

核准日期: 2022年03月22日

斯鲁利单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称: 斯鲁利单抗注射液

商品名称: 汉斯状[®]

英文名称: Serplulimab Injection

汉语拼音: Siluli Dankang Zhushuye

【成份】

活性成份: 斯鲁利单抗 (通过 DNA 重组技术由中国仓鼠卵巢细胞制得的重组抗程序性死亡受体 1 人源化单克隆抗体)。

辅料: 枸橼酸、枸橼酸钠、氯化钠、甘露醇、聚山梨酯 80 和注射用水。

【性状】

本品为澄明至乳光, 无色或淡棕黄色液体。

【适应症】

适用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定 (MSI-H) 的成人晚期实体瘤患者

- 既往经过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗后出现疾病进展的晚期结直肠癌患者;
- 既往至少二线治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的晚期胃癌患者;
- 既往至少一线治疗后出现疾病进展且无满意替代治疗方案的其他晚期实体瘤患者;

本品为基于替代终点获得附条件批准上市, 暂未获得临床终点数据, 有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【规格】

100 mg (10 ml) /瓶。

【用法用量】

本品须在有肿瘤治疗经验的医生指导下用药。

在使用本品治疗前，首先需要明确 MSI-H 的状态，应采用经过充分验证的检测方法确定存在 MSI-H 方可使用本品治疗。

推荐剂量

本品推荐剂量为 3 mg/kg，静脉输注每 2 周 1 次，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。

已观察到接受本品治疗肿瘤的非典型反应（例如，治疗最初几个月内肿瘤出现暂时增大或者出现新的小病灶，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用。不建议增加或减少剂量。暂停给药或永久停用的指南请见表 1。有关免疫相关性不良反应管理的详细指南，请参见【注意事项】。

表 1 推荐的本品治疗用药调整标准

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，或总胆红素>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、3 级高血糖症或 1 型糖尿病	暂停给药，直至不良反应恢复至 0-1 级
	4 级甲状腺功能减退	永久停药
	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	
4 级高血糖症		
皮肤不良反应	3 级	暂停给药，直至不良反应

免疫相关不良 反应	严重程度	治疗调整方案
		恢复至 0-1 级
	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
血小板降低或 白细胞计数降 低	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	暂停给药，直至不良反应
	2 级心肌炎*	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性不良反应	
	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	永久停药
	3 级或 4 级脑炎	
	4 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	
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 到 0-1 级（除外内分泌疾病）	永久停药
	末次给药后 12 周内皮质类固醇未能降至≤10mg/ 天强的松等效剂量	
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（NCI-CTCAE 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

肝功能损伤

目前本品尚无针对中重度肝功能损伤患者的研究数据，中度或重度肝功能损伤患者不推荐使用。轻度肝功能损伤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。

肾功能损伤

目前本品尚无针对中重度肾功能损伤患者的研究数据，中度或重度肾功能损伤患者不推荐使用。轻度肾功能损伤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

尚无本品在 18 岁以下儿童和青少年人群中的安全性和有效性数据。

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

- 确认输注的本品的剂量并计算所对应本品的体积；
- 使用无菌注射器从生理盐水（0.9% 氯化钠溶液 100 ml）中抽取等体积的生理盐水，弃去；
- 使用无菌注射器从西林瓶中吸取所需体积的本品，全部注入生理盐水中；
- 输注前，所得溶液需经 0.2~5 μm 管内过滤器过滤。将起始输液速率设置为每小时 100 ml（建议 25 滴/分钟，如果发生输注相关反应可以调整输注速率）；首次输注无输液相关不良反应，后续用药时间可缩短为 30 分钟（±10 分钟）；
- 在输注结束时，按照医院常规操作流程，用生理盐水冲洗输液管。

从微生物学角度，产品配制后应该立即使用。如果不能立即使用，使用者有责任保证使用过程中的贮存时间和条件，严格控制和确认在无菌的条件下进行稀释。本品在无菌环境下配制后的溶液，可在 2~8 °C 条件下保存 24 小时，该 24 小时包含室温条件下最多可保存 6 小时（包括给药时间）。

【不良反应】

本说明书不良反应描述了在临床研究中观察到的判断为可能与本品相关的不良反应的近似发生率。由于临床研究是在不同条件下进行的，不同临床研究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

本品的安全性数据来自于 6 项共计 320 例接受本品治疗的临床研究，肿瘤类型包括：肝癌（N=125）、结直肠癌（N=87）、宫颈癌（N=24）、头颈癌（N=19）、肺癌（N=14）、子宫内膜癌（N=9）、胃癌（N=9）、软组织肉瘤（N=6）、乳腺癌（N=5）、食管癌（N=4）、胰腺癌（N=4）、小肠癌（N=3）、黑色素瘤（N=2）、肾癌（N=2）以及卵巢癌、尿道癌、神经内分泌瘤、胸腺瘤、膀胱癌、输卵管癌、阴茎癌各 1 例。上述研究中接受本品每 2 周给药 1 次 0.3 mg/kg（3 例）、1 mg/kg

(7例)、3 mg/kg (253例)、10 mg/kg (36例)、每3周给药1次4.5 mg/kg (21例)。中位治疗时间为2.84个月(范围:0.03 - 22.08月), 25.31%的患者接受本品治疗的时间 \geq 6个月, 13.4%的患者接受本品治疗的时间 \geq 12个月。

接受本品治疗的320例患者中所有级别的不良反应发生率为92.8%, 发生率 \geq 10%的不良反应按发生率由高到低的顺序, 依次包括: 天门冬氨酸转氨酶升高、蛋白尿、贫血、丙氨酸氨基转移酶升高、血小板计数降低、低蛋白血症、白细胞计数降低、血胆红素升高、乏力、食欲减退、甲状腺功能减退症、腹痛、中性粒细胞计数降低、血碱性磷酸酶升高、腹泻、淋巴细胞计数降低、 γ -谷氨酰转移酶升高、皮疹、便秘。

3级及以上不良反应的发生率为41.9%, 发生率 \geq 1%的3级及以上不良反应按发生率由高到低的顺序, 依次包括: 贫血、高血压、肝损伤、血胆红素升高、天门冬氨酸转氨酶升高、中性粒细胞计数降低、淋巴细胞计数降低、 γ -谷氨酰转移酶升高、白细胞计数降低、低钠血症、血小板计数降低、蛋白尿、肺部炎症、结合胆红素升高、肠梗阻、丙氨酸氨基转移酶升高、低钾血症、腹痛、脓毒症、胃肠出血、腹胀、淀粉酶升高、血肌酸磷酸激酶升高。

临床研究中的不良反应

晚期高度微卫星不稳定型实体瘤

HLX10-010-MSI201研究为一项在治疗经过标准治疗失败的、不可切除或转移性高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型实体瘤患者中开展的单臂、开放、多中心II期临床研究, 评估斯鲁利单抗的有效性与安全性。108例患者入组并接受本品3 mg/kg, 每2周给药1次。中位治疗时间是111.0天(范围:14 - 685天), 40.7%的患者接受本品治疗时间 \geq 6个月, 34.3%的患者接受本品治疗时间 \geq 12个月。

本研究中, 所有级别的不良反应发生率为94.4%, 发生率 \geq 10%的不良反应按发生率由高到低的顺序, 依次为贫血、低蛋白血症、天门冬氨酸转氨酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能减退、蛋白尿、低钠血症、血胆红素升高、便秘、腹痛、白细胞计数降低、食欲减退、腹泻、低钾血症、高尿酸血症、乏力、中性粒细胞计数降低、 γ -谷氨酰转移酶升高、血小板计数降低、呕吐。其中 \geq 3级的不良反应发生率为44.4%, 发生率 \geq 2%的不良反应按发生率由高到低的顺序, 依次包括贫血、肠梗阻、 γ -谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高、肝功能异常、肺

部炎症、天门冬氨酸氨基转移酶升高、低钠血症、腹痛、腹胀、低钾血症、结合胆红素升高、中性粒细胞计数降低、血肌酸磷酸激酶升高。31例（28.7%）患者发生严重不良反应（SADR），发生率 $\geq 1\%$ 的 SADR 按发生率由高到低的顺序，依次包括：肠梗阻、肺部炎症、发热、腹痛、腹胀、脓毒症、肝功能异常、免疫介导性肝脏疾病、急性肾损伤、贫血。

4例（3.7%）患者因不良反应永久停用本品，其中1例患者发生3级肺部炎症、2级发热以及4级免疫介导性肝脏疾病，另外有2例发生3级肝功能异常，1例发生胃肠出血。37例（34.3%）患者因不良反应暂停本品治疗，发生率 $\geq 2\%$ 的导致暂停给药的不良反应是肺部炎症、肝功能异常、血胆红素升高、血小板计数降低、肠梗阻。

该研究中，接受本品单药治疗的患者中不良反应（发生率 $\geq 5\%$ ）汇总见表2，实验室检查异常（发生率 $\geq 10\%$ ）见表3。

表2 HLX10-010-MSI201 研究中发生率 $\geq 5\%$ 的不良反应

系统器官/首选术语*	斯鲁利单抗（N=108）	
	所有级别（%）	3级以上**（%）
内分泌系统疾病		
甲状腺功能减退症	20.4	0
甲状腺功能亢进症	9.3	0
胃肠系统疾病		
便秘	13.9	0
腹痛	13.9	2.8
腹泻	13.0	0.9
呕吐	10.2	0
恶心	9.3	0
肠梗阻	6.5	5.6
腹胀	6.5	2.8
代谢及营养类疾病		
低蛋白血症	27.8	0
低钠血症	15.7	3.7
食欲减退	13.0	0
低钾血症	12.0	2.8
高尿酸血症	12.0	0
高胆固醇血症	7.4	0
高血糖症	7.4	1.9
高脂血症	7.4	0
高甘油三酯血症	6.5	0.9
低钙血症	5.6	0

心脏器官疾病		
窦性心动过缓	5.6	0
全身性疾病及给药部位各种反应		
乏力	12.0	0.9
发热	8.3	0
血液及淋巴系统疾病		
贫血	33.3	9.3
肝胆系统疾病		
肝功能异常	5.6	4.6
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
肺部炎症	6.5	4.6
感染及侵染类疾病		
尿路感染	6.5	0
肾脏及泌尿系统疾病		
蛋白尿	16.7	1.9
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
背痛	6.5	0

本说明书中的不良反应定义为：与研究药物肯定有关、可能有关、可能无关以及无法判断的不良事件。数据截止日期为 2021 年 07 月 10 日。

*首选术语依据 ICH 国际医学用语词典（MedDRA）v23.1（中文版）。

**不良反应严重程度依据 NCI-CTCAE v5.0。

表 3 HLX10-010-MSI201 研究中发生率≥10%的实验室检查异常

实验室检查/首选术语*	斯鲁利单抗（N=108）	
	所有级别（%）	3 级以上**（%）
血生化		
天门冬氨酸氨基转移酶升高	25.0	3.7
丙氨酸氨基转移酶升高	22.2	1.9
血胆红素升高	13.9	4.6
γ-谷氨酰转移酶升高	10.2	4.6
血常规		
白细胞计数降低	13.0	1.9
中性粒细胞计数降低	11.1	2.8
血小板计数降低	10.2	0.9

本说明书中的不良反应定义为：与研究药物肯定有关、可能有关、可能无关以及无法判断的不良事件。数据截止日期为 2021 年 07 月 10 日。

*首选术语依据 ICH 国际医学用语词典（MedDRA）v23.1（中文版）。

**实验室检查异常分级依据 NCI-CTCAE v5.0。

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于上述的 6 项临床研究共 320 例患者的安全性信息。以下信息汇总了本品的免疫相关性不良反应数据。免疫相关不良反应管理指南详见【注意事项】。

免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中，共 7 例（2.2%）发生免疫相关性肺炎，包括免疫介导性肺病、肺部炎症、感染性肺炎和间质性肺疾病，其中 1 级为 2 例（0.6%），2 级为 2 例（0.6%），3 级为 3 例（0.9%）。

至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 1.18 个月（范围：0.53-4.57 月），持续的中位时间尚未达到（范围：0.53-3.12 月）。1 例（0.3%）患者永久停用本品，3 例（0.9%）患者暂停本品治疗。2 例患者接受高剂量皮质类固醇（ ≥ 40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 70 mg/日（范围：40-100 mg/日），中位给药持续时间为 0.89 个月（范围：0.53-1.25 月）。7 例患者中 3 例（42.9%）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.76 个月（范围：0.53-3.12 月）。

免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品治疗的患者中，共 8 例（2.5%）发生了免疫相关性腹泻，3 例（0.9%）发生了 2 级免疫相关性小肠结肠炎，1 例（0.3%）发生了 2 级结肠炎。

至免疫相关性小肠结肠炎发生的中位时间为 2.76 个月（范围：0.95-4.80 月），持续的中位时间是 1.84 个月（范围：0.49-1.84 月）。1 例（0.3%）患者暂停本品治疗。2 例患者接受高剂量皮质类固醇（ ≥ 40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 58.33mg/日（范围：50.0-66.7 mg/日），中位给药持续时间为 0.46 个月（范围：0.26-0.66 月）。3 例患者中 2 例（66.7%）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 1.17 个月（范围：0.49-1.84 月）。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，共 9 例（2.8%）发生免疫相关性肝炎，包括肝功能异常、免疫介导性肝脏疾病、肝损伤、肝衰竭和急性肝炎。其中 1 级为 1 例（0.3%），3 级为 5 例（1.6%），4 级为 1 例（0.3%），5 级为 2 例（0.6%）。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为 0.72 个月（范围：0.07-6.60），持续的中位时间是 15.31 个月（范围：0.53-15.31 月）。5 例（1.6%）患者永久停止本品治疗，3 例（0.9%）患者暂停本品治疗。3 例患者接受了高剂量皮质类固醇（ ≥ 40 mg 泼尼

松等效剂量), 中位起始剂量为 100 mg/日 (范围: 75-100 mg/日), 中位给药持续时间为 0.92 个月 (范围: 0.56-1.25 月)。9 例患者中 3 例 (33.3%) 患者病情缓解, 至缓解的中位时间 2.96 个月 (范围: 1.05-15.31 月)。

免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中, 共 9 例 (2.8%) 发生免疫相关性蛋白尿, 其中 1 级为 7 例 (2.2%), 2 级为 1 例 (0.3%), 3 级为 1 例 (0.3%); 3 例 (0.9%) 发生免疫性肾损伤。其中 1 级为 1 例 (0.3%), 2 级为 2 例 (0.6%)。

至免疫相关性蛋白尿发生的中位时间为 1.87 个月 (范围: 0.23-4.14 月), 持续的中位时间是 2.40 个月 (范围: 0.49-2.40 月)。5 例 (55.6%) 患者病情缓解, 至缓解的中位时间 0.56 个月 (范围: 0.49-2.40 月)。至免疫相关性肾损伤发生的中位时间为 8.48 个月 (范围: 0.46-9.23 月), 持续的中位时间尚未达到 (范围: 0.46-0.46 月)。1 例 (0.3%) 患者暂停本品治疗。3 例患者中 1 例 (33.3%) 患者病情缓解, 至缓解的中位时间 0.46 个月 (范围: 0.46-0.46 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 32 例 (10.0%) 发生甲状腺功能减退, 其中 1 级为 11 例 (3.4%), 2 级为 21 例 (6.6%)。至甲状腺功能减退发生的中位时间是 2.76 个月 (范围: 0.62-11.47 月), 持续的中位时间是尚未达到 (范围: 1.41-6.93 月)。3 例 (0.9%) 患者暂停本品治疗。22 例接受甲状腺激素替代治疗。3 例 (9.4%) 患者病情缓解, 至缓解的中位时间为 5.65 个月 (范围: 2.99-6.93 月)。

甲状腺功能亢进

在接受本品治疗的患者中, 共 16 例 (5.0%) 发生甲状腺功能亢进, 其中 1 级为 13 例 (4.1%), 2 级为 3 例 (0.9%)。至甲状腺功能亢进发生的中位时间是 0.99 个月 (范围: 0.69-2.76 月), 持续的中位时间是 1.64 个月 (范围: 0.49-2.40 月)。2 例患者接受抗甲状腺药物治疗。16 例患者中 13 例 (81.3%) 患者病情缓解, 至缓解的中位时间为 1.41 个月 (范围: 0.49-2.40 月)。

其他甲状腺疾病

在接受本品治疗的患者中, 共 3 例 (0.9%) 发生甲状腺炎, 其中 1 级为 1 例 (0.3%), 2 级为 2 例 (0.6%)。1 例 (0.3%) 发生 2 级甲状腺肿。至甲状腺炎发生的中位时间是 4.24 个月 (范围: 1.94-13.50 月)。

垂体功能减退症

在接受本品治疗的患者中，共 2 例（0.6%）发生垂体功能减退症，其中 1 级为 1 例（0.3%），2 级为 1 例（0.3%）。至垂体功能减退症发生的中位时间是 6.46 个月（范围：1.41-11.50 月）。

高血糖症或糖尿病

在接受本品治疗的患者中，共 2 例（0.6%）发生高血糖症或糖尿病，其中 1 级为 1 例（0.3%），3 级为 1 例（0.3%）。至发生的中位时间是 3.78 个月（范围：1.41-6.14 月）。1 例（0.3%）患者接受胰岛素治疗和降糖药物治疗。

免疫相关皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，共 27 例（8.4%）发生免疫相关性皮肤不良反应。其中 1 级为 17 例（5.3%），2 级为 10 例（3.1%）。至免疫相关皮肤不良反应发生的中位时间为 1.12 个月（范围：0.07-10.55），持续的中位时间是 2.99 个月（范围：0.07-10.91 月）。1 例（0.3%）患者暂停本品治疗，4 例（1.3%）接受皮质类固醇药物治疗。3 例（0.9%）接受了高剂量皮质类固醇（ ≥ 40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 50 mg（范围：40-70 mg），中位给药持续时间为 0.36 个月（范围：0.23-0.66 个月）。19 例（70.4%）患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.72 个月（范围：0.07-10.91 月）。

免疫相关性胰腺炎

在接受本品治疗的患者中，共 9 例（2.8%）发生免疫相关性淀粉酶升高、2 例（0.6%）脂肪酶升高，1 例（0.3%）发生 5 级免疫相关性胰腺炎。其中发生淀粉酶升高 1 级为 6 例（1.9%），2 级为 1 例（0.3%），3 级为 2 例（0.6%），脂肪酶升高 1 级为 1 例（0.3%），3 级为 1 例（0.3%）。

至淀粉酶升高的中位时间是 2.30 个月（范围：0.23-12.42 月），持续的中位时间是尚未达到（范围：0.49-1.87 月）。1 例（0.3%）患者暂停本品治疗。3 例（33.3%）患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.49 个月（范围：0.49-1.87 月）。

至脂肪酶升高的中位时间是 3.45 个月（范围：2.30-4.60 月），持续的中位时间是尚未达到（范围：0.49-0.49 月）。1 例（0.3%）患者暂停本品治疗。1 例（50.0%）患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.49 个月（范围：0.49-0.49 月）。

至免疫相关性胰腺炎的中位时间是 0.59 个月（范围：0.59-0.59 月），持续的中位时间是 0.69 个月（范围：0.69-0.69 月）。1 例（0.9%）接受了高剂量皮质类

固醇 (≥ 40 mg 泼尼松等效剂量), 中位起始剂量为 150 mg (范围: 150-150 mg), 中位给药持续时间为 0.33 个月 (范围: 0.33-0.33 个月)。

免疫相关性血小板降低

在接受本品治疗的患者中, 共 9 例(2.8%)发生免疫相关性血小板计数降低, 其中 1 级为 4 例 (1.3%), 2 级为 3 例 (0.9%), 4 级为 1 例 (0.3%), 5 级为 1 例 (0.3%)。至血小板计数降低发生的中位时间是 0.69 个月 (范围: 0.39-8.48 月), 持续的中位时间是 1.22 个月 (范围: 0.26-2.86 月)。4 例 (1.3%) 患者暂停本品治疗。6 例 (66.7%) 患者病情缓解, 至缓解的中位时间为 1.08 个月 (范围: 0.26-2.86 月)。1 例 (0.3%) 接受了高剂量皮质类固醇 (≥ 40 mg 泼尼松等效剂量), 中位起始剂量为 80mg (范围: 80-80 mg), 中位给药持续时间为 1.91 个月 (范围: 1.91-1.91 个月)。

免疫相关性心肌炎

在接受本品治疗的患者中, 共 3 例 (0.9%) 发生免疫相关性心肌炎, 其中 1 级为 1 例 (0.3%), 3 级为 1 例 (0.3%), 5 级为 1 例 (0.3%)。至心肌炎发生的中位时间是 0.46 个月 (范围: 0.26-1.48 月), 持续的中位时间是尚未达到 (范围: 1.02-1.02 月)。2 例 (0.6%) 患者暂停本品治疗, 1 例 (0.3%) 患者永久停药。1 例 (0.3%) 接受了高剂量皮质类固醇 (≥ 40 mg 泼尼松等效剂量), 中位起始剂量为 625 mg (范围: 625-625 mg), 中位给药持续时间为 0.30 个月 (范围: 0.30-0.30 个月)。

其他本品已观察到的免疫相关不良反应

在接受本品治疗后, 报道的其他系统的免疫相关不良反应如下:

代谢及营养类疾病: 高尿酸血症 2 例 (0.6%, 1 级); 低氯血症、低锌血症、食欲减退分别为 1 例 (0.3%, 均为 2 级); 高甘油三酯血症、高胆固醇血症分别为 1 例 (0.3%, 均为 1 级);

心脏器官疾病: 室性期外收缩 4 例 (1.3%, 均为 1 级); 室上性期外收缩 2 例 (0.6%, 均为 1 级), 房扑、心律失常、窦性心动过缓、窦性心动过速、窦性心律失常分别为 1 例 (0.3%, 均为 1 级);

感染及侵染类疾病: 带状疱疹 3 例 (0.9%, 其中 1 级 1 例, 2 级 2 例)、尿路感染 1 例 (0.3%, 1 级); 脓毒症 1 例 (0.3%, 5 级); 乙型肝炎再激活 1 例 (0.3%, 2 级); 尿道炎 1 例 (0.3%, 1 级); 脓疱疹 1 例 (0.3%, 1 级);

各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：肌痛 1 例（0.3%，1 级）、肢体疼痛 1 例（0.3%，1 级）；

肝胆系统疾病：急性胆管炎 1 例（0.3%，5 级）；

神经系统疾病：面部瘫痪 1 例（0.3%，2 级）；带状疱疹后神经痛 1 例（0.3%，1 级）；神经痛 1 例（0.3%，2 级）；

内分泌系统疾病：原发性高醛固酮症 1 例（0.3%，2 级）；继发性肾上腺皮质功能不全 1 例（0.3%，3 级）；

胃肠系统疾病：口腔溃疡 2 例（0.6%，1 级 1 例，3 级 1 例）；恶心、呕吐均为 2 例（0.6%，其中均为 1 级 1 例，2 级 1 例）；腹胀 2 例（0.6%，2 级）；口干 1 例（0.3%，2 级）；口腔扁平苔藓、牙疼、牙龈疼痛、腹痛、腹部不适分别为 1 例（0.3%，均为 1 级）；

眼器官疾病：葡萄膜炎 1 例（0.3%，1 级）；

全身性疾病及给药部位各种反应：发热 3 例（0.9%，其中 1 级 2 例，2 级 1 例）；疼痛 1 例（0.3%，2 级）；外周水肿 1 例（0.3%，2 级）；

血管与淋巴管类疾病：高血压 1 例（0.3%，2 级）；毛细血管病 1 例（0.3%，1 级）；

其它系统：免疫相关性白细胞计数降低 5 例（1.6%，其中 1 级为 2 例，2 级为 2 例，3 级为 1 例）；乏力 4 例（1.3%，其中 1 级 3 例，2 级 1 例）；贫血 3 例（0.9%，1 级 1 例，3 级 2 例）；低蛋白血症 2 例（0.6%，均为 1 级）；低钠血症 1 例（0.3%，3 级）；中性粒细胞计数降低 4 例（1.3%，其中 1 级 1 例，2 级 1 例，3 级 2 例）；白细胞增多症、咳嗽、月经不调、失眠均为 1 例（0.3%，均为 1 级）；

其他同类产品报道的免疫相关不良反应

其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报导的（≤1%）免疫相关性不良反应如下：

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、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：多发性肌炎、关节炎、横纹肌溶解症、运动

功能障碍；

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）；

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；

血液及淋巴系统疾病：溶血性贫血、血小板减少性紫癜、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。

输液反应

在接受本品单药治疗的患者中，输液相关反应的发生率为 0.6%（2 例），均为 1 级。给予观察或对症处理，2 例患者病情均获得缓解，至缓解的中位时间是 0.30 个月（范围：0.07-0.53 月）。

免疫原性

所有治疗用蛋白质均有可能发生免疫原性相关问题。抗药物抗体（ADA）发生率的高低和检测方法的灵敏性及特异性密切相关，并且受包括分析方法、样本的处理方法、样本的收集时间、合并用药，以及患者的其它基础疾病等多种因素的影响。因此应慎重比较不同产品的 ADA 发生率。

在接受本品每 2 周 1 次，1 mg/kg（7 例）、3 mg/kg（253 例）、10 mg/kg（36 例）、0.3 mg（3 例），每 3 周 1 次 4.5 mg/kg（21 例）等不同剂量治疗的共 320 例患者中进行抗药抗体检测。抗药抗体检测流程为：通过电化学发光方法筛选，进一步确证血清 ADA 和抗体滴度，再经过验证的细胞学方法检测血清中抗药中和抗体。9 例（2.8%）患者至少出现 1 次 ADA 阳性。

【禁忌】

对活性成份或【成份】所列的任何辅料存在超敏反应的患者禁用。

【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，包括严重和致死病例。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，并且可通过中断本品治疗、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 级免疫相关性不良反应需暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性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/日强的松等效剂量及其他治疗，直至改善到 ≤1 级。皮质类固醇需至少 1 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/日强的松等效剂量，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】）。需观察临床症状体征，疑似免疫相关性肺炎病例应通过影像学检查进行确认并排除其他病因。发生 2 级免疫相关性肺炎应暂停用药，发生 3 级及以上或复发性 2 级免疫相关性肺炎应永久停药（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及结肠炎的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有免疫相关性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性病因。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，包括致死病例（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，并排除感染及与基础疾病相关的病因。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，应永久停止本品治疗（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炎的报告（参见【不良反应】）。应在定期（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止本品治疗（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，包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状腺炎及甲状腺肿（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 2-3 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 2-3 级甲状腺亢进，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。对于危及生命的甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，须永久停用本品。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】）。

垂体功能减退症

在接受本品治疗的患者中有垂体功能减退症的报告（参见【不良反应】）。应密切监测垂体功能减退患者的症状和体征，并排除其他病因。对于症状性 2-3 级垂体功能减退，应暂停给药并根据临床需要给予激素替代治疗。如果怀疑急性垂体功能减退，可给予皮质类固醇治疗。对于危及生命的 4 级垂体功能减退，必须永久停用本品。应继续监测肾上腺功能和皮质激素水平，确保恰当的皮质类固醇替代治疗（参见【用法用量】）。

高血糖症或糖尿病

在接受本品治疗的患者中有高血糖症或 1 型糖尿病的报告（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。对于血糖控制不好的 1 型糖尿病，应暂停本品，胰岛素替代治疗直至症状缓解。对于危及生命的 4 级 1 型糖尿病，须永久停用本品。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】）。

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 时应永久停止本品治疗(参见【用法用量】)。

免疫相关性胰腺炎

接受本品治疗的患者中有免疫相关性淀粉酶、脂肪酶升高或免疫相关性胰腺炎的报告, 包括致死病例(参见【不良反应】)。应对脂肪酶和淀粉酶(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定期监测。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, 应永久停止本品治疗(参见【用法用量】)。

免疫相关性血小板减少症

接受本品治疗的患者中有免疫相关性血小板减少的报告(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, 并排除其他造成血小板减少的病因。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报告, 包括致死病例(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】)。

其他免疫相关性不良反应

在不同剂量和肿瘤类型的本品临床试验中, 还在小于 1% 的患者中报告了包括室性期外收缩、带状疱疹、高尿酸血症、贫血、口腔溃疡、恶心呕吐等其他免

疫相关不良反应（参见【不良反应】）。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性不良反应，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 级免疫相关性不良反应，应暂停本品治疗。对于任何复发性 3 级免疫相关性不良反应（除外内分泌疾病）和任何 4 级免疫相关性不良反应，必须永久停止本品治疗。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止本品治疗，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

本品可能出现疲劳、乏力等不良反应（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

本品尚未与其他医药产品进行配伍性研究，因此本品不得与其他医药产品混合，也不应与其他医药产品经相通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。动物研究已显示 PD-1 阻断性抗体具有胚胎胎儿毒性。已知 IgG 可通过胎盘屏障，作为一种 IgG4，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及末次给药后至少 6 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 6 个月内采取有效避孕措施。

生育力

尚未进行对两性生育力的研究，故本品对男性和女性生育力的影响不详

【儿童用药】

本品用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性尚不明确。

【老年用药】

本品目前临床试验中 ≥ 65 岁老年患者占有患者数的 14.4%，老年患者与非老年患者所有级别的药物不良反应发生率分别为 89.1%和 93.4%、3 级及以上的药物不良反应发生率分别为 45.7%和 43.1%、导致暂停给药的不良反应发生率为 34.8%和 29.9%、导致永久停药的不良反为 13.0%和 4.7%，临床研究中没有对老年患者进行特殊剂量调整。由于目前临床试验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，尚未进行与其它药物药代动力学相互作用研究。因为单克隆抗体不经细胞色素 P450 (CYP) 酶或其他药物代谢酶代谢，所以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病例。若出现药物过量，必须密切监测患者不良反应的症状和体征，并进行适当的对症治疗。

【临床试验】

晚期高度微卫星不稳定型实体瘤

HLX10-010-MSI201 研究为一项斯鲁利单抗单药治疗经过标准治疗失败的、不可切除或转移性高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型实体瘤患者中开展的

开放性、多中心、单臂、II 期临床研究，评价本品单药的有效性和安全性。入组的患者为经过标准治疗失败的、不可切除或转移性高度微卫星不稳定型或错配修复缺陷型实体瘤的患者，IRC 根据 RECIST 1.1 版评估至少有一个可测量病灶，肝肾功能正常或轻度异常，ECOG 评分 \leq 1 分；排除了患有活动性或可疑自身免疫性疾病、已知或高度怀疑间质性肺炎等、既往接受过任何 T 细胞共刺激或免疫检查点治疗、首次给药前 2 周之内接受最后一次系统性抗肿瘤治疗、HIV 感染以及 HBsAg 或 HBcAb 阳性，且 HCV 抗体阳性者。

患者接受本品每次 3 mg/kg，每 2 周给药 1 次，直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。肿瘤影像学评估采用增强 CT 或 MRI 检查。影像检查时间为筛选期、48 周前每 6 周，48 周后每 12 周。本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会（IRC）参照 RECISTv1.1 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、IRC 和研究者评估的缓解持续时间（DoR）、无进展生存期（PFS）、疾病控制率（DCR）和总生存期（OS）等。

本研究共入组 108 例患者，特别关注疗效分析人群为经中心实验室或研究中心确认存在 MSI-H、并至少用过一次研究药物的患者，其中结直肠癌患者需接受过三药（氟尿嘧啶类、伊立替康、奥沙利铂）治疗，胃癌患者需至少接受过二线治疗，其他患者需至少接受过一线治疗，符合特别关注疗效分析人群定义的患者共 42 例。在这 42 例患者中，中位年龄是 53.5（范围：28.0-68.0）岁，其中男性占 45.2%；64.3% 患者 ECOG 评分为 1 分，其余为 0 分；100% 的患者入组时疾病的临床分期为 IV 期。既往化疗方案的中位数为 3.0 个（范围：1-5 个），57.1% 的患者既往系统性化疗方案 \geq 3 线。

截止到 2021 年 07 月 10 日，最后 1 例入组患者随访满 12 个月，42 例患者的中位随访时间为 13.14 个月。基于 IRC 评估的关键有效性结果总结见表 4 和表 5。

表 4 HLX10-010-MSI201 研究由 IRC 评估的关键有效性结果

终点指标	特别关注疗效分析人群(N=42) n(%)
经确认的 ORR, IRC 基于 RECIST v1.1 评估	
ORR (95% CI)	31.0% (17.6%- 47.1%)
完全缓解 (CR)	2 (4.8)
部分缓解 (PR)	11 (26.2)
疾病稳定 (SD)	10 (23.8)
疾病进展 (PD)	16 (38.1)
未评估 (NE)	3 (7.1)
DoR, IRC 基于 RECIST v1.1 评估	
中位时间, 月 (范围)	NA (4.2,NA)
≥ 6 个月 DoR 率, % (95%CI)	82.5% (46.1%- 95.3%)
≥ 12 个月 DoR 率, % (95%CI)	82.5% (46.1%- 95.3%)
无进展生存期 (PFS), IRC 基于 RECIST v1.1 评估	
中位时间, 月 (范围)	4.2 (2.2,NA)
6 个月 PFS 率, % (95%CI)	49.7% (33.4%-64.1%)
12 个月 PFS 率, % (95%CI)	46.8% (30.6%-61.4%)
总生存期 (OS)	
中位时间, 月 (范围)	NA (17.7, NA)
6 个月 OS 率, % (95%CI)	90.5% (76.6%-96.3%)
12 个月 OS 率, % (95%CI)	67.9% (51.2%-80.0%)

注: NA-尚未达到; CI=置信区间; 未评估 (NE): 包含未知 UNK、未查 ND 和缺失

表 5 不同瘤种 IRC 评估的客观缓解情况

肿瘤类型	特别关注疗效分析人群* (n=42)			
	N	ORR, n (%)		DoR 范围 (月)
		n (%)	95% CI	
结直肠癌	28	7 (25.0%)	10.7%- 44.9%	(2.8,18.3)
非结直肠癌	14	6 (42.9%)	17.7%-71.1%	(1.4, 10.8)
胃癌	3	1 (33.3%)	0.8%-90.6%	(4.2,4.2)
子宫内膜癌	5	2 (40.0%)	5.3%-85.3%	(2.8, 7.0)
小肠癌	3	1 (33.3%)	0.8%-90.6%	(10.8, 10.8)
乳腺癌	2	1 (50.0%)	1.3%-98.7%	(10.0,10.0)
输卵管癌	1	1 (100%)	NA,NA	(1.4,1.4)

注: *包括既往接受过三药 (氟尿嘧啶类、伊立替康、奥沙利铂) 治疗的晚期结直肠癌、既往至少接受过二线治疗的晚期胃癌和既往至少接受过一线治疗的其它晚期实体瘤。

本品为基于替代终点获得附条件批准上市, 暂未获得临床终点数据, 有效性和安全性尚待上市后进一步确证。

【药理毒理】

药理作用

T 细胞中表达的 PD-1 受体与其配体 PD-L1 和 PD-L2 结合，可以抑制 T 细胞增殖和细胞因子生成。部分肿瘤细胞的 PD-1 配体上调，通过这个通路信号传导可抑制激活的 T 细胞对肿瘤的免疫监视。在同源小鼠肿瘤模型中，阻断 PD-1 活性可抑制肿瘤生长。斯鲁利单抗是一种人源化免疫球蛋白 G4 单克隆抗体 (IgG4)，可与 PD-1 受体结合，阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 之间的相互作用，阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应，包括抗肿瘤免疫反应。

毒理研究

遗传毒性：尚未开展斯鲁利单抗遗传毒性研究。

生殖毒性：

尚未开展斯鲁利单抗生育力试验。食蟹猴 13 周和 31 周重复给药毒性试验中，斯鲁利单抗对雄性和雌性生殖器官未见明显影响。但研究中雄性动物尚未性成熟。

通过保持母体对胎仔的免疫耐受来维持妊娠是 PD-1/PD-L1 通路的主要功能之一。阻断妊娠啮齿类动物模型的 PD-L1 信号通路可破坏母体对胎仔的耐受性，导致胎仔丢失增加。妊娠期间给予斯鲁利单抗有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。基于斯鲁利单抗的作用机制，胎仔暴露于斯鲁利单抗可增加发生免疫介导紊乱或改变正常免疫应答的风险。

致癌性：尚未开展斯鲁利单抗致癌性研究。

其他毒性：文献资料显示，在动物模型中，抑制 PD-1 信号通路可增加一些感染的严重程度和增强炎症反应。与野生型小鼠比，感染结核分枝杆菌的 PD-1 基因敲除小鼠存活率明显降低，这与 PD-1 基因敲除小鼠体内细菌增殖和炎症反应增加有关。PD-1 基因敲除小鼠感染脑膜炎病毒后存活率同样降低。

【药代动力学】

斯鲁利单抗注射液的药代动力学数据来自纳入了 7 项临床研究共 746 例肿瘤患者的群体药代动力学分析结果。

吸收

斯鲁利单抗注射液采用静脉输注方式给药，因此吸收迅速且完全。

分布

基于群体药代动力学分析，斯鲁利单抗的分布容积为 5.61 L。

消除

基于群体药代动力学分析，斯鲁利单抗在肿瘤患者中的基线清除率（CL₀）为 0.219 L/天，清除率随给药时间的延长逐渐降低，清除率最低值为基线清除率的 0.697 倍，达到清除率变化最大值一半的时间为 125 天。根据最终模型个体参数值模拟计算出的首次给药后和稳态时的半衰期中位数分别为 17.9 天和 23.0 天。

遗传药理学

暂未进行遗传药理学研究。

特殊人群药代动力学

儿童和青少年

本品尚无儿童和青少年人群的临床研究数据。

肾功能不全患者

本品尚未在肾功能不全患者开展药代动力学研究。中度或重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品。

肝功能不全患者

本品尚未在肝功能不全患者开展药代动力学研究。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。

【贮藏】

2-8 °C 避光保存和运输。请勿冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射液用覆聚乙烯-四氟乙烯膜氯化丁基橡胶塞，抗生素瓶用铝塑组合盖。每瓶 10ml，1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】

药品注册标准：YBS00282022

【批准文号】

国药准字：S20220013（附条件批准上市）

【上市许可持有人】

名称：上海复宏汉霖生物制药有限公司

注册地址：上海市徐汇区宜山路 1289 号 1 幢（D 楼）全幢

邮政编码：200233

联系方式：021-33395800（总机）

传真：021-34611802

网址：www.henlius.com

免费咨询电话：400-086-6800（周一至周日，全天 24 小时）

【生产企业】

企业名称：上海复宏汉霖生物制药有限公司

生产地址：上海市徐汇区宜山路 1289 号 1 幢（D 楼）全幢

邮政编码：200233

联系方式：021-33395800（总机）

传真：021-34611802

网址：www.henlius.com