

核准日期:

修改日期:

塔戈利单抗注射液说明书

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: 塔戈利单抗注射液

商品名称: 科泰莱

英文名称: Tagitanlimab Injection

汉语拼音: Tageli Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份: 塔戈利单抗。

辅料: 组氨酸、氯化钠(供注射用)、聚山梨酯80(II)、稀盐酸、注射用水。

【性状】

本品为无色至淡黄色澄明液体。

【适应症】

1.本品单药用于既往接受过二线及以上化疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者的治疗。

2.本品联合顺铂和吉西他滨用于复发或转移性鼻咽癌患者的一线治疗。

【规格】

200mg(10ml)/瓶。

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医生指导下用药。

推荐剂量

既往接受过二线及以上化疗失败的复发或转移性鼻咽癌(单药治疗): 本品推荐剂量为900mg/次, 静脉输注每2周1次, 直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

复发或转移性鼻咽癌的一线治疗: 本品推荐剂量为1200mg/次, 静脉输注每

3 周 1 次，直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

当塔戈利单抗联合化疗给药时，应首先给予塔戈利单抗静脉输注，间隔至少 30 分钟后再给予化疗。另请参见化疗药物给药的处方信息。

有可能观察到非典型反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的小病灶，随后肿瘤缩小）；如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使影像学有疾病进展的初步证据，基于总体临床获益的判断，可考虑继续应用本品治疗，直至证实疾病进展。

根据个体患者的安全性和耐受性，可能需要暂停给药或永久停药。不建议增加或减少剂量。有关暂停给药或永久停药的具体调整方案请见下表 1。有关免疫相关不良反应的管理，请参见【注意事项】。

表 1 本品推荐的治疗调整方案

免疫相关不良反应	严重程度	治疗调整方案
肺炎	2 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3 级或 4 级或复发性 2 级	永久停药
腹泻及结肠炎	2 级或 3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级	永久停药
肝炎	2 级，天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）在 3-5 倍正常值上限（ULN）或总胆红素（TBIL）在 1.5-3 倍 ULN	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	3 级或 4 级，AST、ALT>5 倍 ULN，或 TBIL>3 倍 ULN	永久停药
肾炎	2 级或 3 级血肌酐升高	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级血肌酐升高	永久停药
内分泌疾病	症状性 2 级或 3 级甲状腺功能减退、2 级或 3 级甲状腺功能亢进、2 级或 3 级垂体炎、2 级肾上腺功能不全	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	1 型糖尿病伴 3 级高血糖症	

免疫相关不良 反应	严重程度	治疗调整方案
	4 级甲状腺功能减退 4 级甲状腺功能亢进 4 级垂体炎 3 级或 4 级肾上腺功能不全 1 型糖尿病伴 4 级高血糖症	永久停药
	3 级	暂停给药，直至不良反应 恢复至 0-1 级
皮肤不良反应	4 级，史蒂文斯-约翰逊综合症 (SJS)或中毒性表皮坏死松解症 (TEN)	永久停药
血小板减少症	3 级	暂停给药，直至不良反应 恢复至 0-1 级
	4 级	永久停药
	3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪 酶升高 2 级或 3 级胰腺炎 2 级心肌炎* 2 级脑炎	暂停给药，直至不良反应 恢复至 0-1 级
其他免疫相关 不良反应	2 级或 3 级首次发生的其他免疫 相关不良反应	
	4 级胰腺炎或任何级别的复发性 胰腺炎 3 级或 4 级心肌炎 3 级或 4 级脑炎 4 级首次发生的其他免疫相关不 良反应	永久停药
复发或持续的 不良反应	复发性 3 级或 4 级（除外内分泌 疾病） 末次给药后 12 周内 2 级或 3 级 不良反应未改善至 0-1 级（除外 内分泌疾病） 末次给药后 12 周内皮质类固醇 未能降至≤10 mg/天强的松等效 剂量	永久停药

免疫相关不良反应	严重程度	治疗调整方案
输液反应	2 级	降低滴速或暂停给药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察
	3 级或 4 级	永久停药

注：不良反应严重程度依据美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准第 5.0 版（NCICTCAE v5.0）。

*心肌炎经治疗改善到 0-1 级后重新开始本品治疗的安全性尚不明确。

特殊人群

肝功能不全

目前本品尚无充分针对中重度肝功能不全患者的研究数据，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

肾功能不全

目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度或中度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整。

儿童人群

本品在 18 岁以下儿童和青少年人群中应用的安全性和有效性尚不明确。

老年人群

本品目前在 ≥ 65 岁的老年患者中应用数据有限，建议在医生的指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

给药方法

本品仅供静脉输注使用，输注时间约为 120 分钟。

给药前药品的稀释指导如下：

- 药瓶从冰箱取出后，建议立即进行药液配制。
- 稀释前应目视检查注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种无色至淡黄色澄明液体，无异物。如观察到可见颗粒或异常颜色，应丢弃药瓶。
- 抽取本品（45 ml 或 60 ml，含本品 900 mg 或 1200 mg），转移到含有约

200 ml 的 0.9%氯化钠注射液的静脉输液袋中，将稀释液缓慢翻转混匀。

- 稀释后药液建议在恢复室温后立即使用，整个输注过程不应超过 6 小时（包括药液恢复至室温时间及输注时间）。如不能立即使用，稀释后药液可存放于 2-8℃ 条件下保存，包括药液在输注前恢复至室温时间以及输注时间，总时间不超过 24 小时。
- 输注时应使用聚氯乙烯（PVC）（邻苯和非邻苯）、聚氨酯热塑性弹性体（TPU）和聚烯烃热塑性弹性体（TPE）材质的输液器，输液器应配有 PES 材质孔径 0.2 或 0.22 μm 的无菌、无热原、低蛋白结合的过滤器。
- 请勿使用同一输液管与其他药物同时给药。
- 本品仅供一次性使用。单次使用后剩余的药物必须丢弃。

【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与塔戈利单抗相关的不良反应的近似发生率。由于临床试验是在不同条件下进行的，不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，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

单药治疗

塔戈利单抗单药治疗的安全性数据来自于6项临床研究，共计434例患者。肿瘤类型包括：鼻咽癌（N=196）、霍奇金淋巴瘤（N=122）、肺癌（N=38）、肝癌（N=22）、宫颈癌（N=16）、结外NK/T细胞淋巴瘤（鼻型）（N=15）、头颈鳞癌（N=11）、弥漫性大B细胞淋巴瘤（N=3）、胆管癌（N=3）、T细胞淋巴瘤（N=2）、B细胞非霍奇金淋巴瘤（N=1）、其他实体瘤（N=5）。

上述研究中，289例（66.6%）患者接受900 mg每2周1次的塔戈利单抗治疗；25例患者接受600 mg每2周1次的塔戈利单抗治疗；还有120例患者接受每3周1次的塔戈利单抗治疗，包括：2 mg/kg（1例）、5 mg/kg（9例）、600 mg（17例）、900 mg（3例）、1200 mg（54例）、1500 mg（21例）和1800 mg（15例）剂量。塔戈利单抗中位药物暴露时间为4.6个月（范围：0.5-43.9个月）；39.2%患者接受塔戈利单抗的药物暴露时间≥6个月，18.9%患者接受塔戈利单抗的药物暴露时间≥12个月。

接受塔戈利单抗单药治疗的434例患者中所有级别的不良反应发生率为76.0%，发生率≥10%的不良反应包括：甲状腺功能减退症、甲状腺功能检查异常、贫血、白细胞减少症、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、尿蛋白检出、中性粒细胞减少症、发热。

3级及以上的不良反应发生率为15.4%，发生率≥1%的包括：贫血、淋巴细胞减少症、γ-谷氨酰转移酶升高、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血小板减少症。

与化疗联合治疗

塔戈利单抗与化疗联合治疗的安全性数据来自一项双盲研究（KL167-III-08研究），共197例鼻咽癌患者接受1200 mg每3周1次的塔戈利单抗联合顺铂和吉西他滨治疗。塔戈利单抗中位药物暴露时间为9.7个月（范围：0.7-19.0个月）；77.2%患者接受塔戈利单抗的药物暴露时间≥6个月，25.4%患者接受塔戈利单抗的药物暴露时间≥12个月。

接受塔戈利单抗与化疗联合治疗的197例患者中所有级别的不良反应的发生率为92.9%，发生率≥20%的不良反应包括：白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血小板减少症、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能减退症、血肌酐升高、皮疹。

3级及以上的不良反应发生率为60.9%，发生率≥2%的包括：中性粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、高脂血症。

不良反应汇总表

表2列出了塔戈利单抗在临床研究中以单药治疗、与化疗联合治疗中观察到的不良反应，并按照系统器官分类和发生频率列出这些不良反应。发生频率定义如下：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）。在每个发生频率分组内，不良反应按发生率从高到低依次排列。

表2 接受塔戈利单抗治疗的患者的不良反应汇总表*

	单药治疗	与化疗联合治疗
感染及侵染类疾病		
常见		上呼吸道感染 ^b 、尿路感染

	单药治疗	与化疗联合治疗
偶见	感染性肺炎 ^a	脓毒症
血液及淋巴系统疾病		
十分常见	贫血 ^c 、白细胞减少症 ^d 、中性粒细胞减少症 ^e	白细胞减少症 ^d 、中性粒细胞减少症 ^e 、血小板减少症 ^g 、淋巴细胞减少症 ^f
常见	淋巴细胞减少症 ^f 、血小板减少症 ^g	
偶见	骨髓抑制 ^h 、免疫性血小板减少性紫癜	
免疫系统疾病		
常见	输液相关反应 ⁱ	输液相关反应 ⁱ
内分泌系统疾病		
十分常见	甲状腺功能减退症 ^j	甲状腺功能减退症 ^j
常见	甲状腺功能亢进症 ^k	甲状腺功能亢进症 ^k
偶见	甲状腺炎 ^l 、甲状腺肿块	甲状腺炎 ^l
代谢及营养类疾病		
十分常见		高脂血症
常见	高脂血症、低蛋白血症 ^m 、电解质异常 ⁿ	糖尿病
偶见	糖尿病	
眼器官疾病		
偶见	眼炎症 ^o	
耳及迷路类疾病		
常见		耳部不适 ^p 、听觉减退
心脏器官疾病		
常见		心肌炎 ^r
偶见	心肌损伤 ^q 、心肌炎 ^r	
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
常见		咳嗽 ^t 、非感染性肺炎 ^s
偶见	非感染性肺炎 ^s	
胃肠系统疾病		
偶见	腹泻	
肝胆系统疾病		

	单药治疗	与化疗联合治疗
偶见	肝功能异常、肝炎 ^u 、肝衰竭	肝功能异常、肝炎 ^u
皮肤及皮下组织类疾病		
十分常见		皮疹 ^v
常见	皮疹 ^v 、瘙痒症 ^w	瘙痒症 ^w
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
常见		骨骼肌肉疼痛 ^y
偶见	关节病 ^x	免疫介导性肌炎
肾脏及泌尿系统疾病		
常见		肾功能损害
偶见		肾炎 ^z
全身性疾病及给药部位各种反应		
十分常见	发热	发热
常见	乏力 ^{aa}	
各类检查		
十分常见	甲状腺功能检查异常 ^{bb} 、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、尿蛋白检出 ^{cc}	丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血肌酐升高、血尿酸升高 ^{ff}
常见	血胆红素升高 ^{dd} 、血肌酸磷酸激酶升高 ^{ee} 、 γ -谷氨酰转移酶升高、血尿酸升高 ^{ff}	γ -谷氨酰转移酶升高、甲状腺功能检查异常 ^{bb} 、体重增加、血葡萄糖升高 ^{gg}
偶见	血葡萄糖升高 ^{gg} 、淀粉酶升高、肌钙蛋白升高 ^{hh} 、血碱性磷酸酶升高、血压升高 ⁱⁱ	

*不良反应频率可能不完全归因于塔戈利单抗注射液，也可能受潜在疾病与联合使用其他药物等的影响。以下术语是代表描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件：

- a 感染性肺炎：感染性肺炎，肺部炎症（感染性）
- b 上呼吸道感染：上呼吸道感染，鼻咽炎，鼻炎，流感样疾病
- c 贫血：贫血，缺铁性贫血，平均细胞血红蛋白浓度降低，血红蛋白降低
- d 白细胞减少症：白细胞计数降低
- e 中性粒细胞减少症：中性粒细胞百分比降低，中性粒细胞计数降低
- f 淋巴细胞减少症：淋巴细胞减少症，淋巴细胞计数降低
- g 血小板减少症：血小板减少症，血小板计数降低
- h 骨髓抑制：骨髓功能衰竭
- i 输液相关反应：输液相关反应，超敏反应

	单药治疗	与化疗联合治疗
--	------	---------

- j 甲状腺功能减退症：甲状腺功能减退症，继发性甲状腺功能减退症
- k 甲状腺功能亢进症：甲状腺功能亢进症，继发性甲状腺功能亢进症
- l 甲状腺炎：甲状腺炎，自身免疫性甲状腺炎
- m 低蛋白血症：低蛋白血症，低白蛋白血症，血白蛋白降低，总蛋白降低
- n 电解质异常：低钙血症，低镁血症，高钾血症，低氯血症，低磷酸血症，血磷降低，高镁血症，高钙血症，低磷血症
- o 眼炎症：睑缘炎
- p 耳部不适：耳漏，耳鸣
- q 心肌损伤：心肌损伤，心肌劳损，心肌病，心脏损伤
- r 心肌炎：心肌炎，免疫介导性心肌炎
- s 非感染性肺炎：免疫介导性肺病，间质性肺疾病
- t 咳嗽：咳嗽，咳痰
- u 肝炎：免疫介导性肝脏疾病，自身免疫性肝炎
- v 皮疹：皮疹，斑丘疹，带状疱疹，丘疹，湿疹，药疹
- w 瘙痒症：瘙痒症，瘙痒
- x 关节病：关节炎
- y 骨骼肌肉疼痛：背痛，肌痛，关节痛，肢体疼痛，颈痛，骶尾部疼痛
- z 肾炎：免疫介导性肾脏疾病
- aa 乏力：乏力，疲乏
- bb 甲状腺功能检查异常：甲状腺功能检查异常，抗甲状腺抗体阳性，三碘甲状腺原氨酸减低，三碘甲状腺原氨酸升高，游离三碘甲状腺原氨酸降低，游离三碘甲状腺原氨酸升高，游离甲状腺素降低，游离甲状腺素升高，甲状腺素降低，甲状腺素升高，血促甲状腺激素降低，血促甲状腺激素升高
- cc 尿蛋白检出：尿蛋白检出，蛋白尿，尿白蛋白阳性
- dd 血胆红素升高：血胆红素升高，高胆红素血症，结合胆红素升高，血非结合胆红素升高
- ee 血肌酸磷酸激酶升高：血肌酸磷酸激酶升高，血肌酸磷酸激酶MB升高
- ff 血尿酸升高：血尿酸升高，高尿酸血症
- gg 血葡萄糖升高：血葡萄糖升高，高血糖症
- hh 肌钙蛋白升高：肌钙蛋白I升高
- ii 血压升高：高血压

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于至少接受一次塔戈利单抗治疗的631例患者的安全性信息。其中434例接受塔戈利单抗单药治疗，197例接受塔戈利单抗联合治疗。以下信息汇总了本品的免疫相关不良反应数据。免疫相关不良反应的管理详见

【注意事项】。

免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中，共6例（1.0%）发生免疫相关性肺炎，其中2级4例（0.6%），4级1例（0.2%），5级1例（0.2%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为3.4个月（范围：0.4-4.9个月），中位持续时间为1.7个月（范围：1.1-3.0个月）。有4例（0.6%）患者永久停止本品治疗，有2例（0.3%）患者暂停给药。6例中5例（83.3%）患者接受皮质类固醇治疗，皮质类固醇治疗中位起始剂量为100 mg（范围：35-150 mg），中位给药持续时间为0.9个月（范围：0.5-1.1个月），其中2例接受高剂量（≥40 mg/天强的松等效剂量）治疗。6例中4例（66.7%）患者缓解，至缓解的中位时间为0.8个月（范围：0.2-1.7个月）。

免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品治疗的患者中，共1例（0.2%）发生免疫相关性腹泻（3级）。至免疫相关性腹泻发生的时间为4.6个月，持续时间为1.5个月。该例患者暂停给药，未使用皮质类固醇治疗。该例患者缓解，至缓解的时间为1.5个月。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，共9例（1.4%）发生免疫相关性肝炎，其中2级1例（0.2%），3级7例（1.1%），4级1例（0.2%）。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为4.3个月（范围：0.0-15.3个月），中位持续时间为2.7个月（范围：1.2-8.3个月）。有2例（0.3%）患者永久停止本品治疗，有5例（0.8%）患者暂停给药。9例中6例（66.7%）患者接受皮质类固醇治疗，皮质类固醇治疗中位起始剂量为34 mg（范围：5-100 mg），中位给药持续时间为1.1个月（范围：0.1-6.1个月），其中1例接受高剂量（≥40 mg/天强的松等效剂量）治疗。9例中7例（77.8%）患者缓解，至缓解的中位时间为1.5个月（范围：0.4-8.3个月）。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺功能减退

在接受本品治疗的患者中，共90例（14.3%）发生甲状腺功能减退，严重程度均≤2级，其中1级26例（4.1%），2级64例（10.1%）。至甲状腺功能减退发生的中位时间为2.8个月（范围：0.3-10.1个月），中位持续时间为2.6个月（范围：0.3-22.4个月）。有8例（1.3%）患者暂停给药。90例中1例（1.1%）患者接受皮质类固

醇治疗，皮质类固醇治疗起始剂量为10 mg，给药持续时间为11.0个月。90例中76例（84.4%）患者接受甲状腺激素替代治疗，甲状腺激素替代治疗中位起始剂量为50 µg（范围：12.5-150 µg），中位给药持续时间为3.0个月（范围：0.1-22.4个月）。90例中39例（43.3%）患者缓解，至缓解的中位时间为2.5个月（范围：0.3-22.4个月）。

甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的患者中，共35例（5.5%）发生甲状腺功能亢进，严重程度均≤2级，其中1级29例（4.6%），2级6例（1.0%）。至甲状腺功能亢进发生的中位时间为1.4个月（范围：0.3-28.1个月），中位持续时间为1.5个月（范围：0.4-12.5个月）。有1例（0.2%）患者永久停止本品治疗，有12例（1.9%）患者暂停给药。35例中2例（5.7%）患者接受皮质类固醇治疗，皮质类固醇治疗起始剂量分别为10 mg和30 mg，给药持续时间分别为11.0个月和1.1个月。35例中9例（25.7%）患者接受抗甲状腺药物治疗，抗甲状腺药物治疗中位起始剂量为10 mg（范围：5-10 mg），中位给药持续时间为1.0个月（范围：0.3-4.1个月）。35例中33例（94.3%）患者缓解，至缓解的中位时间为1.5个月（范围：0.4-12.5个月）。

高血糖症及1型糖尿病

在接受本品治疗的患者中，共9例（1.4%）发生免疫相关性血葡萄糖升高，其中1级2例（0.3%）、2级3例（0.5%）、3级4例（0.6%）。至发生的中位时间为4.4个月（范围：0.9-9.2个月），中位持续时间为0.9个月（范围：0.2-1.0个月）。有1例（0.2%）患者永久停止本品治疗。9例中5例（55.6%）患者接受胰岛素治疗，中位给药持续时间为0.6个月（范围：0.1-12.0个月）。9例中3例（33.3%）患者缓解，至缓解的中位时间为0.9个月（范围：0.2-1.0个月）。

其他甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中，8例（1.3%）患者发生其他甲状腺疾病，包括甲状腺功能检查异常3例（1级），甲状腺炎3例（1级1例、2级2例），抗甲状腺抗体阳性1例（2级），甲状腺肿块1例（1级）。8例中3例（37.5%）患者接受甲状腺激素替代治疗，1例（12.5%）患者接受抗甲状腺药物治疗。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，共32例（5.1%）发生免疫相关性皮肤不良反应，

其中1级16例（2.5%），2级15例（2.4%），3级1例（0.2%）。至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为1.2个月（范围：0.1-17.7个月），中位持续时间为1.1个月（范围：0.2-13.1个月）。32例患者均接受皮质类固醇治疗，其中1例患者接受1次静脉皮质类固醇治疗，治疗剂量为8 mg；4例患者接受口服皮质类固醇治疗，治疗中位起始剂量为15 mg（范围：5-28 mg），中位给药持续时间为0.3个月（范围：0.0-1.6个月）；另有27例患者按需接受外用皮质类固醇治疗。32例中30例（93.8%）患者缓解，至缓解的中位时间为0.9个月（范围：0.2-4.7个月）。

免疫相关性血小板减少症

在接受本品治疗的患者中，共4例（0.6%）发生免疫相关性血小板减少症，其中3级为2例（0.3%），4级为2例（0.3%）。至免疫相关性血小板减少症发生的中位时间为1.0个月（范围：0.4-2.1个月），中位持续时间为1.3个月（范围：0.6-1.9个月）。有1例（0.2%）患者永久停止本品治疗，有2例（0.3%）患者暂停给药。4例中1例（25.0%）患者接受皮质类固醇治疗且为高剂量（≥40 mg/天强的松等效剂量），皮质类固醇治疗起始剂量为100 mg，给药持续时间为1.4个月。4例中2例（50.0%）患者缓解，至缓解的时间分别为0.6个月和1.9个月。

免疫相关性心肌炎

在接受本品治疗的患者中，共5例（0.8%）发生免疫相关性心肌炎，其中2级为3例（0.5%），3级为2例（0.3%）。至免疫相关性心肌炎发生的中位时间为2.8个月（范围：0.6-8.1个月），中位持续时间为1.3个月（范围：0.3-2.3个月）。有3例（0.5%）患者永久停止本品治疗，有2例（0.3%）患者暂停给药。5例患者均接受皮质类固醇治疗且为高剂量（≥40 mg/天强的松等效剂量），皮质类固醇治疗中位起始剂量为100 mg（范围：50-625 mg），中位给药持续时间为1.3个月（范围：0.9-2.3个月）。5例患者均缓解，至缓解的中位时间为0.8个月（范围：0.3-2.3个月）。

其他免疫相关不良反应

本品在临床试验中报告的只发生1例的其他免疫相关不良反应：

3级淋巴细胞计数降低，2级心脏损伤，2级关节炎，2级睑缘炎，2级淀粉酶升高，2级心肌损伤，2级血肌酐升高，2级免疫介导性肾脏疾病，2级免疫介导性肌炎。

本品未发生的其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的（≤1%）免疫相关不良反应

血管与淋巴管类疾病：血管炎、全身炎症反应综合征。

心脏器官疾病：心包炎、心肌梗死。

眼器官疾病：伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、葡萄膜炎、结膜炎、角膜炎、虹膜炎。

免疫系统疾病：实体器官移植排斥反应、肉状瘤病、移植物抗宿主病。

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：横纹肌溶解症、运动功能障碍、腱鞘炎（肌腱炎，滑膜炎和肌腱疼痛）。

各类神经系统疾病：脑炎、脑膜炎、脊髓炎、脑膜脑炎、神经炎、格林巴利综合征（Guillain-Barré syndrome）、脱髓鞘、重症肌无力、肌无力综合征、风湿性多肌痛症、神经麻痹、自身免疫性神经病变（包括面部及外展神经麻痹）、多发性神经病。

内分泌系统疾病：垂体炎、肾上腺功能不全。

胃肠系统疾病：胰腺炎、胃炎、十二指肠炎、口腔黏膜炎。

皮肤及皮下组织类疾病：史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症（Toxic Epidermal Necrolysis, TEN）、类天疱疮、银屑病、大疱性皮炎、多形性红斑、剥脱性皮炎、苔藓样角化病（扁平苔藓和硬化苔藓）、结节性红斑。

血液及淋巴系统疾病：溶血性贫血、再生障碍性贫血、组织细胞增生性坏死性淋巴结炎（Histiocytic necrotizing lymphadenitis，又名Kikuchi lymphadenitis）、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、嗜酸性粒细胞增多症。

肾脏及泌尿系统：肾炎（自身免疫性肾炎、肾小管间质性肾炎和肾衰竭、急性肾衰竭、或急性肾衰竭伴肾炎、肾病综合征和膜性肾小球肾炎）。

输液反应

在接受本品治疗的患者中，共12例（1.9%）发生输液反应，其中1级2例（0.3%），2级7例（1.1%），3级1例（0.2%），4级2例（0.3%）。有4例（0.6%）患者永久停止本品治疗，有1例（0.2%）患者暂停给药。所有患者症状均痊愈。

免疫原性

在接受本品600 mg、900 mg每2周1次或2 mg/kg、5 mg/kg、600 mg、900 mg、1200 mg、1500 mg、1800 mg每3周1次的579例可评价患者中，用药前阴性且治疗

期出现抗药抗体（ADA）阳性患者28例（4.8%），其中中和抗体（Nab）阳性患者3例（0.5%）。基于现有数据，尚不能判断ADA产生对本品药代、安全性及有效性的影响。

【禁忌】

对本说明书【成份】项下的活性成份或辅料过敏者禁用。

【注意事项】

免疫相关不良反应

接受本品治疗的患者可发生免疫相关不良反应，包括严重病例。免疫相关不良反应可发生在本品治疗期间及停药以后，可能累及任何组织器官。

对于疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以排除其他病因。大多数免疫相关不良反应是可逆的，并且可通过暂停或停用本品治疗、皮质类固醇治疗和/或支持治疗来处理。整体而言，对于大部分2级以及某些特定的3级和4级免疫相关不良反应需暂停给药。对于4级及某些特定的3级免疫相关不良反应需永久停药（参见【用法用量】）。对于3级和4级及某些特定的2级免疫相关不良反应，根据临床指征，给予1-2 mg/kg/天强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到0-1级。皮质类固醇需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在皮质类固醇治疗后继续恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇类别的免疫抑制剂治疗。

本品给药后任何复发性3级免疫相关不良反应，末次给药后12周内2级或3级免疫相关不良反应未改善到0-1级（除外内分泌疾病），以及末次给药后12周内皮质类固醇未能降至 ≤ 10 mg/天强的松等效剂量，应永久停药。

免疫相关性肺炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性肺炎的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺炎临床症状和体征，疑似免疫相关性肺炎的病例应采用影像学、肺功能、动脉血氧饱和度等检查进行评估和确认，并排除感染、疾病相关等其他病因。2级免疫相关性肺炎或间质性肺疾病，应暂停本品治疗。3级及以上或复发性2级免疫相关性肺炎或间质性肺疾病，应永久停药（参见【用法用量】）。

免疫相关性腹泻及结肠炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性腹泻的报告（参见【不良反应】）。应监

测患者是否有免疫相关性腹泻及结肠炎相关症状和体征，如腹痛、腹泻、粘液便或血样便，并排除感染和疾病相关的病因。2级或3级免疫相关性腹泻或结肠炎，应暂停本品治疗。4级或复发性3级免疫相关性腹泻或结肠炎，应永久停药（参见【用法用量】）。应考虑肠穿孔的潜在风险，必要时行影像学和/或内镜检查以确认。

免疫相关性肝炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性肝炎的报告（参见【不良反应】）。应定期（每个月）监测患者肝功能的变化及肝炎相应的症状和体征，并排除感染及疾病相关的病因。如发生免疫相关性肝炎，应增加肝功能检测频率。2级免疫相关性肝炎，应暂停本品治疗。3级或4级免疫相关性肝炎，应永久停药（参见【用法用量】）。

免疫相关性肾炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性肾损伤的报告（参见【不良反应】）。应定期（每个月）监测肾功能的变化及肾炎相应的症状和体征。如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率。多数出现血肌酐升高的患者无临床症状。应排除肾功能损伤的其他病因。2级或3级血肌酐升高应暂停本品治疗。4级血肌酐升高应永久停药（参见【用法用量】）。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中有甲状腺功能紊乱的报告，包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺功能检查异常、抗甲状腺抗体阳性、自身免疫性甲状腺炎、甲状腺肿块（参见【不良反应】）。应密切监测患者甲状腺功能的变化及相应的临床症状和体征。对于症状性2级或3级甲状腺功能减退，应暂停本品治疗，并根据需要开始甲状腺激素替代治疗。对于症状性2级或3级甲状腺功能亢进，应暂停本品治疗，并根据需要给予抗甲状腺药物。如果怀疑有甲状腺急性炎症，可考虑暂停本品并给予激素治疗。当甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的症状改善及甲状腺功能检查恢复，可根据临床需要重新开始本品治疗。对于4级甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，应永久停药。应继续监测甲状腺功能，确保恰当的激素替代治疗（参见【用法用量】）。

高血糖症及1型糖尿病

在接受本品治疗的患者中有血糖升高或糖尿病的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者的血糖水平及相关的临床症状和体征。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。1型糖尿病伴3级高血糖症患者应暂停本品治疗，1型糖尿病伴4级高血糖症患者应永久停药。应继续监测血糖水平，确保适当的胰岛素替代治疗（参见【用法用量】）。

垂体炎

同类抗PD-1/PD-L1抗体有报告垂体炎。应对垂体炎患者的体征和症状进行监测（包括垂体功能减退和继发性肾上腺功能不全），并排除其他病因。监测和评估垂体相关的激素水平，必要时进行功能试验，考虑垂体MRI检查和自身免疫性抗体检查。发生症状性2级或3级垂体炎时应暂停本品治疗，并根据临床需要给予激素替代治疗。如果怀疑急性垂体炎，可给予皮质类固醇治疗。发生4级垂体炎时必须永久停药。应继续监测垂体功能、肾上腺功能和激素水平，根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法（参见【用法用量】）。

肾上腺功能不全

同类抗PD-1/PD-L1抗体有报告肾上腺功能不全。应对肾上腺功能不全患者的体征和症状进行监测，并排除其他病因。监测和评估肾上腺功能相关的激素水平，必要时进行功能试验。发生症状性2级肾上腺功能不全时应暂停本品治疗，并根据临床需要给予皮质类固醇替代治疗。发生3级或4级肾上腺功能不全时必须永久停药。根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法（参见【用法用量】）。

免疫相关性皮肤不良反应

接受本品治疗的患者中有免疫相关性皮肤不良反应的报告（参见【不良反应】）。对1级或2级皮疹，可继续本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生3级皮疹时，应暂停本品治疗，并对症治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生4级皮疹、确诊SJS或TEN时应永久停药（参见【用法用量】）。

免疫相关性血小板减少症

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性血小板减少症的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者血小板水平及有无出血倾向的症状和体征，并排除其他病因及合并用药因素。发生3级血小板减少时，应暂停本品治疗，给予对症支持治

疗，直至恢复至0-1级，根据临床判断是否给予皮质类固醇治疗及是否可重新开始本品治疗。发生4级血小板减少时，永久停药并积极对症处理，必要时给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性心肌炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性心肌炎的报告（参见【不良反应】）。应对心肌炎的临床体征和症状进行监测，对于疑似免疫相关性心肌炎，应进行充分的评估以确认病因并排除其他病因，并进行心肌酶谱等相关检查。发生2级心肌炎时，应暂停本品治疗，并给予皮质类固醇治疗，心肌炎恢复至0-1级后能否重新开始本品治疗的安全性尚不明确。发生3级或4级心肌炎的患者应永久停药，并给予皮质类固醇治疗，应密切监测心肌酶谱、心功能等（参见【用法用量】）。

免疫相关性胰腺炎

同类抗PD-1/PD-L1抗体有报告免疫相关性胰腺炎。应对血淀粉酶和脂肪酶（治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时）及胰腺炎相关的临床体征和症状进行监测。发生3级或4级血淀粉酶升高或脂肪酶升高、2级或3级胰腺炎时，应暂停本品治疗。发生4级胰腺炎或任何级别复发的胰腺炎时，应永久停药（参见【用法用量】）。

免疫相关性神经系统不良反应

外周神经毒性

同类抗PD-1/PD-L1抗体有报告外周神经毒性。应密切监测患者的运动和感觉神经系统异常的症状和体征。发生2级外周神经毒性应暂停本品治疗，3级或4级外周神经毒性必须永久停药（参见【用法用量】）。

重症肌无力

同类抗PD-1/PD-L1抗体有报告重症肌无力。应密切监测患者是否出现肌张力改变的症状和体征，并排除其他病因。必要时行心电图及乙酰胆碱受体抗体滴度等检测。发生2级重症肌无力应暂停本品治疗，给予口服吡啶斯的明治疗，可根据症状增加剂量，并考虑开始给予皮质类固醇治疗。3级或4级重症肌无力必须永久停药，开始皮质类固醇治疗。根据临床指征可给予血浆置换或静脉用丙种球蛋白等治疗（参见【用法用量】）。

其他免疫相关不良反应

在不同剂量和肿瘤类型的本品临床研究中，报告了以下其他免疫相关不良反应（只发生1例）：淋巴细胞计数降低，心脏损伤，关节炎，睑缘炎，淀粉酶升高，心肌损伤，血肌酐升高，免疫介导性肾脏疾病，免疫介导性肌炎。其他抗PD-1/PD-L1抗体也报告了未曾在本品治疗中观察到的其他免疫相关不良反应（参见【不良反应】）。

对于其他疑似免疫相关不良反应，应进行充分的评估以确认病因并排除其他病因。根据不良反应的严重程度，首次发生2级或3级免疫相关不良反应，应暂停本品治疗。对于任何复发性3级免疫相关不良反应（除外内分泌疾病）和任何4级免疫相关不良反应，必须永久停药。根据临床指征，给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

如果同时发生葡萄膜炎及其他免疫相关不良反应，应检测是否发生了伏格特-小柳-原田综合征，需全身使用皮质类固醇治疗以防止永久失明。

输液相关反应

在接受本品治疗的患者中有输液反应的报告。用药后需密切观察临床症状和体征，包括寒战、发热、胸闷、瘙痒、皮疹、低血压和低氧血症等。

对于发生1级输液反应的患者，在密切监测下可继续接受本品治疗；发生2级输液反应者，可降低滴速或暂停给药，可考虑用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察；发生3级及以上输液反应时，须立即停止输液并永久停药，给予适当的药物治疗（参见【用法用量】）。

对驾驶和操作机器能力的影响

使用本品可能出现疲乏等不良反应（参见【不良反应】），因此建议患者在驾驶或操作机器期间慎用本品，直至确定本品不会对其产生不良影响。

配伍禁忌

在没有进行配伍性研究的情况下，本品不得与其他医药产品混合。本品不应与其它医药产品经相同的静脉通道合并输注。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

尚无妊娠女性使用本品的数据。文献资料已显示PD-L1阻断性抗体具有胚胎胎儿毒性（参见【药理毒理】）。已知IgG可通过胎盘屏障，作为一种IgG1，本

品可能会从母体扩散至发育中的胎儿。除非临床获益大于风险，不建议在妊娠期间使用本品治疗。

哺乳期

目前尚不清楚本品是否会经人乳分泌。以及本品对母乳喂养的婴幼儿及母乳产量的影响。由于人IgG会分泌到母乳中，本品对母乳喂养的婴幼儿可能存在潜在的风险，故建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次用药后至少3个月内停止哺乳。

避孕

育龄女性在接受本品治疗期间，以及最后一次用药后至少3个月内采取有效避孕措施。

生育力

尚无本品对生育力潜在影响的临床数据，因此本品对男性和女性生育力的影响不详。

【儿童用药】

尚未确立本品在18岁以下儿童和青少年中的安全性与疗效。

【老年用药】

塔戈利单抗目前临床研究中≥65岁老年患者占有患者数的7.6%，老年患者与非老年患者所有级别的药物不良反应发生率均为81.3%、3级及以上的药物不良反应发生率分别为33.3%和29.3%、导致暂停或推迟给药的不良不良反应发生率分别为12.5%和17.5%、导致永久停药的不良不良反应发生率分别为4.2%和3.4%。

临床研究中没有对老年患者进行特殊剂量调整。由于目前临床研究中老年患者人数有限，建议老年患者应在医生指导下慎用，如需使用，无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

本品是一种人源化单克隆抗体，尚未进行与其他药物药代动力学相互作用研究。因单克隆抗体不经细胞色素P450（CYP）酶或其他药物代谢酶代谢，因此，合并使用的药物对这些酶的抑制或诱导作用预期不会影响本品的药代动力学。

因可能干扰本品药效学活性，应避免在开始本品治疗前使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂。如果为了治疗免疫相关性不良反应，可在开始本品治疗后使用全身性皮质类固醇及其他免疫抑制剂（参见【注意事项】）。

【药物过量】

临床试验中尚未报告过药物过量的病例。若出现药物过量，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并进行适当的对症治疗。

【药代动力学】

KL167- I a-01-CTP临床研究中，102例晚期实体瘤患者给予塔戈利单抗（每2周1次600 mg、900 mg或每3周1次2 mg/kg、5 mg/kg、600 mg、900 mg、1200 mg、1500 mg、1800 mg）后的药代动力学非房室模型分析结果显示，单次静脉输注本品后，在2 mg/kg~1800 mg剂量范围内，药物暴露量（峰浓度 C_{max} 和药时曲线下面积AUC）随给药剂量增加而增加。中国复发或转移性鼻咽癌患者接受塔戈利单抗（900 mg/次，每2周1次）的药代动力学结果显示，连续给药第5次后根据 C_{max} 计算的平均稳态蓄积比为1.46。塔戈利单抗的群体药代动力学数据来自于6项临床研究（KL167- I a-01-CTP、KL167- I -02-CTP、KL167- II -03-CTP、KL167- I b-04-CTP、KL167- II -05-CTP、KL167-III-08）的594例晚期恶性肿瘤患者。基于群体药代动力学分析结果，塔戈利单抗多次给药后，每2周给药1次900 mg的剂量下，在第9次给药后达稳，根据峰浓度 C_{max} 计算的平均稳态蓄积比为1.65；每3周给药1次1200 mg的剂量下，在第6次给药后达稳，根据峰浓度 C_{max} 计算的平均稳态蓄积比为1.36。

吸收

本品采用静脉输注方式给药，因此生物利用迅速且完全。

分布

基于群体药代动力学分析结果，单次给予塔戈利单抗后，分布容积的几何均值(几何变异系数)为4.7 L(二室模型中央室2.8 L(16.6%)、外周室1.9 L(16.1%))。

消除

基于群体药代动力学分析，单次给药后，塔戈利单抗清除率的几何均值（几何变异系数）为0.3 L/天（27.5%），消除半衰期的几何均值（几何变异系数）为13.2天（22.0%）；多次给药达稳态后，清除率的几何均值（几何变异系数）为0.2 L/天（30.9%），消除半衰期的几何均值（几何变异系数）为16.4天（26.2%）。

特殊人群药代动力学

儿童与青少年

本品尚无儿童及青少年人群的临床试验数据。

肾功能不全

本品尚未开展独立的肾功能不全人群的药代动力学研究。

基于群体药代动力学分析，轻度和中度肾功能不全未对本品的药代动力学产生显著影响。本品在重度肾功能不全患者中尚无足够数据。

肝功能不全

本品尚未开展独立的肝功能不全人群的药代动力学研究。

基于群体药代动力学分析，轻度肝功能不全未对本品的药代动力学产生显著影响。本品在中度或重度肝功能不全患者中尚无足够数据。

【临床试验】

经二线及以上治疗的复发或转移性鼻咽癌

KL167-II-05-CTP研究为一项在既往接受过二线及以上系统治疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者中开展的开放性、多中心、单臂、II期临床研究，评价塔戈利单抗单药的有效性和安全性。入组的患者为经组织病理学确诊的非角化性分化型或未分化型、并且既往经过至少二线系统治疗的复发或转移性鼻咽癌成年患者，至少有一个可测量病灶，ECOG评分 ≤ 1 分；研究排除了有中枢神经系统转移、活动性自身免疫性疾病、已知或高度怀疑间质性肺炎、既往使用过PD-1/PD-L1/CTLA-4抗体、既往接受过异体器官移植或异基因造血干细胞移植、HIV感染以及活动性HBV和HCV感染的患者。

患者接受塔戈利单抗900 mg静脉输注，每2周1次。研究治疗持续至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。肿瘤影像学评估采用RECIST 1.1版，自首次给药起每6周1次，若在首次给药后24个月持续疾病缓解的患者可每12周进行一次。

本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会（IRC）参照RECIST 1.1疗效评价标准评价的客观缓解率（ORR）。次要疗效终点是由研究者评估的ORR、缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）、至缓解时间（TTR）和总生存期（OS）。

本研究共入组153例患者，全分析人群（FAS）定义为：经组织病理学确诊为非角化性复发或转移性鼻咽癌，至少接受过一次研究药物治疗的且既往接受过一线含铂联合化疗、二线及以上化疗失败的患者人群。符合上述FAS定义的患者共

132例。

FAS人群中，患者中位年龄为49（范围：26-68）岁，其中82.6%（109例）为男性，ECOG评分为0分、1分的患者分别占39.4%、60.6%。所有患者均为非角化性鼻咽癌，入组时均存在远处转移，其中43.9%的患者入组时存在肝转移。所有患者既往化疗线数 ≥ 2 线，31.8%的患者既往接受3线及以上化疗，78.0%的患者既往末次治疗距离本品首次给药间隔 ≤ 3 个月。

截至2022年01月13日，中位随访时间为27.7个月（范围：1.3-32.1个月）。基于IRC评估的关键有效性结果总结见表3。

表3 KL167-II-05-CTP研究关键有效性结果（由IRC根据RECIST 1.1版评估）

有效性结果	全分析人群 (N=132)
客观缓解率 (ORR) n (%) (95%CI)	35 (26.5%) (19.2%, 34.9%)
疾病控制率 (DCR) n (%) (95%CI)	75 (56.8%) (47.9%, 65.4%)
完全缓解 (CR) n (%)	3 (2.3%)
部分缓解 (PR) n (%)	32 (24.2%)
疾病稳定 (SD) n (%)	40 (30.3%)
缓解持续时间 (DOR) †	
事件数 (%)	20 (57.1%)
中位数 (月) (95%CI)	12.6 (7.0, NR)
12个月DOR率 (%) (95%CI)	57.7% (39.2%, 72.4%)
无进展生存期 (PFS) †	
事件数 (%)	106 (80.3%)
中位数 (月) (95%CI)	2.8 (1.5, 4.1)
12个月PFS率 (%) (95%CI)	20.9% (14.0%, 28.6%)
总生存期 (OS) †	
事件数 (%)	83 (62.9%)
中位数 (月) (95%CI)	15.3 (12.2, 21.3)
12个月OS率 (%) (95%CI)	59.3% (50.2%, 67.2%)

CI=置信区间，NR=未达到；

†基于Kaplan-Meier估计值。

复发或转移性鼻咽癌的一线治疗

KL167-III-08研究为一项在既往未接受过系统抗肿瘤治疗的局部复发或转移性鼻咽癌患者中开展的随机、双盲、安慰剂对照、多中心III期临床研究，评价塔戈利单抗联合顺铂/吉西他滨对比安慰剂联合顺铂/吉西他滨作为局部复发或转移性鼻咽癌患者一线治疗的有效性和安全性。入组的患者为经组织学或细胞学证实

的局部复发或转移性鼻咽癌患者，不适合接受局部治疗或根治性治疗。

患者以2:1的比例随机分组，接受塔戈利单抗（1200 mg，D1）或安慰剂，顺铂（80 mg/m²，D1）和吉西他滨（1000 mg/m²，D1、D8）治疗，每3周为1个周期。化疗最多给药6个周期，然后患者分别继续接受塔戈利单抗或安慰剂，治疗持续至疾病进展、出现不可耐受的毒性反应或用药满2年。当患者发生了疾病进展，揭盲后，塔戈利单抗联合化疗组患者如果被研究者判定能继续从研究药物中获益，可继续给予每3周一次塔戈利单抗单药治疗；安慰剂联合化疗组患者由研究者决定并经申办方同意后可选择交叉治疗接受每3周一次塔戈利单抗单药治疗。肿瘤影像学评估采用RECIST 1.1版，随机后在12个月内每6周1次，随后每9周一次。本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS）。次要疗效终点是总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）等。

研究总共随机了295例患者，其中塔戈利单抗联合化疗组有197例患者，安慰剂联合化疗组有98例患者。两组间的基线特征均衡。患者中位年龄为52岁，其中79.7%为男性，ECOG评分为0分、1分的患者分别占46.1%、53.9%。77.3%的患者发生远处转移，最常见的远处转移部位为骨（41.4%）、肝脏（33.6%）和肺（27.8%）。

截至2024年02月04日，本研究中位随访时间为11.7个月（范围：1.7-18.9个月）。研究有效性结果见表4。

表4 由IRC基于RECIST v1.1评估的主要有效性结果（KL167-III-08研究，全分析集）

有效性结果	塔戈利单抗+化疗 (N=197)	安慰剂+化疗 (N=98)
无进展生存期（PFS）		
事件，n（%）	75（38.1%）	57（58.2%）
中位值（95% CI）（月）*	NR（10.9，NE）	7.9（6.9，8.3）
风险比†（95% CI）	0.47（0.33，0.66）	
p值†	<0.0001	
总生存期（OS）		
事件，n（%）	20（10.2%）	15（15.3%）
中位值（95% CI）（月）*	NR（NE，NE）	NR（NE，NE）
风险比†（95% CI）	0.62（0.32，1.22）	
客观缓解率（ORR）		
ORR，n（%）	161（81.7%）	73（74.5%）
（95%CI）‡	（75.6，86.9）	（64.7，82.8）
缓解持续时间（DOR）		
事件，n（%）	62（38.5%）	46（63.0%）

有效性结果	塔戈利单抗+化疗 (N=197)	安慰剂+化疗 (N=98)
中位值 (95% CI) (月) *	11.7 (8.2, NE)	5.8 (5.6, 6.9)
风险比† (95% CI)	0.48 (0.32, 0.70)	

CI=置信区间, NR=未达到, NE=不可评估。

* 采用Kaplan-Meier法估计中位数, 采用Brookmeyer-Crowley法计算95%置信区间。

† 采用分层Cox比例风险模型计算风险比; 采用分层Log-rank检验计算单侧p值; 分层因素为随机时的肝转移状态和ECOG评分。

‡ 采用Clopper Pearson法计算95%置信区间。

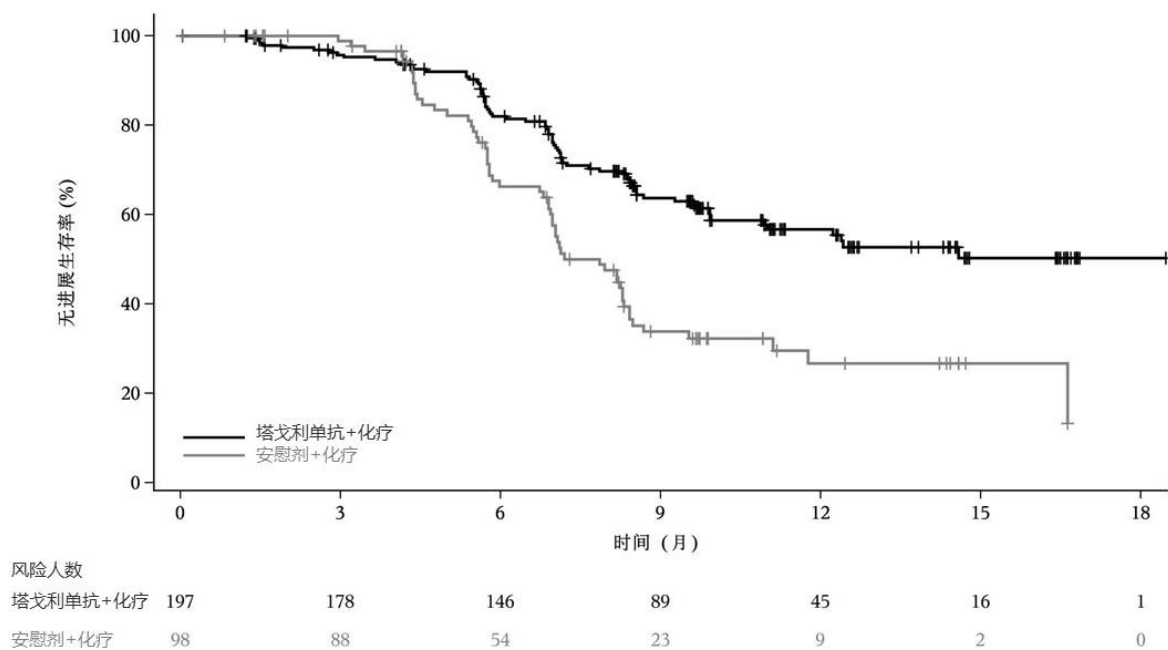


图1 由IRC评估的PFS的Kaplan-Meier曲线 (KL167-III-08研究, 全分析集)

【药理毒理】

药理作用

程序性细胞死亡配体-1 (PD-L1) 可在肿瘤微环境中的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞上表达, 其表达可被炎症信号 (如 IFN- γ) 诱导。PD-L1 通过与 PD-1 的相互作用阻断 T 细胞功能和激活。PD-L1 通过与其受体结合降低细胞毒性 T 细胞的活性、增殖和细胞因子的生成。

塔戈利单抗注射液是一种可直接结合 PD-L1 的人源化 IgG1 κ 亚型单克隆抗体, 可特异性结合 PD-L1, 阻断其与 PD-1 之间的相互作用, 从而解除肿瘤通过 PD-L1 通路对 T 细胞的抑制作用, 调动免疫系统的抗肿瘤活性。塔戈利单抗不会诱导抗体依赖性细胞介导细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖性细胞介导细胞毒

性（CDC）。在同源小鼠和人源化肿瘤模型中，阻断 PD-L1 活性可延长荷瘤小鼠的存活率。

毒理研究

遗传毒性

尚未开展塔戈利单抗遗传毒性研究。

生殖毒性

尚未开展塔戈利单抗生殖毒性研究。食蟹猴 39 周重复给药毒性试验中，雄性可见附睾和前列腺出现单核细胞浸润、附睾可见坏死性动脉炎/动脉周围炎，雌性可见子宫、输卵管、宫颈、阴道出现坏死性动脉炎/动脉周围炎。

文献报道，PD-1/PD-L1 通路有助于维持母体对胎儿的免疫耐受，从而在维持妊娠中发挥重要作用。小鼠同种异体妊娠模型中，抑制 PD-L1 信号可导致胎儿流产率增加。度伐利尤单抗生殖毒性研究文献资料显示，从确定妊娠至分娩期间持续给予度伐利尤单抗，可导致早产、流产（流产和死胎）和新生幼仔死亡率增加；并在幼仔血清中可检测到度伐利尤单抗。曾有报道 PD-1 敲除小鼠出现免疫介导的疾病，基于作用机制，胎仔暴露塔戈利单抗可能导致免疫介导的疾病风险或正常免疫反应发生改变的风险增加。

致癌性

尚未开展塔戈利单抗致癌性试验。

其他毒性

文献资料显示，在动物模型中抑制PD-1/PD-L1信号通路可导致某些感染的严重程度增加，以及炎症反应增强。与野生型对照组相比，PD-1基因敲除小鼠感染结核分枝杆菌后可见生存期明显缩短，该结果与这些动物体内细菌增殖和炎症反应增加有关。研究还显示，PD-L1和PD-1敲除小鼠在感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒后生存率降低。

【贮藏】

于2-8℃避光保存和运输。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射制剂用溴化丁基橡胶塞，1瓶/盒。

【有效期】

自制剂生产之日起，有效期为36个月。

【执行标准】

药品注册标准：YBS00922024

【批准文号】

国药准字：

【上市许可持有人】

名称：四川科伦博泰生物医药股份有限公司

注册地址：四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园区新华大道
666号

邮政编码：611130

电话号码：400-688-7002

传真号码：028-82053501

网址：www.kelun-biotech.com

【生产企业】

企业名称：四川科伦博泰生物医药股份有限公司

生产地址：成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园区新华大道 666 号

邮政编码：611130

电话号码：400-688-7002

传真号码：028-82053501

售后咨询专线：400-688-7002

药物警戒专线：400-688-7002

网址：www.kelun-biotech.com