

核准日期： 2024 年 12 月 25 日

注射用佐妥昔单抗说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称： 注射用佐妥昔单抗

商品名称： 威络益[®]（VYLOY）[®]

英文名称： Zolbetuximab for Injection

汉语拼音： Zhusheyong Zuotuoxi Dankang

【成份】

活性成份： 佐妥昔单抗，为基因工程嵌合（小鼠/人 IgG1）单克隆抗体，其靶点为紧密连接蛋白 CLDN18.2。

辅料： 精氨酸、磷酸、蔗糖、聚山梨酯 80。

【性状】

白色至类白色冻干粉末。复溶后，应为无色至淡黄色、澄清至略带乳光溶液。

【适应症】

本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于 CLDN18.2 阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处（GEJ）腺癌患者的一线治疗。

【规格】

100 mg/瓶

【用法用量】

患者选择

通过经验证的检测确定的 CLDN18.2 阳性（定义为免疫组化显示 $\geq 75\%$ 肿瘤细胞有中度至强的 CLDN18 膜染色）、HER2 阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者接受本品联合氟尿嘧啶类和铂类药物化疗的治疗。

给药前

如果患者在本品给药前发生恶心和/或呕吐，待症状恢复至≤1 级后方可进行首次输注。

推荐的预处理

每次输注本品前，给予患者预防性止吐药物联合使用（例如，NK-1 受体阻滞剂和/或 5-HT₃ 受体阻滞剂，以及其他适用药物），用于预防恶心和呕吐。

推荐剂量

表 1. 推荐的本品基于体表面积的剂量

单次初始剂量	维持剂量	治疗持续时间
800 mg/m ² ，静脉输注， 第 1 周期第 1 天 ¹	600 mg/m ² ，静脉输注， 每 3 周一次 或 400 mg/m ² ，静脉输注， 每 2 周一次	直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。
本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物的化疗 ² 。	本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物的化疗 ² 。	

1. 基于相应的基础化疗确定本品的周期持续时间。
2. 化疗给药信息请参阅含氟尿嘧啶或铂类药物化疗的处方信息。

剂量调整

不建议降低本品的剂量。本品的不良反应可通过降低输注速率、中断和/或停药进行管理，详见表 2。

表 2. 本品的剂量调整

不良反应	严重程度 ¹	剂量调整
超敏反应	3级或4级速发严重过敏反应或疑似速发严重过敏反应	立即停止输注并永久停药。
	2级	<ul style="list-style-type: none">中断输注直至≤1级，后续输注时降低输注速率。对于下一次输注，应预先用药并按表 3 的输注速率给药。
输液相关反应	3级或4级	立即停止输注并永久停药。
	2级	<ul style="list-style-type: none">中断输注直至≤1级，后续输注时降低输注速率。对于下一次输注，应预先用药并按表 3 的输注速率给药。
恶心	2级或3级	<ul style="list-style-type: none">中断输注直至≤1级，后续输注时降低输注速率。对于下一次输注，按表 3 的输注速率给药。
呕吐	4级	永久停药。
	2级或3级	<ul style="list-style-type: none">中断输注直至≤1级，后续输注时降低输注速率。对于下一次输注，按表 3 的输注速率给药。

1. 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语评定标准 4.03 版（NCI-CTCAE v4.03）对毒性进行分级，其中 1 级为轻度，2 级为中度，3 级为重度，4 级为危及生命。

特殊患者人群的剂量调整

儿童患者

尚未确立本品在 18 岁以下儿童中的安全性和有效性。

老年患者

老年患者（≥65 岁）无需调整剂量（参见【药理毒理】和【药代动力学】）。

肾功能损害患者

轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量。重度肾功能损害患者的数据有限，不能就该人群得出相关结论。

肝功能损害患者

轻度肝功能损害患者无需调整剂量（参见【药代动力学】）。仅在数量有限的中度肝功能损害患者中评价了本品，尚未在重度肝功能损害患者中进行评价。

给药方法

本品用于静脉给药。推荐剂量下输注至少 2 小时。本品不得以静脉推注或静脉快速浓注的方式给药。如果在同一天给予本品以及含氟尿嘧啶和铂类药物化疗，应首先给予本品。

为了最大限度地减少潜在的不良反应，建议每次输注开始的速率应慢于最初计算的整个输注过程的速率，并在输注过程中根据耐受情况逐渐增加（见表 3）。

表 3. 本品每次输注的推荐输注速率

本品剂量		起始输注速率 (前 30-60 分钟) ²	后续输注速率
单次初始剂量 (第 1 周期第 1 天) ¹	800 mg/m ²	100 mg/m ² /hr	200-400 mg/m ² /hr
维持剂量	600 mg/m ² , 每 3 周给药一次 或	75 mg/m ² /hr 或	150-300 mg/m ² /hr 或
	400 mg/m ² , 每 2 周给药一次	50 mg/m ² /hr	100-200 mg/m ² /hr

1. 基于相应的基础化疗确定本品的周期持续时间。
2. 在 30-60 分钟后如未出现不良反应，可根据耐受情况增加输注速率。

制备和给药说明

在单剂量小瓶中复溶

1. 遵循适当处理和处置抗肿瘤药物的程序。
2. 使用适当的无菌技术复溶并制备给药溶液。
3. 根据患者的体表面积计算推荐剂量，确定所需小瓶的数量。
4. 向小瓶中缓慢添加 5.0 mL 灭菌注射用水进行复溶。尽量使灭菌注射用水沿瓶壁流入而非直接倒至冻干粉末上。复溶溶液含 20 mg/mL 佐妥昔单抗。
5. 缓慢涡旋每个小瓶，直至内容物完全溶解。静置复溶小瓶。目视检查溶液，直至气泡消失。请勿振摇小瓶。
6. 目视检查溶液中有无不溶性微粒或是否变色。复溶溶液应澄清至略带乳光、无色至淡黄色且无可见异物。
7. 根据计算的给药量，复溶小瓶后，复溶溶液应立即加入输注袋中。本品不含防腐剂。如不立即使用，请参阅复溶溶液和输液袋的推荐贮藏时间，获取复溶小瓶的贮藏信息。

在输液袋中稀释

8. 根据计算所得给药量，从小瓶中抽取复溶溶液，并转移至输液袋中。

9. 用 0.9%氯化钠注射液稀释本品。输液袋应当足够大，以便容纳足量的稀释剂，确保使佐妥昔单抗的最终浓度达到 2 mg/mL。

稀释后的本品给药溶液与含下述材质的静脉输液袋相容：聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯[增塑剂：邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯、偏苯三酸三辛酯]、乙烯丙烯共聚物、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、聚丙烯和苯乙烯-乙烯-丁烯-苯乙烯共聚物或给药用玻璃瓶；

与含下述材质的输液管相容：聚乙烯、聚氯乙烯[增塑剂：邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯、对苯二甲酸二(2-乙基己基)酯、偏苯三酸三辛酯]、聚丁二烯或弹性体改性聚丙烯；

与含下述材质的在线滤器滤膜（孔径 0.2 μ m）相容：聚醚砜或聚砜。

10. 轻轻上下翻转混匀稀释液。请勿振摇输液袋。
11. 使用前，目视检查输液袋是否有任何不溶性微粒。稀释液应无可见异物。如果观察到有不溶性微粒，请勿使用。
12. 丢弃单剂量小瓶中剩余的未使用药液。

给药

13. 请勿通过同一输液管路同时给予其他药物。
14. 立即通过输液管输注，输注时间至少 2 小时。不得经静脉推注给药。

与含下述材质的密闭式药液转移器相容：聚丙烯、聚乙烯、不锈钢、硅胶（橡胶/油/树脂）、聚异戊二烯、聚氯乙烯、聚氯乙烯[增塑剂：偏苯三酸三辛酯]、丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丙烯腈-丁二烯-苯乙烯共聚物、热塑性弹性体、聚四氟乙烯、聚碳酸酯、聚醚砜、丙烯酸共聚物、聚对苯二甲酸丁二酯、聚丁二烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物。

对于由硅橡胶、钛合金、聚氯乙烯[增塑剂：偏苯三酸三辛酯]组成的中心静脉输液港，未见产生相容性问题。

15. 给药期间建议使用在线过滤器（孔径为 0.2 μ m，材料见上述内容）。
16. 如不立即给药，请参阅 *复溶溶液和输液袋的推荐贮藏时间*，了解配制好的输液袋的贮藏信息。

复溶溶液和输液袋的推荐贮藏时间

小瓶复溶溶液

在室温下可最长贮藏 6 小时。不可冷冻。请勿直接暴露于阳光下。如超过推荐的贮藏时间，应丢弃含复溶溶液的未使用小瓶。

配制好的输液袋

输液袋配制好后应立即给药。如不立即给药，应贮藏配制好的输液袋：

- 从输液袋配制完成后，在 2~8 $^{\circ}$ C 冷藏条件下贮藏不超过 24 小时（包括输注时间）。不可冷冻。

- 从冰箱中取出配制好的输液袋后，在室温下贮藏不超过 12 小时（包括输注时间）。请勿直接暴露于阳光下。

如超过推荐的贮藏时间，应丢弃未使用的配制好的输液袋。

处置

所有未用完的药品或废料应根据当地的要求进行处置。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的判断为可能由本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床试验是在各种不同条件下进行的，在一个临床试验中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床试验观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

安全性特征总结

汇总 2 项 II 期研究 (FAST, ILUSTRO) 和 2 项 III 期研究 (SPOTLIGHT, GLOW) 中 631 例患者发生的不良反应，这些患者接受了至少一次 800 mg/m² 初始剂量的本品给药，随后以 600 mg/m² 维持剂量每 3 周给药一次，并联用含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗。患者的佐妥昔单抗中位暴露持续时间为 174 天（范围：1-1791 天）。

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，最常见的不良反应为恶心（77.2%）、呕吐（66.9%）、食欲减退（42.0%）、低白蛋白血症（17.1%）、外周水肿（13.9%）、唾液分泌过多（3.8%）、输液相关反应（3.2%）和药物性超敏反应（1.6%）。

接受本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联合治疗的患者中有 45% 发生严重不良反应。最常见的严重不良反应为呕吐（6.8%）、恶心（4.9%）和食欲减退（1.9%）。

37% 的患者因不良反应而永久停用本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗；导致停药的最常见不良反应为呕吐（5.4%）和恶心（4.3%）。

73% 的患者发生了导致本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗中断给药的不良反应；导致中断给药的最常见不良反应为呕吐（29.3%）、恶心（28.4%）、食欲减退（3.6%）、输液相关反应（1.6%）、低白蛋白血症（1.1%）和药物性超敏反应（1.0%）。

不良反应汇总表

表 4 按照发生频率列出了本品在临床试验中观察到的不良反应。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）；十分罕见（<1/10,000）；未知（无法根据现有数据估计）。在每个频率分组内，不良反应按严重程度从高到低依次排列。

表 4. 不良反应

MedDRA 系统器官分类	不良反应	频率类别
免疫系统疾病	药物性超敏反应	常见

	速发严重过敏反应	偶见
代谢及营养类疾病	低蛋白血症	十分常见
	食欲减退	
胃肠系统疾病	呕吐	十分常见
	恶心	
	唾液分泌过多	常见
全身性疾病及给药部位各种反应	外周水肿	十分常见
各类损伤、中毒及操作并发症	输液相关反应	常见

选定不良反应描述

超敏反应

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，所有级别速发严重过敏反应和药物性超敏反应的发生率分别为 0.5% 和 1.6%。

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，重度（3 级）速发严重过敏反应和药物性超敏反应的发生率分别为 0.5% 和 0.2%。

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，至发生速发严重过敏反应或药物性超敏反应的中位时间分别为 22 天或 113 天。

0.5% 的患者因速发严重过敏反应永久停用本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗。1.0% 的患者因药物性超敏反应中断本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗给药。0.2% 的患者因药物性超敏反应降低本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗的输注速率。

输液相关反应 (IRR)

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，所有级别输液相关反应的发生率为 3.2%。

接受本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联合治疗的患者中，0.5% 发生重度（3 级）输液相关反应。

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，至发生输液相关反应的中位时间为 22 天。

0.6% 的患者因输液相关反应永久停用本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗，1.6% 的患者因输液相关反应中断给药。0.3% 的患者因输液相关反应降低本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗的输注速率。

恶心和呕吐

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，所有级别恶心和呕吐的发生率分别为 77.2% 和 66.9%。恶心和呕吐在第 1 个治疗周期的发生率较高，但在后续治疗周期中的发生率降低。

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，重度（3 级）恶心和呕吐的发生率分

别为 11.6%和 13.6%。

本品与含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗联用时，至发生恶心或呕吐的中位时间均为 1 天。

4.3%的患者因恶心永久停用本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗，28.4%的患者因恶心中断给药。5.4%的患者因呕吐永久停用本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗，29.3%的患者因呕吐中断给药。9.7%的患者因恶心降低本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗的输注速率，7.8%的患者因呕吐降低本品和/或含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗的输注速率。

免疫原性

在 CLDN18.2 阳性、HER2 阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者中进行了 2 项临床研究，患者接受本品 800/600 mg/m² 每 3 周一次给药联合 mFOLFOX6/CAPOX 治疗约 30 个月，治疗期间发生的针对佐妥昔单抗的抗药抗体发生率为 4.4%（共有 479 例患者接受佐妥昔单抗治疗并进行抗药抗体[ADA]检测，其中 21 例为阳性）。

免疫原性的发生率较低，因此未见抗药抗体对本品药代动力学、安全性和/或有效性的影响。

【禁忌】

已知对活性成份或【成份】所列的任何辅料存在严重超敏反应的患者。

【注意事项】

超敏反应

在临床研究期间接受本品联合 mFOLFOX6/CAPOX 治疗的患者中，超敏反应的特点为速发严重过敏反应和药物性超敏反应（见[不良反应]章节）。

在本品输注期间和输注后（至少 2 小时或如有临床指征，则需要更长时间）监测患者是否出现超敏反应的症状和体征（荨麻疹、反复咳嗽、喘息和咽喉缩紧感/声音变化），这些高度提示存在速发严重过敏反应。

如果发生速发严重过敏反应，应立即停止本品给药并永久停药，并给予适当的药物治疗。

对于任何 3 级或 4 级超敏反应或具有速发严重过敏反应特征的超敏反应，应立即停止本品给药并永久停药，并根据反应类型采取适当的药物治疗。

对于任何 2 级超敏反应，中断本品输注直至≤1 级，后续输注时应降低输注速率。对于下一次输注，患者应预先使用抗组胺药，按照表 3 中的输注速率给药，同时密切监测患者的超敏反应症状和体征。可根据耐受情况逐渐增加输注速率（见【用法用量】章节）。

输液相关反应 (IRR)

在本品联合 mFOLFOX6/CAPOX 给药的临床研究中发生了输液相关反应（见【[不良反应](#)】章节）。

监测患者是否出现输液相关反应的体征和症状，包括恶心、呕吐、腹痛、唾液分泌过多、发热、胸部不适、寒战、背痛、咳嗽和高血压。这些体征和症状通常在中断输注后可逆。

对于 3 级或 4 级输液相关反应，应立即并永久停用本品，并给予适当的药物治疗。

对于 2 级输液相关反应，中断本品输注直至≤1 级，在后续输注时应降低输注速率。对于下一次输注，患者应预先使用抗组胺药，按照表 3 中的输注速率给药，同时密切监测患者的输液相关反应症状和体征。可根据耐受情况逐渐增加输注速率（见【[用法用量](#)】章节）。

恶心和呕吐

在临床研究期间，本品联合 mFOLFOX6/CAPOX 治疗时最常见的胃肠道不良反应是恶心和呕吐（见【[不良反应](#)】章节）。

恶心和呕吐更常见发生在治疗的第 1 周期，但在后续治疗周期中发生率降低。

为预防恶心和呕吐，建议在本品每次输注前预先使用止吐药（见【[用法用量](#)】章节）。

输注期间和输注后，应监测患者，并根据临床指征使用标准治疗（包括止吐药或补液）管理患者。

对于 4 级呕吐，应永久停止本品治疗。

对于 2 级或 3 级恶心或呕吐，中断本品输注直至≤1 级，在后续输注时应降低输注速率。对于下一次输注，应按照表 3 中的输注速率给药，同时密切监测患者的恶心或呕吐的症状和体征。可根据耐受情况逐渐增加输注速率（见【[用法用量](#)】章节）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

尚无孕妇使用本品的数据。在动物生殖和发育研究中，对处于器官形成期间的妊娠小鼠进行佐妥昔单抗静脉给药，未观察到不良反应。根据药时曲线下面积（AUC），该研究中的给药剂量约为推荐治疗剂量 600 mg/m² 下人体暴露量的 1.8 倍（见【[药理毒理](#)】章节）。只有获益大于潜在风险时，孕妇方可使用本品。

哺乳

尚无关于人乳汁中是否存在本品及其对母乳喂养婴儿的影响或对乳汁生成影响的数据。因为包括抗体在内的许多药物可分泌至人乳汁中，而且可能导致母乳喂养的儿童出现严重不良反应，因此在本品治疗期间不建议母乳喂养。

生育力

尚未在动物研究中评价佐妥昔单抗对生育力的影响。

【儿童用药】

尚未确定本品在 18 岁以下儿童中的安全性和有效性。

【老年用药】

老年患者（≥65 岁）无需调整剂量。参见【[临床药理](#)】章节下[药代动力学](#)中的[特殊人群](#)。

【药物相互作用】

本品非细胞因子调节剂，已知其作用机制对细胞色素 P450 或药物转运蛋白无影响；因此，尚未开展体外或体内药物相互作用或转运蛋白研究。

基于一项 II 期研究，本品联合 mFOLFOX6 给药后，本品、奥沙利铂或 5-氟尿嘧啶（5-FU）的暴露量未出现有临床意义的变化。因此联合使用时无需调整佐妥昔单抗和 mFOLFOX6 的剂量。

预计该结果也适用于 CAPOX，其含有奥沙利铂和卡培他滨（5-FU 的前体药物），因此联合使用时无需调整佐妥昔单抗和 CAPOX 的剂量。

【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量病例。如果发生药物过量，应密切监测患者有无不良反应，并立即给予适当的对症治疗。

【临床药理】

在胃或胃食管交界处腺癌患者中评价了本品的临床药理学。

作用机制

参见【[药理毒理](#)】相关内容。

药理学作用

基于 CLDN18.2 阳性、HER2 阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者的数据进行有效性和安全性的暴露-效应分析，预计本品 800/400 mg/m² 每 2 周一次和 800/600 mg/m² 每 3 周一次给药的有效性或安全性无临床显著差异。

心脏电生理学

在推荐剂量下，本品对 QTc 间期延长无有临床意义的影响。

药代动力学

静脉给药后，在 33 mg/m² 至 1000 mg/m² 剂量范围内，本品的药代动力学呈现剂量比例性。当以 800/600 mg/m² 的给药方案每 3 周给药一次时，到第 18 周达到稳态，以平均 (SD) 表示的峰浓度 (C_{max}) 和给药间隔的药时曲线下面积 (AUC_{tau}) 分别为 425 (91) μg/mL 和 3359 (1254) 天·μg/mL。

分布

本品的平均稳态分布容积估计值为 16.4 L。

代谢

预计本品会分解代谢为较小的肽和氨基酸。

消除

本品的平均清除率 (CL) 和 t_{1/2} 估计值分别为 0.0150 L/h 和 43.6 天。

特殊人群

老年人

群体药代动力学分析表明，年龄 (范围：22-83 岁；>65 岁有 32.2% [230/714]，>75 岁有 5.0% [36/714]) 对本品的药代动力学无有临床意义的影响。

种族和性别

基于群体药代动力学分析，未发现本品药代动力学在性别 (62.3% 男性，37.7% 女性) 或种族 (50.1% 为白人，42.2% 为亚洲人，4.2% 缺失，2.7% 为其他，0.8% 为黑人) 中存在有临床意义的差异。

肾功能损害

基于使用胃或胃食管交界处腺癌患者临床研究数据进行的群体药代动力学分析，未发现本品的药代动力学在轻度 (肌酐清除率 CrCL ≥ 60 至 < 90 mL/min; n=298) 至中度 (CrCL ≥ 30 至 < 60 mL/min; n=109) 肾功能损害患者 (根据 Cockcroft-Gault [C-G] 公式估计 CrCL) 中存在有临床意义的差异。仅在数量有限的重度肾功能损害患者 (CrCL ≥ 15 至 < 30 mL/min; n=1) 中评价了本品。

肝功能损害

基于使用胃或胃食管交界处腺癌患者临床研究数据进行的群体药代动力学分析，根据总胆红素 (TB) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 测定 (TB ≤ 正常值上限 [ULN] 且 AST > ULN，或 TB > 1 至 1.5 × ULN 且 AST 值不限; n=108)，未发现本品的药代动力学在轻度肝功能损害患者中存在有临床意义的差异。仅在数量有限的中度肝功能损害患者 (TB > 1.5 至 3 × ULN 且 AST 值不限; n=4) 中研究了本品。尚未在重度肝功能损害 (TB > 3 至 10 × ULN 且 AST 值不限) 患者中对本品进行评价。

中国患者药代动力学数据

在表达 CLDN18.2 的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌中国患者中进行了一项 I 期研究 (8951-CL-0105, N=12)，以评价本品在中国人群中的药代动力学。

患者于第 1 周期第 1 天以 800 mg/m² 的初始剂量接受本品单药静脉输注治疗，后续剂量为 600 mg/m²，每 3 周给药一次，直至符合停药标准。

在中国患者中观察到的 AUC_{tau} 和 C_{max} (表 5) 与本品已知的药代动力学一致。

表 5 中国患者接受佐妥昔单抗单次和多次给药后的药代动力学参数汇总统计

参数 汇总统计	单次给药 (第 1 周期第 1 天)	多次给药 (第 3 周期第 1 天)
AUC_{tau} (天·µg/mL)		
n	7	2
平均值 (%CV)	2280 (24.5)	4700 (N/A)
C_{max} (µg/mL)		
n	12	2
平均值 (%CV)	372 (16.4)	422 (N/A)

CV: 变异系数; N/A: 不适用

【临床试验】

胃或胃食管交界处腺癌

SPOTLIGHT 研究 (8951-CL-0301)

在双盲、随机、多中心研究 SPOTLIGHT 中评价了本品联合 mFOLFOX6 治疗的有效性，该研究入组了 565 例 CLDN18.2 阳性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者。所有患者的胃或胃食管交界处肿瘤组织标本通过免疫组织化学法确定 CLDN18.2 阳性 (定义为 ≥75% 肿瘤细胞有中度至强的 CLDN18 膜染色)，使用 VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx 检测试剂盒在中心实验室进行该项检测。如果患者有完全或部分胃出口综合征或中枢神经系统转移史，则将其从研究中排除。

患者以 1:1 的比例随机接受本品联合 mFOLFOX6 (n=283) 或安慰剂联合 mFOLFOX6 (n=282) 给药。本品以初始剂量 800 mg/m² 静脉给药 (第 1 周期第 1 天)，随后以 600 mg/m² 的后续剂量每 3 周给药一次，并联用最多 12 次 (4 个周期) mFOLFOX6 (奥沙利铂 85 mg/m²、亚叶酸 [甲酰四氢叶酸或当地等效药物] 400 mg/m²、氟尿嘧啶 400 mg/m² 推注和氟尿嘧啶 2400 mg/m² 连续输注，在 42 天为一个周期的第 1、15 和 29 天给药) 治疗。12 次治疗后，患者可根据研究者的判断继续接受本品、5-氟尿嘧啶和亚叶酸 (甲酰四氢叶酸或当地等效药物) 治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

本品治疗持续至独立审查委员会 (IRC) 证实符合 RECIST v1.1 标准的疾病进展或开始后续抗肿瘤治疗为止。前 54 周每 9 周进行 1 次肿瘤评估，之后每 12 周评估 1 次。

主要有效性终点指标为 IRC 根据 RECIST v1.1 评估的无进展生存期（PFS）。其他有效性终点指标为 IRC 根据 RECIST v1.1 评估的总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DOR）。

主要分析（无进展生存期最终数据和总生存期的期中数据）中研究人群的特征如下：中位年龄为 61 岁（范围：20-86 岁）；62%为男性；48%为白人，34%为亚洲人，3.0%为美洲印第安人或阿拉斯加原住民，1.2%为黑人或非洲裔美国人，4.1%为其他人种，9%的人种未知或缺失；78%为非西班牙裔或拉丁裔，13%为西班牙裔或拉丁裔，10%的种族缺失；98%的 ECOG 体能状态（PS）为 0 或 1；76%患有胃癌，24%患有胃食管交界处癌；84%为转移性，16%为局部晚期；29%既往接受过胃切除术。本品联合 mFOLFOX6 组的 135 例（48%）患者和安慰剂联合 mFOLFOX6 组的 148 例（53%）患者接受了后续抗肿瘤治疗。

在主要分析中，与安慰剂联合 mFOLFOX6 组相比，本品联合 mFOLFOX6 组的无进展生存期和总生存期显示了统计学显著改善。

表 6、图 1 和图 2 总结了 SPOTLIGHT 研究主要分析的有效性结果。

表 6. SPOTLIGHT 研究的有效性结果（主要分析）

终点	本品联合 mFOLFOX6 n=283	安慰剂联合 mFOLFOX6 n=282
无进展生存期		
发生事件的患者人数 (%)	146 (51.6)	167 (59.2)
中位数 (月) (95% CI) ¹	10.6 (8.9, 12.5)	8.7 (8.2, 10.3)
风险比 (95% CI) ^{2,3}	0.751 (0.598, 0.942)	
单侧 p 值 ^{2,4}	0.0066	
总生存期		
发生事件的患者人数 (%)	149 (52.7)	177 (62.8)
中位数 (月) (95% CI) ¹	18.2 (16.4, 22.9)	15.5 (13.5, 16.5)
风险比 (95% CI) ^{2,3}	0.750 (0.601, 0.936)	
单侧 p 值 ^{2,4}	0.0053	
客观缓解率（完全缓解和部分缓解）⁵		
客观缓解率 (%) (95% CI) ⁶	47.7 (41.8, 53.7)	47.5 (41.6, 53.5)
完全缓解率 (%)	19 (6.7)	10 (3.5)
部分缓解率 (%)	116 (41.0)	124 (44.0)
缓解持续时间		
中位数 (月) (95% CI)	n=135 9.0 (6.9, 10.3)	n=134 8.1 (6.5, 10.8)

1. 基于 Kaplan-Meier 估计值。
2. 分层因素为地区、转移部位器官数量和既往胃切除术（根据 IRT）。
3. 基于分层 Cox 比例风险模型。
4. 基于单侧对数秩检验。
5. 基于未确认的缓解。
6. 基于二项分布（Clopper-Pearson）。

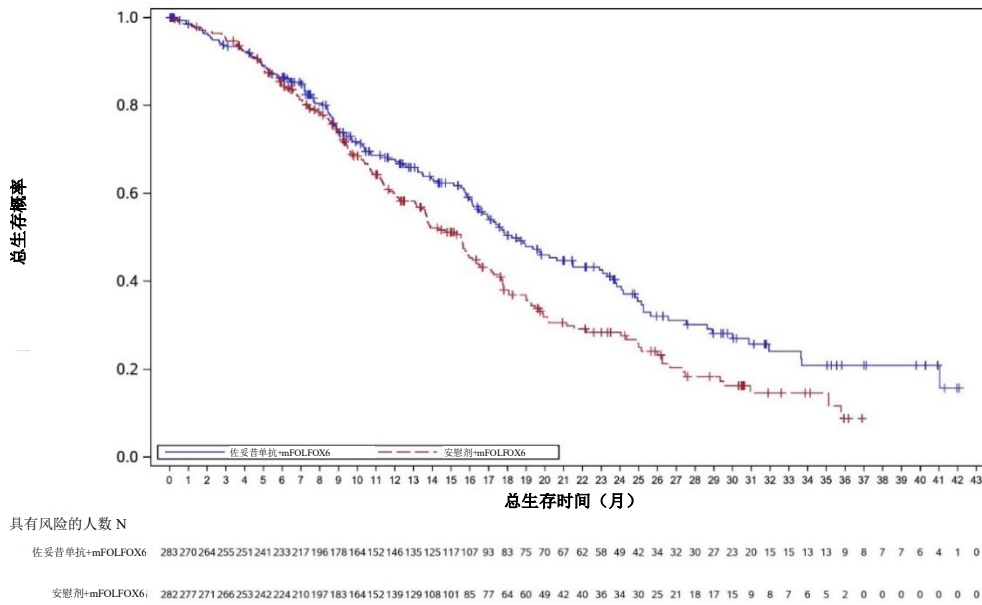


图 1. SPOTLIGHT 研究总生存期的 Kaplan-Meier 曲线（主要分析）

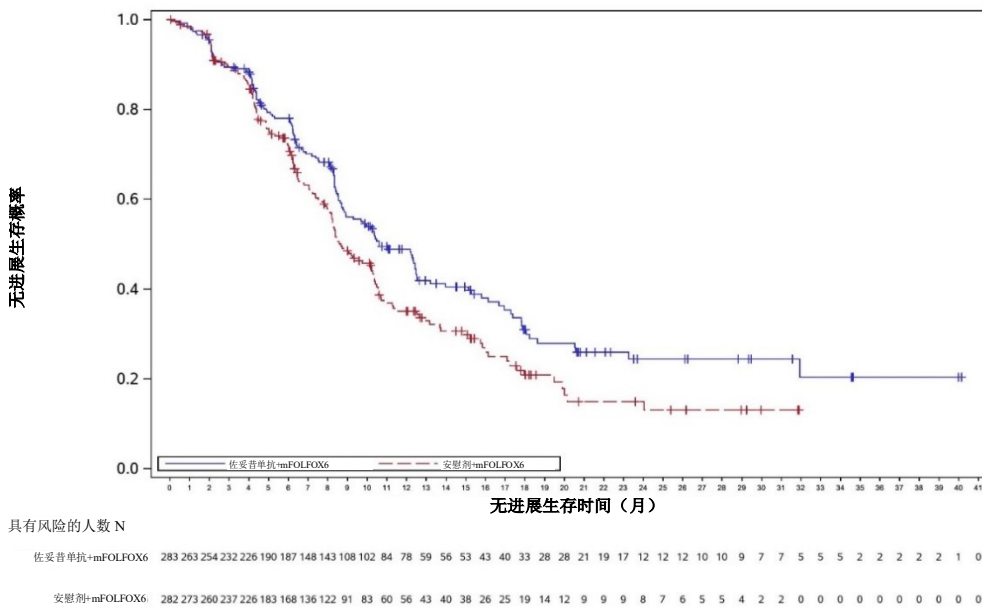


图 2. SPOTLIGHT 研究无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线（主要分析）

SPOTLIGHT 研究的有效性最终分析（无进展生存期更新数据和总生存期最终数据）表明，本品联合 mFOLFOX6 组的中位无进展生存期（IRC 评估）为 11.0 个月，安慰剂联合 mFOLFOX6 组为 8.9 个月（HR: 0.734, 95% CI: 0.591, 0.910）；本品联合 mFOLFOX6 组的中位总生存期为 18.2 个月，安慰剂联合 mFOLFOX6 组为 15.6 个月（HR: 0.784, 95% CI: 0.644, 0.954）。

GLOW (8951-CL-0302)

在双盲、随机、多中心研究 GLOW 中评价了本品联合 CAPOX 治疗的有效性，该研究入组了 507 例 CLDN18.2 阳性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处腺癌患者。所有患者的胃或胃食管交界处肿瘤组织标本通过免疫组织化学法确定 CLDN18.2 阳性（定义为≥75%肿瘤细胞有中度至强的 CLDN18 膜染色），使用 VENTANA CLDN18（43-14A）RxDx 检测试剂盒在中心实验室进行该项检测。如果患者有完全或部分胃出口综合征或中枢神经系统转移史，则将其从研究中排除。

患者以 1:1 的比例随机接受本品联合 CAPOX（n=254）或安慰剂联合 CAPOX（n=253）给药。本品以初始剂量 800 mg/m² 静脉给药（第 1 周期第 1 天），随后以 600 mg/m² 的后续剂量每 3 周给药一次，并联合用最多 8 次（8 个周期）CAPOX 治疗（在 21 天为一个周期的第 1 天[奥沙利铂 130 mg/m²]和第 1-14 天[卡培他滨 1000 mg/m²]给药）。在 8 次奥沙利铂治疗后，患者可根据研究者的判断继续接受本品和卡培他滨治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

本品治疗持续至 IRC 证实符合 RECIST v1.1 标准的疾病进展或开始后续抗肿瘤治疗为止。前 54 周每 9 周进行 1 次肿瘤评估，之后每 12 周评估 1 次。

主要有效性终点指标为 IRC 根据 RECIST v1.1 评估的无进展生存期。其他有效性终点指标为 IRC 根据 RECIST v1.1 评估的总生存期、客观缓解率和缓解持续时间。

主要分析（无进展生存期最终数据和总生存期中数据）中研究人群的特征如下：中位年龄为 60 岁（范围：21-83 岁）；62% 为男性；62% 为亚洲人，36% 为白人，1.4% 的人种缺失；95% 为非西班牙裔或拉丁裔，3.4% 为西班牙裔或拉丁裔，1.4% 的种族缺失；99% 的 ECOG 体能状态（PS）为 0 或 1；84% 患有原发性胃癌，16% 患有原发性胃食管交界处腺癌；12% 为局部晚期，88% 为转移性；27% 既往接受过胃切除术。

在主要分析中，与安慰剂联合 CAPOX 组相比，本品联合 CAPOX 组的无进展生存期和总生存期显示了统计学显著改善。

表 7、图 3 和图 4 总结了 GLOW 研究主要分析的有效性结果。

表 7. GLOW 研究的有效性结果（主要分析）

终点	本品联合 CAPOX n=254	安慰剂联合 CAPOX n=253
无进展生存期		
发生事件的患者人数 (%)	137 (53.9)	172 (68.0)
中位数 (月) (95% CI) ¹	8.2 (7.5, 8.8)	6.8 (6.1, 8.1)
风险比 (95% CI) ^{2,3}	0.687 (0.544, 0.866)	
单侧 p 值 ^{2,4}	0.0007	
总生存期		
发生事件的患者人数 (%)	144 (56.7)	174 (68.8)
中位数 (月) (95% CI) ¹	14.4 (12.3, 16.5)	12.2 (10.3, 13.7)
风险比 (95% CI) ^{2,3}	0.771 (0.615, 0.965)	

终点	本品联合 CAPOX n=254	安慰剂联合 CAPOX n=253
单侧 p 值 ^{2,4}	0.0118	
客观缓解率（完全缓解和部分缓解） ⁵		
客观缓解率（%）（95% CI） ⁶	42.5 (36.4, 48.9)	40.3 (34.2, 46.6)
完全缓解率（%）	9 (3.5)	5 (2.0)
部分缓解率（%）	99 (39.0)	97 (38.3)
缓解持续时间		
中位数（月）（95% CI）	6.1 (5.0, 8.1)	6.1 (4.4, 6.3)

1. 基于 Kaplan-Meier 估计值。
2. 分层因素为地区、转移部位器官数量和既往胃切除术（根据 IRT）。
3. 基于分层 Cox 比例风险模型。
4. 基于单侧对数秩检验。
5. 基于未确认的缓解。
6. 基于二项分布（Clopper-Pearson）。

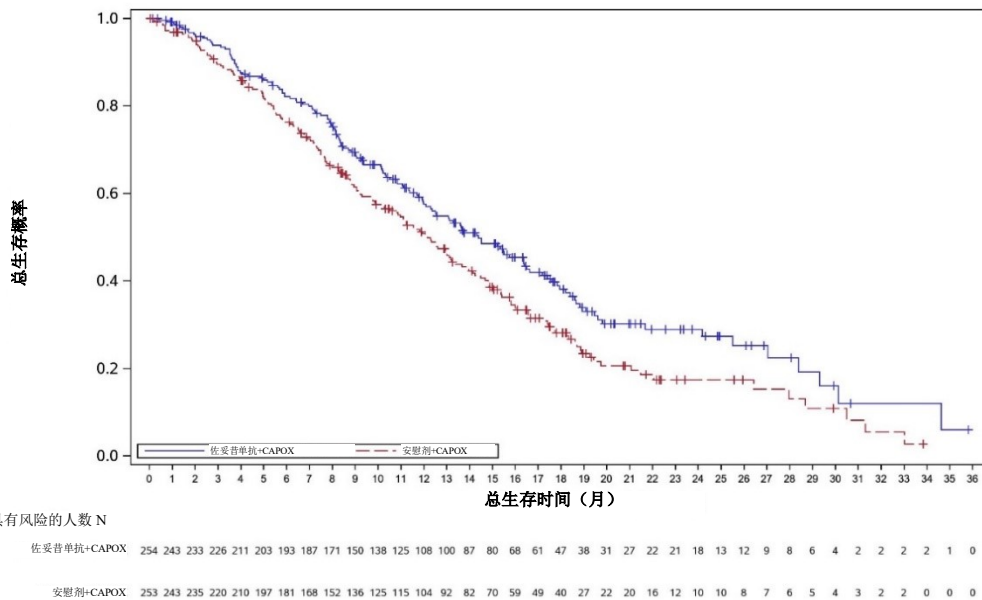


图 3. GLOW 研究总生存期的 Kaplan-Meier 曲线（主要分析）

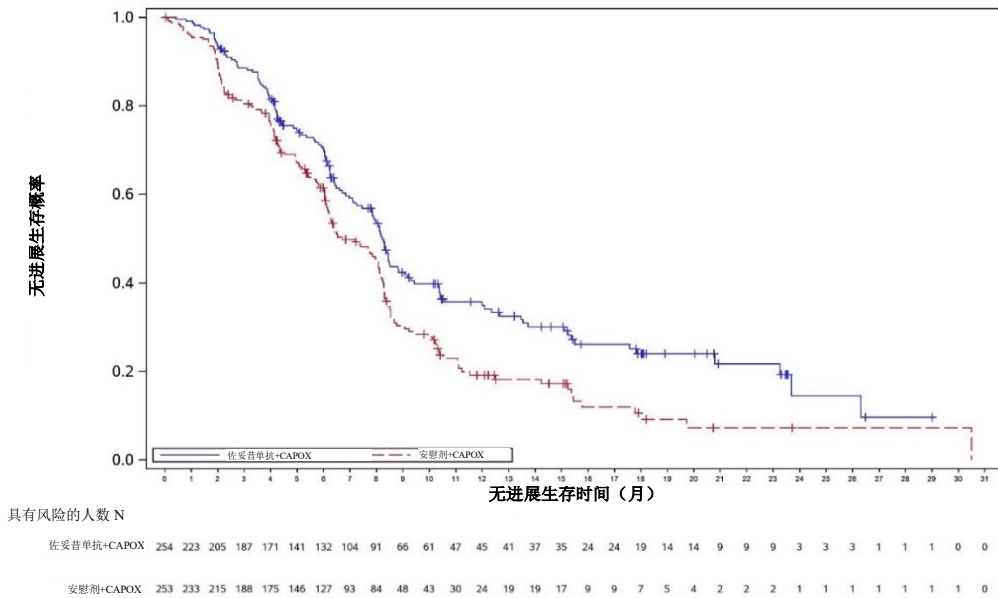


图 4. GLOW 研究无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线（主要分析）

GLOW 研究的有效性最终分析（无进展生存期更新数据和总生存期最终数据）表明，本品联合 CAPOX 组的中位无进展生存期（IRC 评估）为 8.2 个月，安慰剂联合 CAPOX 组为 6.8 个月（HR: 0.689, 95% CI: 0.552, 0.860）；本品联合 CAPOX 组的中位 OS 为 14.3 个月，安慰剂联合 CAPOX 组为 12.2 个月（HR: 0.763, 95% CI: 0.622, 0.936）。

【药理毒理】

药理作用

佐妥昔单抗系抗 CLDN18.2 人鼠嵌合 IgG1 单克隆抗体，可特异性与转染 CLDN18.2 或内源性表达 CLDN18.2 的细胞系结合，通过抗体依赖性细胞毒作用（ADCC）和补体依赖性细胞毒作用（CDC）耗竭 CLDN18.2 阳性细胞。

毒理研究

遗传毒性

佐妥昔单抗尚未开展遗传毒性研究。

生殖毒性

在胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠小鼠在器官发生期给予佐妥昔单抗，在最高剂量 300 mg/kg（基于药时曲线下面积（AUC），约为人体推荐剂量 600 mg/m² 的 1.8 倍）时，药物可穿过胎盘屏障。妊娠第 18 天胎仔血清中佐妥昔单抗的浓度高于妊娠第 16 天

母体血清中的药物浓度。胎仔血清中佐妥昔单抗浓度升高未导致胎仔外观或内脏异常（畸形或变异）。佐妥昔单抗未开展生育力及早期胚胎发育研究。

致癌性

佐妥昔单抗尚未开展致癌性研究。

【贮藏】

未开封药瓶

本品应在 2-8℃ 下避光保存和运输。

复溶溶液和配制好的输液袋

本品复溶和稀释后的贮藏条件参见 **【用法用量】** 章节。

【包装】

100 mg/瓶

带灰色溴丁基橡胶塞的 20 mL I 型玻璃瓶、带绿色盖的 20 mm 铝制密封件。每盒含 1 瓶。

【有效期】

未开封药瓶

48 个月。

小瓶复溶溶液和输液袋中稀释药液的有效期参见 **【用法用量】** 章节。

【执行标准】 JS20240064

【批准文号】 国药准字 SJ20240050

【上市许可持有人】

企业名称：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. Limited

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

【境内联系人】

公司名称：安斯泰来(中国)投资有限公司

地址：中国北京市朝阳区建国门外大街8号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/>