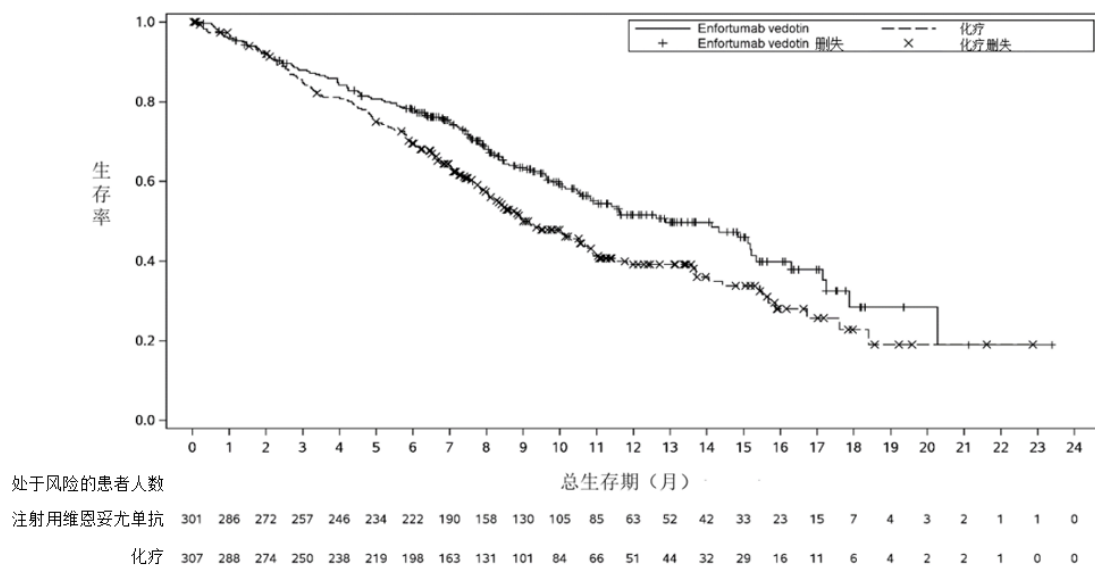


图 3. 总生存期的 Kaplan Meier 曲线

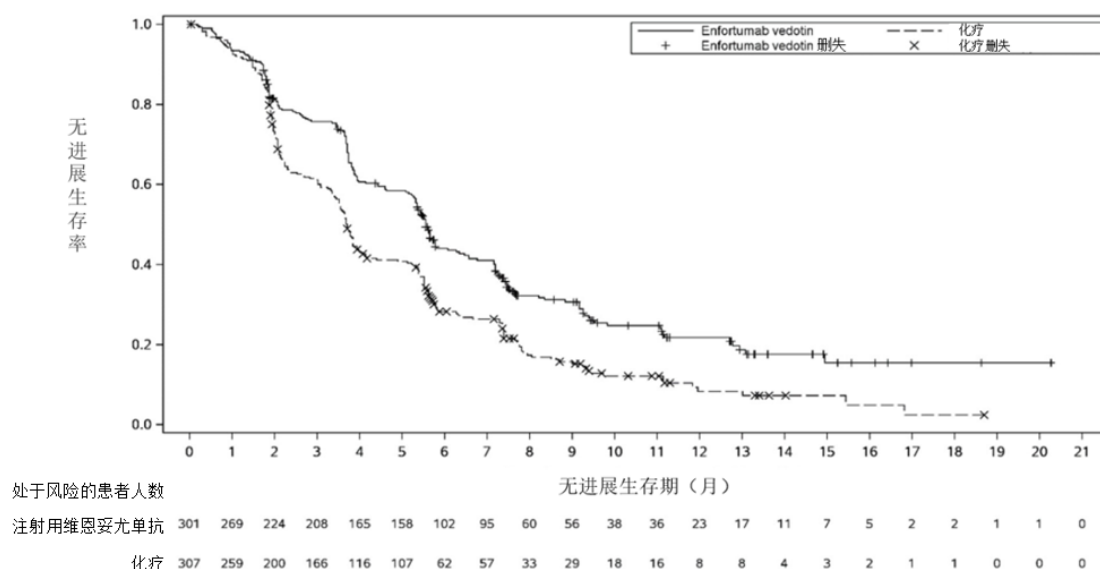


图 4. 无进展生存期的 Kaplan Meier 曲线

EV-203

EV-203 是桥接全球研究的临床试验。该研究是一项开放、多中心的 2 期研究，入组了 40 例既往接受过含铂化疗和 PD-1 或 PD-L1 抑制剂治疗的局部晚期或转移性尿路上皮癌中国患者。所有患者在 28 天治疗周期的第 1、8 和 15 天接受本品 1.25 mg/kg 治疗。

本研究的中位随访时间为 6.54 个月（95% CI: 5.32, 6.77）。

经独立评审委员会（IRC）评估的经确认 ORR 为 37.5%（15/40）（95% CI:

22.7, 54.2)。中位至缓解时间为 1.81 个月（范围：1.68 - 3.84）。中位 DOR 尚未达到。

【药理毒理】

药理作用

维恩妥尤单抗是一种抗体偶联药物（ADC），其抗体是一种靶向 Nectin-4（一种细胞表面粘附蛋白）的人源化 IgG1- κ ，小分子 MMAE 是一种微管抑制剂，通过蛋白酶可裂解的连接子与抗体相连。非临床研究数据显示，维恩妥尤单抗的抗肿瘤活性是通过 ADC 与表达 Nectin-4 的细胞结合，之后 ADC-Nectin-4 复合物内化，进而通过蛋白酶切释放出 MMAE。MMAE 释放后可破坏细胞内微管蛋白聚合，随后诱导细胞周期停滞和细胞凋亡。在表达 Nectin-4 的小鼠移植瘤模型中，维恩妥尤单抗与 PD-1 单抗联合治疗可上调免疫功能并增强抗肿瘤活性。

毒理研究

遗传毒性

MMAE 的大鼠体内骨髓微核试验结果为阳性，而 MMAE 的 Ames 试验和小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 *TK* 基因突变试验结果均为阴性。在没有致突变潜力的情况下存在染色体损伤，这与 MMAE 作为微管抑制剂的药理作用一致。

生殖毒性

维恩妥尤单抗和 MMAE 均未开展生育力毒性试验。

大鼠重复给药毒性试验（长达 13 周）中，维恩妥尤单抗 ≥ 2 mg/kg（动物暴露量与临床推荐剂量下的人体暴露量相似）剂量下可导致睾丸和附睾重量降低、生精小管变性、睾丸精母细胞/精子细胞耗竭和细胞碎片、精子肉芽肿和附睾精子过少/细胞异常；恢复期结束时，睾丸和附睾病变未能恢复。尚未性成熟动物给予含有 MMAE 的 ADC 对卵巢具有药物相关性不良影响；食蟹猴每周一次重复给药 4 周毒性试验中的不良影响包括二级卵泡和三级卵泡的减少和缺失，末次给药后 6 周可见恢复趋势，原始卵泡则未见改变。

在一项大鼠胚胎-胎仔发育毒性初步试验中，于器官发生期（妊娠第 6 天至第 13 天）给予维恩妥尤单抗，在具有母体毒性的 5 mg/kg（以 C_{max} 计，约为临床推荐剂量下人体暴露量的 3 倍）剂量下，所有妊娠大鼠均出现胎仔完全丢失，2 mg/kg（以 C_{max} 计，与临床推荐剂量下人体暴露量相似）剂量下可导致母体毒

性、胚胎-胎仔死亡和畸形（包括腹裂、后肢旋转不良、前爪缺失、内脏器官错位和颈弓融合），另可观察到骨骼异常（包括不对称、融合、不完全骨化和胸骨畸形、颈弓畸形和中段胸骨单侧骨化）和胎仔体重下降。

致癌性

维恩妥尤单抗和小分子毒素 MMAE 均未开展致癌性试验。

【贮藏】

未开封药瓶：

应置于 2°C 至 8°C 环境中冷藏，请勿冷冻。

运输时应置于 2°C 至 8°C 环境中冷藏。

复溶及稀释后溶液的贮藏条件详见 **【用法用量】**。

【包装】

20 mg/瓶

10 mL I 型透明玻璃西林瓶配灰色溴丁基橡胶塞，20 mm 铝密封件配绿色环和绿色盖。每盒含 1 瓶。

30 mg/瓶

10 mL I 型透明玻璃西林瓶配灰色溴丁基橡胶塞，20 mm 铝密封件配银色环和黄色盖。每盒含 1 瓶。

【有效期】

未开封药瓶：

48 个月

在小瓶中复溶及输液袋稀释后溶液的有效期详见 **【用法用量】**。

【执行标准】

JS20240031

【批准文号】

20 mg / 瓶：国药准字 SJ20240034

30 mg / 瓶：国药准字 SJ20240035

【上市许可持有人】

名称：Astellas Pharma Europe B.V.

注册地址: Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

【生产企业】

企业名称: Baxter Oncology GmbH

生产地址: Kantstraße 2, 33790, Halle/Westfalen, Germany

包装厂名称: Astellas Ireland Co., Ltd.

地址: Killorglin, Co. Kerry, V93 FC86, Ireland

【境内责任人】

名称: 安斯泰来(中国)投资有限公司

地址: 北京市朝阳区建国门外大街8号楼27层2302单元27010室

邮编: 100022

电话: 400-0856-799 (产品咨询)

传真: (010) 85214900

网址: <https://www.astellas.com.cn/>