核准日期：2022年03月22日

修改日期：2022年10月25日

2022年11月04日

2023年01月16日

2023年07月17日

xxxx年xx月xx日

斯鲁利单抗注射液说明书

本品为附条件批准，请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章

【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 Zhusheye

【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】

本品为无色至略带黄色，澄明至微乳光液体。

【适应症】

微卫星高度不稳定型实体瘤

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；

本适应症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。

非小细胞肺癌

本品联合卡铂和白蛋白紫杉醇适用于不可手术切除的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）的一线治疗。

小细胞肺癌

本品联合卡铂和依托泊苷适用于广泛期小细胞肺癌（ES-SCLC）的一线治疗。

食管鳞状细胞癌

本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物用于 PD-L1 阳性的不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞状细胞癌（ESCC）的一线治疗。

【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 **MSI-H 实体瘤患者**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。

在**不可切除局部晚期/复发或转移性食管鳞状细胞癌**中使用本品应选择 PD-L1 阳性的患者。PD-L1 表达应使用由国家药品监督管理局批准的免疫组化检测方法进行评估。PD-L1 阳性定义为：综合阳性分数（Combined Positive Score, CPS）≥ 1。

推荐剂量

用于治疗 MSI-H 实体瘤患者

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。

用于治疗鳞状非小细胞肺癌患者或小细胞肺癌患者

本品推荐剂量为 4.5 mg/kg，静脉输注每 3 周 1 次，直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。

用于治疗食管鳞状细胞癌患者

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）、丙氨酸氨基转氨酶（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 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	永久停药
皮肤不良反应	3 级	暂停给药，直至不良反应恢复至 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
其他免疫相关	3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高	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
不良反应	2 级或 3 级胰腺炎 2 级心肌炎* 2 级或 3 级首次发生的其他免疫相关性不良反应	恢复至 0-1 级
	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性不良反应	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 级不良反应未改善到 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
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

老年人（65 岁及以上）建议在医生的指导下使用，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 ℃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

单药治疗

本品单药治疗的安全性数据来自 3 项临床研究（HLX10-001，HLX10-010-MSI201，HLX10-004-NSCLC303 安慰剂组交叉治疗到本品的患者），共计 214 例患者。涵盖的肿瘤类型包括：肺鳞癌 77 例，结直肠癌 76 例，胃癌及子宫内膜癌各 8 例，肺腺癌、软组织肉瘤及头颈癌各 6 例，食管癌 4 例，乳腺癌、宫颈癌及小肠癌各 3 例，胰腺癌及肺恶性肿瘤各 2 例，肝癌、小细胞肺癌、肺腺鳞癌、肾癌、胸腺瘤、输卵管癌、卵巢癌、阴茎癌、黑色素瘤及神经内分泌瘤各 1 例，其中接受 3 mg/kg 每 2 周给药一次、4.5 mg/kg 每 3 周给药一次及以上剂量的患者有 207 例。这部分患者中，50.72%的患者接受本品治疗的时间≥6 个月，19.32%的患者接受本品治疗的时间≥12 个月。

在接受本品剂量为 3 mg/kg 每 2 周给药一次、4.5 mg/kg 每 3 周给药一次及以上剂量的 207 例患者中，所有级别的不良反应发生率为 79.7%，发生率≥10%

的不良反应包括：贫血、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、蛋白尿、甲状腺功能减退症、低蛋白血症。3 级及以上不良反应的发生率为 30.0%，发生率≥1%的包括：中性粒细胞计数降低、贫血、白细胞计数降低、肺部炎症、肝损伤、γ-谷氨酰转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、低钠血症、低钾血症、肠梗阻、血胆红素升高、高血糖症或糖尿病、脓毒症、腹痛、结合胆红素升高、腹胀、血肌酸磷酸激酶升高。

与化疗联合治疗

本品联合化疗的安全性数据来自 3 项临床研究：HLX10-004-NSCLC303、HLX10-005-SCLC301 和 HLX10-007-EC301，共计 1129 例患者。涵盖的肿瘤类型包括小细胞肺癌 389 例、肺鳞癌 357 例及肺腺鳞癌 1 例、食管鳞癌 382 例。747 例受试者接受了 4.5 mg/kg 每 3 周给药一次；382 例受试者接受了 3 mg/kg 每 2 周给药一次。40.92%的患者接受本品治疗的时间≥6 个月，10.81%的患者接受本品治疗的时间≥12 个月。

接受本品联合化疗治疗的 1129 例患者中，所有级别的不良反应发生率为 74.0%，发生率≥10%的不良反应包括：贫血、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血小板计数降低、恶心、乏力、食欲减退、丙氨酸氨基转移酶升高和甲状腺功能减退。3 级及以上不良反应的发生率为 34.9%，发生率≥1%的不良反应包括：中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血、血小板计数降低、肺部炎症、低钠血症、淋巴细胞计数降低、高血糖症或糖尿病和丙氨酸氨基转移酶升高。

<u>不良反应汇总表</u>

表 2 列出了斯鲁利单抗在临床研究中以单药治疗（214 例）或与化疗联合治疗（1129 例）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（≥1/1000 至<1/100）；罕见（≥1/10000 至<1/1000）；十分罕见（<1/10000）。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 接受斯鲁利单抗治疗患者的不良反应*

	单药治疗	与化疗联合治疗
血液及淋巴系统疾病		
十分常见	贫血[a]	贫血[a]、中性粒细胞计数降低[d]、白细胞计数降低[b]、血小板计数降低[c]
常见	白细胞计数降低[b]、血小板计数	淋巴细胞计数降低[e]

	降低[c]、中性粒细胞计数降低[d]、淋巴细胞计数降低[e]、白细胞增多症[f]、中性粒细胞计数升高[g]	
偶见	血小板计数升高	白细胞增多症[f]、发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数升高[g]、骨髓抑制
内分泌系统疾病		
十分常见	甲状腺功能减退症[h]	甲状腺功能减退症[h]
常见	甲状腺功能亢进症[i]、甲状腺炎[j]	甲状腺功能亢进症[i]
偶见	甲状腺疾病[m]、甲状腺肿、肾上腺相关疾病[l]	垂体炎[k]、甲状腺疾病[m]、肾上腺相关疾病[l]、甲状腺炎[j]
代谢及营养类系统疾病		
十分常见	低蛋白血症[n]、食欲减退	食欲减退
常见	低钠血症、低钾血症、高血糖症或糖尿病[o]、高尿酸血症[p]、低钙血症、低镁血症、低氯血症、低磷酸血症	低蛋白血症[n]、高血糖症或糖尿病[o]、低钠血症、低钾血症、低镁血症、高尿酸血症[p]、低钙血症、低磷酸血症、低氯血症、低高钾血症
偶见	高镁血症、高钾血症、高钙血症、电解质失衡、营养不良	高磷酸血症、高钙血症、高镁血症、电解质失衡、营养不良、低血糖、糖尿病酮症酸中毒、铁缺乏症、肿瘤溶解综合征
神经系统疾病		
常见	头痛、头晕	异常感觉[q]、头晕、头痛
偶见	异常感觉[q]	周围神经病[r]、嗜睡、脑炎[s]、震颤、共济失调、记忆受损、晕厥
感染及侵染类疾病		
常见	尿路感染、脓毒症、上呼吸道感染[t]	尿路感染
偶见	腹部感染	上呼吸道感染[t]、脓疱疹、感染性休克、带状疱疹
心脏器官疾病		
常见	心律失常[u]、心肌缺血	心律失常[u]
偶见	心肌炎[v]、房颤、房扑	心包积液、心力衰竭、心肌缺血、房颤、心肌炎[v]、急性冠脉综合征、心肌病
血管与淋巴管类疾病		
常见	高血压	高血压
偶见	/	低血压、静脉炎、潮红
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
常见	肺部炎症[w]、呼吸困难[x]、呃逆、咳嗽[y]	肺部炎症[w]、咳嗽[y]、呼吸困难[x]
偶见	咯血、发声困难	呃逆、咯血、发声困难、胸腔积液、

		呼吸急促、呼吸衰竭、口咽疼痛、鼻衄、气胸、流涕
胃肠系统疾病		
十分常见	/	恶心
常见	腹泻、恶心、便秘、腹痛[z]、呕吐、腹胀、肠梗阻、口腔溃疡、结肠炎[aa]、便血、反流[cc]	呕吐、便秘、腹泻、腹痛[z]、腹胀、
偶见	痔疮、糜烂性胃炎、胃肠出血、胰腺炎[bb]	吞咽困难、口干、反流[cc]、口腔黏膜炎[dd]、消化不良、结肠炎[aa]、胃炎、胃肠疾病、胰腺炎[bb]、口腔溃疡、上消化道出血
肝胆系统疾病		
常见	肝炎[ee]、高胆红素血症	肝炎[ee]
偶见	眼黄疸	/
皮肤及皮下组织类疾病		
常见	皮疹[ff]、瘙痒症、皮炎[gg]	脱发、皮疹[ff]、皮炎[gg]、瘙痒症
偶见	红斑、痤疮样皮炎、皮肤干燥	色素沉着障碍[hh]、皮肤干燥、红斑、银屑病、多汗、指甲变色、白癜风、表皮松解[ii]
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
常见	骨骼肌肉痛[jj]、关节痛肌无力	骨骼肌肉痛[jj]、关节痛
偶见	/	肌无力、肌肉骨骼强直类风湿关节炎
肾脏及泌尿系统疾病		
十分常见	蛋白尿[kk]	/
常见	血尿症[ll]、肾损伤[mm]	蛋白尿[kk]、血尿症[ll]、肾损伤[mm]
全身性疾病及给药部位各种反应		
十分常见	乏力[nn]	乏力[nn]
常见	发热[oo]、水肿[pp]	发热[oo]、难受、水肿[pp]、胸部不适
偶见	胸部不适、流感样疾病	寒战、非心源性胸痛、胸痛、流感样疾病
眼器官疾病		
偶见	视物模糊	/
精神病类		
常见	失眠[qq]	失眠[qq]
免疫系统疾病		
偶见	/	输液相关反应、药物性超敏反应、速发严重过敏反应
耳及迷路类疾病		
偶见	/	晕动病、耳聋、耳鸣、眩晕
各类检查		

十分常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、血胆红素升高[rr]、血脂升高[ss]	丙氨酸氨基转移酶升高
常见	甲状腺功能检查异常[tt]、γ-谷氨酰转移酶升高、血碱性磷酸酶升高、心肌坏死标志物增加[uu]、血乳酸脱氢酶升高、体重降低、心电图检查异常[vv]、血肌酐升高、纤维蛋白D-二聚体升高、体重增加、血尿素升高、N末端脑利钠肽激素原增加、总胆汁酸增加、血纤维蛋白原升高、尿胆红素升高、脂肪酶升高	天门冬氨酸氨基转移酶升高、血脂升高[ss]、血胆红素升高[rr]、甲状腺功能检查异常[tt]、心肌坏死标志物增加[uu]、血肌酐升高、γ-谷氨酰转移酶升高、体重降低、血碱性磷酸酶升高、血乳酸脱氢酶升高、心电图检查异常[vv]、血尿素升高、体重增加、血肌红蛋白升高、活化部分凝血活酶时间延长
偶见	脑利尿钠肽升高、淀粉酶升高、C反应蛋白升高、血压升高、血清淀粉样A蛋白升高、心肌坏死标志物增加[uu]	淀粉酶升高、N末端脑利钠肽激素原增加、脑利尿钠肽升高、α-羟丁酸脱氢酶升高、脂肪酶升高、尿糖检出、血小板计数升高、转氨酶升高、纤维蛋白D-二聚体升高、C反应蛋白升高、低密度脂蛋白升高、肾小球滤过率降低、球蛋白降低、纤维蛋白降解物升高、嗜酸性粒细胞计数降低、心功能检查异常、血同型半胱氨酸升高、脂蛋白a升高

[*]表 2 所示不良反应的发生频率可能不完全归因于斯鲁利单抗单药，也可能受潜在疾病或其他联合用药的影响。

以下术语代表描述某种病症的一组相关事件，而不是单一事件。

a. 贫血（贫血、红细胞计数下降、缺铁性贫血、血红蛋白降低）
b. 白细胞计数降低（白细胞计数降低、白细胞减少症）
c. 血小板计数降低（血小板计数降低、血小板减少症、免疫性血小板减少症）
d. 中性粒细胞计数降低（中性粒细胞计数降低、中性粒细胞减少症、中性粒细胞百分比降低）
e. 淋巴细胞计数降低（淋巴细胞计数降低、淋巴细胞减少症、T-淋巴细胞计数降低）
f. 白细胞增多症（白细胞计数升高、白细胞增多症）
g. 中性粒细胞计数升高（中性粒细胞计数升高、中性粒细胞增多症）
h. 甲状腺功能减退症（甲状腺功能减退症、免疫介导性甲状腺功能减退、继发性甲状腺功能减退症）
i. 甲状腺功能亢进症（甲状腺功能亢进症、免疫介导性甲状腺功能亢进症））
j. 甲状腺炎（自身免疫性甲状腺炎、甲状腺炎、免疫介导性甲状腺炎）
k. 垂体炎（垂体炎、垂体功能减退症、免疫介导性垂体炎）
l. 肾上腺相关疾病（原发性高醛固酮症、免疫介导性肾上腺功能不全、肾上腺疾病、肾上腺功能不全、肾上腺皮质功能亢进）
m. 甲状腺疾病（甲状腺疾病、正常甲状腺功能病态综合征）
n. 低蛋白血症（低白蛋白血症、低蛋白血症、总蛋白降低、血白蛋白降低）

o. 高血糖症或糖尿病（高血糖症、血葡萄糖升高、糖尿病、1 型糖尿病、爆发性 1 型糖尿病、2 型糖尿病）

p. 高尿酸血症（高尿酸血症、血尿酸升高）

q. 异常感觉（异常感觉、感觉减退、神经毒性）

r. 周围神经病（周围神经病、外周感觉神经病、周围感觉运动性神经病、免疫介导性神经病）

s. 脑炎（免疫介导性大脑炎、自身免疫性脑炎）

t. 上呼吸道感染（上呼吸道感染、鼻咽炎）

u. 心律失常（室上性期外收缩、窦性心动过缓、窦性心动过速、室性期外收缩、心律失常、室性心律失常、室上性心动过速、心动过速、房性心动过速、窦性心律失常）

v. 心肌炎（免疫介导性心肌炎、心肌炎）

w. 肺部炎症（肺部炎症、免疫介导性肺病、间质性肺疾病、感染性肺炎、细菌性肺炎、肺脓肿、真菌性肺炎）

x. 呼吸困难（呼吸困难、窒息）

y. 咳嗽（咳嗽、咳痰）

z. 腹痛（腹痛、上腹痛、下腹痛、腹部不适）

aa. 结肠炎（结肠炎、免疫介导的小肠结肠炎、小肠结肠炎、溃疡性结肠炎）

bb. 胰腺炎（急性胰腺炎、免疫介导性胰腺炎）

cc. 反流（胃食管反流病、反流）

dd. 口腔黏膜炎（口腔黏膜炎、阿弗他溃疡、扁平苔藓）

ee. 肝炎（肝损伤、急性肝炎、免疫介导性肝脏疾病、免疫介导的肝炎、肝炎、药物诱导的肝损伤、肝脂肪变性）

ff. 皮疹（皮疹、瘙痒性皮疹、药疹、斑丘疹）

gg. 皮炎（皮炎、过敏性皮炎、免疫介导性皮炎、湿疹、大疱性皮炎、脂溢性皮炎、叶状脂膜炎、皮肤血管炎）

hh. 色素沉着障碍（色素沉着障碍、皮肤色素减退）

ii. 表皮松解（中毒性表皮坏死松解症、表皮松解）

jj. 骨骼肌肉痛（背痛、肌痛、胸部肌肉骨骼疼痛、颈痛、骨痛、肢体疼痛、疼痛）

kk. 蛋白尿（蛋白尿、尿蛋白检出、白蛋白尿）

ll. 血尿症（血尿症、尿潜血阳性、尿红细胞阳性）

mm. 肾炎（肾损伤、急性肾损伤、肾衰、慢性肾脏疾病、肾积水、免疫介导性肾炎、肾功能损害、中毒性肾病）

nn. 乏力（疲乏、乏力）

oo. 发热（发热、体温升高）

pp. 水肿（外周水肿、外周肿胀、面肿、面部水肿）

qq. 失眠（失眠、睡眠质量差、睡眠障碍）

rr. 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）

ss. 血脂升高（血胆固醇升高、血甘油三酯升高、高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症）

tt. 甲状腺功能检查异常（血促甲状腺激素升高、甲状腺功能检查异常、血促甲状腺激素降低、游离三碘甲状腺原氨酸降低、游离甲状腺素升高、三碘甲状腺原氨酸升高、甲状腺球蛋白升高、甲状腺素升高、三碘甲状腺原氨酸减低、游离甲状腺素降低、抗甲状腺抗

体阳性）

uu. 心肌坏死标志物增加（血肌酸磷酸激酶升高、血肌酸磷酸激酶 MB 升高、心肌坏死标志物增加、肌钙蛋白升高、肌钙蛋白 I 升高、肌钙蛋白 T 升高）

vv. 心电图检查异常（心电图 T 波异常、心电图 QT 间期缩短、心电图 QT 间期延长、心电图复极异常、右束支阻滞、左束支阻滞、一度房室传导阻滞、心房传导时间延长、心电图 ST 段压低）

特定不良反应描述

本品的特定不良反应来自于上述 5 项临床研究中 1343 例受试者的安全性信息，其中 214 例接受本品单药治疗，1129 例接受本品联合化疗治疗。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 53 例（3.9%）发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 8 例（0.6%），2 级为 23 例（1.7%），3 级为 15 例（1.1%），4 级为 2 例（0.1%），5 级为 5 例（0.4%）。

至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 2.79 个月（范围：0.03-16.72 个月），中位持续时间为 1.71 个月（范围：0.10-13.34 个月）。13 例（1.0%）患者永久停用本品，30 例（2.2%）患者暂停本品治疗。29 例（2.2%）患者接受过高剂量皮质类固醇治疗（≥40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 68.75mg/日（范围：33.3-225.0 mg/日），中位给药持续时间为 1.25 个月（范围：0.03-9.99 个月）。截至 2022 年 4 月 15 日，有 9 例患者免疫相关性肺炎缓解，至缓解的中位时间为 2.10 个月（范围：0.16-4.34 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 18 例（1.3%）发生了免疫相关性腹泻，其中 1 级为 9 例（0.7%），2 级为 6 例（0.4%），3 级为 3 例（0.2%）；8 例（0.6%）患者发生了免疫介导的结肠炎，其中 2 级为 6 例（0.4%），3 级 1 例（0.1%），5 级 1 例（0.1%）。

至免疫相关性腹泻发生的中位时间为 1.00 个月（范围：0.03-7.95 个月），中位持续时间为 0.33 个月（范围：0.03-1.05 个月）。2 例（0.1%）患者永久停用本品，1 例（0.1%）患者暂停本品治疗。2 例（0.1%）患者接受过高剂量皮质类固

醇治疗（≥40 mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 150.0 mg/日（范围：50.0-250.0 mg/日），中位给药持续时间为 0.12 个月（范围：0.03-0.20 个月）。截至 2022 年 4 月 15 日，有 13 例患者腹泻缓解，至缓解的中位时间为 0.23 个月（范围：0.03-1.05 个月）。

至免疫相关的结肠炎发生的中位时间为 3.43 个月（范围：0.10-5.65 个月），持续的中位时间为 1.84 个月（范围：0.20-4.07 个月）。1 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，6 例（0.4%）患者暂停本品治疗。6 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 63.33 mg/日（范围：50.0-100 mg/日），中位给药持续时间为 1.07 个月（范围：0.26-7.79 月）。截至 2022 年 4 月 15 日，有 5 例患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.99 个月（范围：0.20-2.30 个月）。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中，共 12 例（0.9%）发生免疫相关性肝炎和肝功能障碍。其中 1 级为 1 例（0.1%），2 级为 1 例（0.1%），3 级为 7 例（0.5%），4 级为 2 例（0.1%），5 级为 1 例（0.1%）。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为 1.74 个月（范围：0.43-6.60），持续的中位时间为 1.05 个月（范围：0.53-15.31 个月）。5 例（0.4%）患者永久停止本品治疗，5 例（0.4%）患者暂停本品治疗。5 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：50.0-250.0 mg/日），中位给药持续时间为 0.92 个月（范围：0.56-1.25 个月）。3 例患者病情缓解，至缓解的中位时间为 1.05 个月（范围：0.53-15.31 个月）。

免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中，12 例（0.9%）患者发生免疫相关性肾炎，其中 1 级为 3 例（0.2%），2 级为 6 例（0.4%），3 级为 2 例（0.1%），4 级为 1 例（0.1%）。至免疫相关性肾炎发生的中位时间为 2.28 个月（范围：0.46-9.49 个月），持续的中位时间为 2.50 个月（范围：0.46-4.37 个月）。2 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，2 例（0.1%）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 55 mg/日（范围：50.0-150.0 mg/日），中位给药持续时间为 0.33 个月（范围：0.16-11.43 个月）。截至 2022 年 4 月 15 日，3 例患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.85 个月（范围：0.46-4.14 个月）。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺功能减退症

在接受本品治疗的患者中，共 129 例（9.6%）发生甲状腺功能减退症，其中 1 级为 61 例（4.5%），2 级为 66 例（4.9%），3 级为 2 例（0.1%）。至甲状腺功能减退症发生的中位时间为 3.65 个月（范围：0.89-21.65 个月），中位持续时间为 2.14 个月（范围：0.46-11.07 个月）。有 7 例（0.5%）患者暂停本品治疗。截至 2022 年 4 月 15 日，有 41 例甲状腺功能减退症缓解，至缓解的中位时间为 1.87 个月（范围：0.46-11.07 个月）。

甲状腺功能亢进症

在接受本品治疗的患者中，共 68 例（5.1%）发生甲状腺功能亢进症，其中 1 级为 57 例（4.2%），2 级为 11 例（0.8%）。至甲状腺功能亢进症发生的中位时间为 1.77 个月（范围：0.85-10.61 个月），中位持续时间为 1.54 个月（范围：0.07-8.71 个月）。有 5 例（0.4%）患者暂停本品治疗。截至 2022 年 4 月 15 日，有 45 例甲状腺功能亢进症缓解，至缓解的中位时间为 1.45 个月（范围：0.07-2.89 个月）。

其他免疫相关性内分泌疾病

在接受本品治疗的患者中，共 22 例发生其他内分泌疾病，包括甲状腺炎 8 例（0.6%），1 级为 2 例（0.1%），2 级为 6 例（0.4%）；甲状腺肿 1 例（0.1%），为 2 级；甲状腺疾病 5 例（0.3%），均为 1 级；肾上腺功能不全 7 例，1 级 2 例，2 级 3 例，3 级 2 例；继发性性腺功能减退症 1 例（0.1%），为 2 级。

垂体相关疾病

在接受本品治疗的患者中，共 9 例（0.7%）发生垂体炎，其中 1 级为 2 例（0.1%），2 级为 6 例（0.4%），3 级为 1 例（0.1%）。

至垂体炎发生的中位时间为 6.97 个月（范围：1.68-19.84 个月），中位持续时间为 2.43 个月。3 例（0.2%）患者永久停止本品治疗，3 例（0.2%）患者暂停本品治疗。3 例（0.2%）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：12.50-250.0 mg/日），中位给药持续时间为 1.31 个月（范围：0.20-6.34 个月）。

高血糖症或糖尿病

在接受本品治疗的患者中，共 11 例（0.8%）发生高血糖症或糖尿病，其中

1 级为 2 例（0.1%），2 级为 1 例（0.1%），3 级为 8 例（0.6%）。至高血糖症/糖尿病发生的中位时间为 4.11 个月（范围：2.30-11.10 个月）。11 例患者均未接受皮质类固醇治疗，4 例（0.3%）患者暂停本品治疗，1 例（0.1%）患者永久停用本品治疗。

免疫相关皮肤不良反应

在接受本品治疗的患者中，共 104 例（7.7%）发生免疫相关性皮肤不良反应。其中 1 级为 49 例（3.6%），2 级为 40 例（3.0%），3 级为 13 例（1.0%），4 级为 1 例（0.1%），5 级为 1 例（0.1%）。至免疫相关皮肤不良反应发生的中位时间为 2.14 个月（范围：0.03-18.92 个月），持续的中位时间为 0.76 个月（范围：0.07-8.31 个月）。22 例（1.6%）患者暂停本品治疗，8 例（0.6%）患者永久停用本品治疗。17 例（1.3%）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 50 mg/日（范围：5-250 mg/日），中位给药持续时间为 0.46 个月（范围：0.03-9.72 个月）。截至 2022 年 4 月 15 日，46 例患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.53 个月（范围：0.07-8.31 个月）。

免疫相关性胰腺炎

在接受本品治疗的患者中，共 3 例（0.2%）发生免疫相关性胰腺炎，其中 1 例（0.1%）为 2 级，1 例（0.1%）为 4 级，另 1 例（0.1%）为 5 级。

至免疫相关性胰腺炎的中位时间为 1.48 个月（范围：0.59-1.91 个月），持续中位时间为 0.66 个月（范围：0.16-0.69 个月）。1 例（0.1%）患者暂停本品治疗，2 例（0.1%）患者永久停止本品治疗。2 例患者均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 125 mg/日（范围：100-150 mg/日），中位给药持续时间为 0.18 个月（范围：0.03-0.33 个月）。

免疫相关性心肌炎

在接受本品治疗的患者中，共 5 例（0.4%）发生免疫相关性心肌炎，其中 2 级为 1 例（0.1%），3 级为 1 例（0.1%），5 级为 3 例（0.2%）。至免疫相关性心肌炎发生的中位时间为 0.92 个月（范围：0.26-6.37 个月），持续的中位时间为 0.69 个月（范围：0.30-4.57 个月）。3 例（0.2%）接受了高剂量皮质类固醇（≥40 mg 泼尼松等效剂量），起始剂量为 75 mg/日，给药持续中位时间为 0.30 个月（范围：0.16-2.04 个月）。2 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，2 例（0.1%）患者暂停本品治疗。

其他本品已观察到的免疫相关性不良反应

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：

口腔溃疡 1 级 1 例，3 级 1 例，4 级 1 例；口腔扁平苔藓 1 级 1 例；口腔黏膜炎 2 级 1 例；

关节痛 1 级 3 例，2 级 2 例；肌无力 3 例 1 级，1 例 2 级；关节渗液、自身免疫性肌炎 1 级各 1 例；关节肿胀 2 级 1 例；

脓疱疹 1 级 2 例；带状疱疹 1 级 1 例；

脑炎 3 级 3 例；周围神经病 2 级 1 例，3 级 1 例；神经毒性、面部瘫痪各 1 例，均为 2 级；周围感觉运动性神经病、免疫介导的神经病、脑病各 1 例均为 3 级；

葡萄膜炎 1 级 1 例。

其他抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的（≤1%）免疫相关性不良反应

肝胆系统疾病：肝衰竭；

代谢及营养类疾病：低锌血症；

感染及侵染类疾病：带状疱疹、乙型肝炎再激活；

胃肠系统疾病：牙疼、牙龈疼痛、十二指肠炎；

血管与淋巴管类疾病：血管炎、全身炎症反应综征、毛细血管病；

心脏器官疾病：心包炎；

眼器官疾病：伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、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：脑膜炎、脊髓炎、脑膜脑炎、神经炎、格林巴利综合征（Guillain-Barrésyndrome）、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）、神经痛、带状疱疹后神经痛；

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、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。

输液相关反应

在接受本品治疗的 1343 例患者中，共 14 例（1.1%）患者发生输液相关反应，其中 1 级为 4 例，2 级为 7 例，3 级或 2 级，4 级 1 例。包括：输液反应、药物性超敏反应、超敏反应、速发严重过敏反应。13 例患者经对症处理后均迅速缓解，并继续接受本品治疗。

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。

在接受本品不同剂量治疗的共 1343 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（NAb）。41 例（3.1%）患者在使用本品后至少出现 1 次 ADA 检测阳性。1 例（0.1%）患者在使用本品后出现 NAb 检测阳性。基于现有数据，未发现 ADA 产生对本品药代、安全性及有效性的影响。

【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，应就医并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】）。

垂体相关疾病

在接受本品治疗的患者中有垂体炎或垂体功能减退的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者垂体功能的变化及相应的临床症状和体征。对于症状性 2-3 级垂体功能减退，应暂停本品治疗，并根据需要开始激素替代治疗。对于 2-3 级垂体炎，应暂停本品治疗，如果伴有临床症状，可给予皮质类固醇激素治疗。对于 4 级垂体炎或垂体功能减退，应停止本品治疗，当垂体功能减退或垂体炎的症状改善及垂体功能检查恢复，可根据临床需要重新开始本品治疗。对于危及生命的垂体炎或垂体功能减退，须永久停用本品。应继续监测垂体功能，确保恰当的激素替代治疗（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、2 型糖尿病或爆发性 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】）。

应监测患者的皮肤不良反应，并应排除其他病因。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

其他接受本品治疗的患者较小可能发生的免疫相关不良反应（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（参见【不良反应】）。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

尚未进行本品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 岁老年患者共 535 例，占所有用药患者数的 39.8%，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 76.8%和 73.8%、3 级及以上的药物不良反应发生率分别为 37.8%和 31.7%、导致暂停给药的不良反应发生率为 30.8%和 25.7%、导致永久停药的不良反应为 6.5%和 5.1%，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。

【临床药理】

作用机制

程序性死亡受体 1（PD-1）作为细胞表面受体，是调控 T 细胞功能的重要免疫抑制分子，PD-1 配体（PD-L1 等）表达在抗原提呈细胞、肿瘤细胞上或肿瘤微环境中的其它细胞上，PD-1 与 PD-L1 的结合能抑制 T 细胞增殖和相关细胞因子的分泌。

本品为一种新型注射用重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体。通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合从而加强 T 细胞抗肿瘤等的免疫反应，进而发挥抗肿瘤作用。

药效学

一项在 29 例中国晚期实体瘤患者中进行的本品 I 期研究中，对不同剂量（0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg）斯鲁利单抗注射液单次和多次给药对外周 T 细胞的 PD-1 受体占位和体外白细胞介素-2（IL-2）释放能力进行了研究。PD-1 受体占位结果显示，首次给药后 24 小时，在所有剂量组中，外周循环 T 细胞上的 PD-1 受体几乎被完全占据，受体占有率平均值范围为 98.13%至 100.1%，所有剂量组的 IL-2 刺激比均下降至 1 左右（刺激比范围为 0.9400 至 1.167），表明外周循环中斯鲁利单抗已达到受体结合接近饱和及功能性阻断。直至研究结束，PD-1 受体占有率均保持在较高的水平，IL-2 刺激率均稳定在 1 左右，即 2 周给药 1 次的频率下，0.3 mg/kg 至 10 mg/kg 剂量范围内可稳定维持受体占位的接近饱和状态和持续的功能性阻断。

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 8 项临床研究共 1144 例肿瘤患者的群体药代动力学分析结果。以下是基于群体模型估算的斯鲁利单抗在体重为 65 kg，白蛋白为 41.3 g/L，肿瘤类型为肺癌的男性受试者中的药代动力学参数。

<u>吸收</u>

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。

<u>分布</u>

基于群体药代动力学分析，斯鲁利单抗的分布容积为 5.73 L。

<u>消除</u>

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（CL_0）为 0.225 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 0.695 倍，达到清除率变化最大值一半的时间为 106 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 19.0 天和 24.4 天。

特殊人群药代动力学

<u>儿童和青少年</u>

本品尚无儿童和青少年人群的临床研究数据。

<u>肾功能不全患者</u>

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。

遗传药理学

暂未进行遗传药理学研究。

【临床试验】

晚期微卫星高度不稳定型实体瘤

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、不可切除或转移性微卫星高度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、不可切除或转移性微卫星高度不稳定型或错配修复缺陷型实体瘤的患者，独立影像评估委员会（IRRC）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≤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 IRRC 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、IRRC 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≥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 IRRC 评估的关键有效性结果总结见表 3 和表 4。

表 3 HLX10-010-MSI201 研究由 IRRC 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，IRRC 基于 RECIST 1.1 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，IRRC 基于 RECIST 1.1 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），IRRC 基于 RECIST 1.1 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 4 不同瘤种 IRRC 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）			
		ORR，n（%）		DoR 范围（月）
	N	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。

局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌

HLX10-004-NSCLC303 是一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究，旨在评估斯鲁利单抗联合卡铂和白蛋白紫杉醇的疗效和安全性。该研究的主要入选标准是局部晚期或转移性鳞状 NSCLC，并且既往未对其进行全身系统性治疗，ECOG 评分≤1 分，且独立影像评估委员会（IRRC）根据 RECIST 1.1 评估至少有一个可测量病灶。1 年内需要全身治疗的自身免疫性疾病患者；或既往曾接受过其他针对免疫检查点的抗体/药物（如 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等）或之前 3 个月曾接受过根治性放射治疗的患者都不符合研究资格。

按照肿瘤 PD-L1 表达（TPS<1%, 1%≤TPS<50%, TPS≥50%）、NSCLC 分期（IIIB, IIIC 或IV期）以及亚洲人群（是 vs.否）对随机分组进行分层。患者按照 2:1 随机分配至斯鲁利单抗（4.5 mg/kg）联合化疗（卡铂+白蛋白紫杉醇）组和安慰剂联合化疗（卡铂+白蛋白紫杉醇）组。所有研究药物均通过静脉输注给药。

用斯鲁利单抗或安慰剂持续治疗至由 IRRC 根据 RECIST 1.1 定义的疾病进展、发生不可接受的毒性或最长约 24 个月。如果出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展之后，根据研究者的判断，患者临床稳定并可以获得临床获益，则允许继续斯鲁利单抗治疗，直至确认疾病进展。安慰剂组患者在疾病进展后可给予斯鲁利单抗单药治疗。

每 6 周进行一次肿瘤状态评估，持续至第 48 周，此后每 12 周进行一次评估。主要的有效性终点是无进展生存期（PFS，IRRC 根据 RECIST 1.1 进行评估），次要的有效性终点是总生存期、客观缓解率和缓解持续时间。

全球研究中，共随机入组 537 例患者。其中，358 例患者随机分配到斯鲁利单抗组，179 例患者随机分配到安慰剂组。研究人群特征为：中位年龄 63.0 岁（范围：35-86 岁）；90.9%为男性；66.9%为亚洲人（均来自中国）；82.9%患者的 ECOG 体力状态为 1（82.9%）。71.7%患者的肿瘤分期为 IV 期，37.8%患者的肿瘤 PD-L1 表达 TPS<1%。

HLX10-004-NSCLC303 全球人群中，与随机分配到安慰剂联合卡铂和白蛋白紫杉醇的患者相比，随机分配到斯鲁利单抗联合卡铂和白蛋白紫杉醇的患者的 PFS 和 ORR 均有显著改善（见表 5 和图 1、图 2）。截止到 2021 年 3 月 30 日，总生存期的信息量约为 40%（120 例死亡事件），结果仍不成熟。

表 5 HLX10-004-NSCLC303 研究全球人群有效性结果（意向治疗人群）

截止日期 2021-3-30	**独立影像评估 IRRC（RECIST 1.1）**	
	斯鲁利单抗+卡铂+白蛋白紫杉醇 N=358	**安慰剂+卡铂+白蛋白紫杉醇 N=179**
PFS		
事件数（%）	146 (40.8%)	93 (52.0%)
中位值（月）（95% CI）	8.28 (6.90,10.38)	5.72 (5.22,6.83)
风险比*（95% CI）	0.55 (0.42,0.73)	
P 值	<0.001	
OS		
事件数（%）	76 (21.2%)	44 (24.6%)
中位值（月）（95% CI）	- (17.35,-)	- (13.11,-)
风险比*（95% CI）	0.75 (0.52,1.10)	
P 值	0.138	
总体缓解率		
总体缓解率	230 (64.2%)	80 (44.7%)
（95% CI）	(59.0%,69.2%)	(37.3%,52.3%)
缓解持续时间		
中位缓解持续时间，月（范围）	9.43 (0.0,17.8)	5.36 (0.0,12.6)
缓解持续时间≥6 个月的百分比	62.1%	34.0%

*基于分层的 Cox 比例风险模型

图 1 HLX10-004-NSCLC303 研究全球人群无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

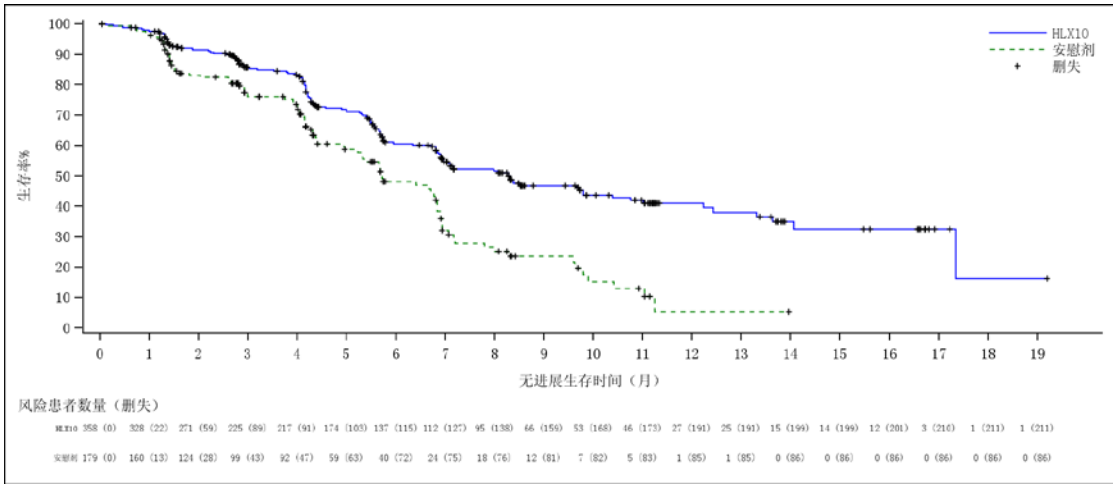
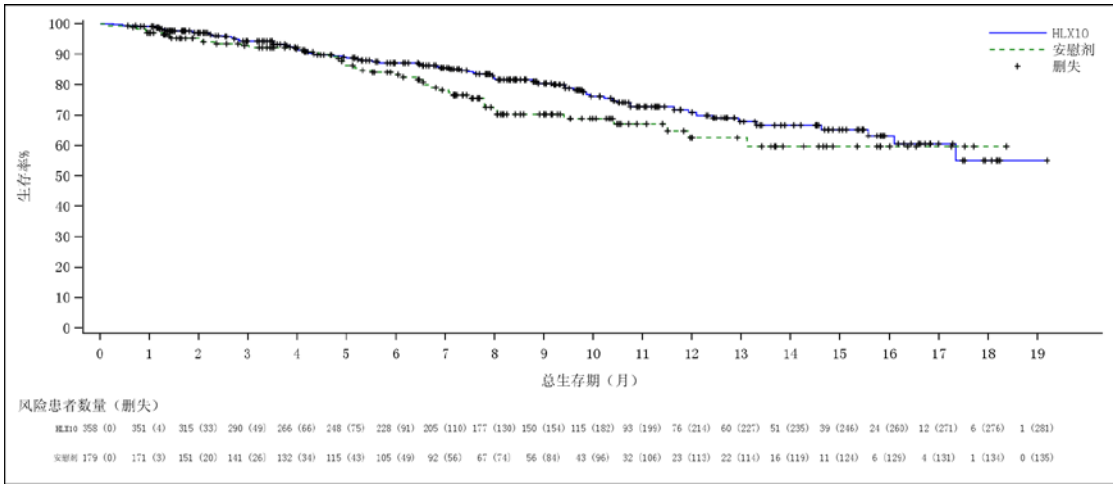


图 2 HLX10-004-NSCLC303 研究全球人群总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）



广泛期小细胞肺癌

HLX10-005-SCLC301 研究为评估斯鲁利单抗或安慰剂联合卡铂和依托泊苷用于广泛期小细胞肺癌一线治疗有效性和安全性的随机、双盲、多中心、安慰剂对照研究。该研究的主要入选标准是组织学或细胞学确诊为 ES-SCLC，并且既往未对其进行全身系统性治疗，ECOG 评分≤1 分，且独立影像评估委员会（IRRC）根据 RECIST 1.1 评估至少有一个可测量病灶。本研究排除了需要全身治疗的自身免疫性疾病患者，或既往曾接受过其他针对免疫检查点的抗体/药物（如 PD-1、PD-L1、CTLA-4 等）或之前 3 个月曾接受过根治性放射治疗的患者。

按照肿瘤 PD-L1 表达水平（阴性：TPS<1%，阳性：TPS≥1%或不可评价/不

可用）、脑转移（是 vs.否）、年龄（≥65 岁 vs. <65 岁）对随机分组进行分层。患者按照 2:1 随机分配至斯鲁利单抗（4.5 mg/kg）联合化疗（卡铂+依托泊苷）组或安慰剂联合化疗（卡铂+依托泊苷）组。所有研究药物均通过静脉输注给药。

用斯鲁利单抗或安慰剂持续治疗至出现疾病进展、死亡、毒性不能耐受、撤回同意或方案规定的其他原因（以先发生者为准）。每 6 周进行一次肿瘤状态评估，持续至第 48 周，此后每 12 周进行一次评估。如果出现 RECIST 1.1 定义的疾病进展之后，则停止初始治疗。若受试者出现疾病进展（第一次 PD）且临床稳定，则随后接受二线化疗（二线化疗的选择可参见NCCN指南或ESMO指南），研究者酌情决定除二线化疗外，继续按照方案分配的治疗给予盲态斯鲁利单抗或安慰剂，直至出现第二次疾病进展、毒性不能耐受、死亡、撤回同意或失访。因不良事件、撤回同意或因疾病进展以外的任何原因永久终止初始治疗的受试者，不符合 PD 后治疗资格。

HLX10-005-SCLC301 全球研究共随机入组 585 例患者。其中，389 例患者随机分配到斯鲁利单抗组，196 例患者随机分配到安慰剂组。研究人群特征为：中位年龄 62.0 岁（范围：28-83 岁）；82.2%为男性；68.5%为亚洲人。入组时有 80.9%的患者的肿瘤分期为 IV 期，基线时有 80.2%的患者的肿瘤 PD-L1 表达 TPS<1%。

主要的有效性终点是 OS，次要的有效性终点是 IRRC 和研究者根据 RECIST 1.1 评估的 PFS、研究者根据 iRECIST 评估的 PFS、研究者根据 RECIST 1.1 评估的 PFS2、IRRC 和研究者根据 RECIST 1.1 评估的 ORR、IRRC 和研究者根据 RECIST 1.1 评估的 DOR。

期中分析数据截止日期为 2021 年 10 月 22 日，HLX10-005-SCLC301 全球人群中，与随机分配到安慰剂联合卡铂和依托泊苷的患者相比，随机分配到斯鲁利单抗联合卡铂和依托泊苷的患者的 OS 和 PFS 均有显著改善（见表 6、图 3 和图 4）。

表 6 HLX10-005-SCLC301 研究全球人群有效性结果（意向治疗人群）

终点指标	斯鲁利单抗+卡铂+依托泊苷 （N=389）	安慰剂+卡铂+依托泊苷 （N=196）
总生存期（OS）		

终点指标	斯鲁利单抗+卡铂+依托泊苷（N=389）	安慰剂+卡铂+依托泊苷（N=196）
事件数（%）	146（37.5%）	100（51.0%）
中位值（月）（95% CI）	15.38（13.273，NA）	10.91（9.955，14.324）
风险比*（95% CI）	0.63（0.489，0.818）	
P 值	<0.001	
无进展生存期（PFS，IRRC 根据 RECIST 1.1 评估）		
事件数（%）	223（57.3%）	151（77.0%）
中位值（月）（95% CI）	5.72（5.520，6.899）	4.34（4.205，4.501）
风险比*（95% CI）	0.48（0.383，0.590）	
P 值	<0.001	
客观缓解率（ORR，IRRC 根据 RECIST 1.1 评估）		
ORR，n（%）	312（80.2%）	138（70.4%）
（95% CI）	（75.89，84.05）	（63.49，76.70）
缓解持续时间（DOR，IRRC 根据 RECIST 1.1 评估）		
中位值（月）（95% CI）	5.55（4.238，6.801）	3.22（2.924，4.172）
风险比*（95% CI）	0.48（0.369，0.616）	
P 值	<0.001	

*基于分层的 Cox 比例风险模型

图 3 HLX10-005-SCLC301 研究全球人群总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

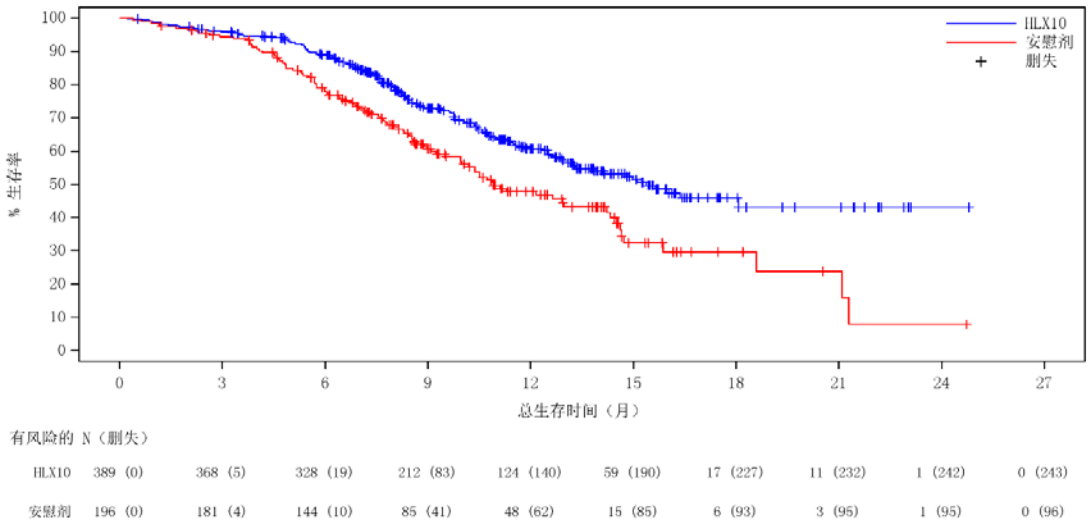
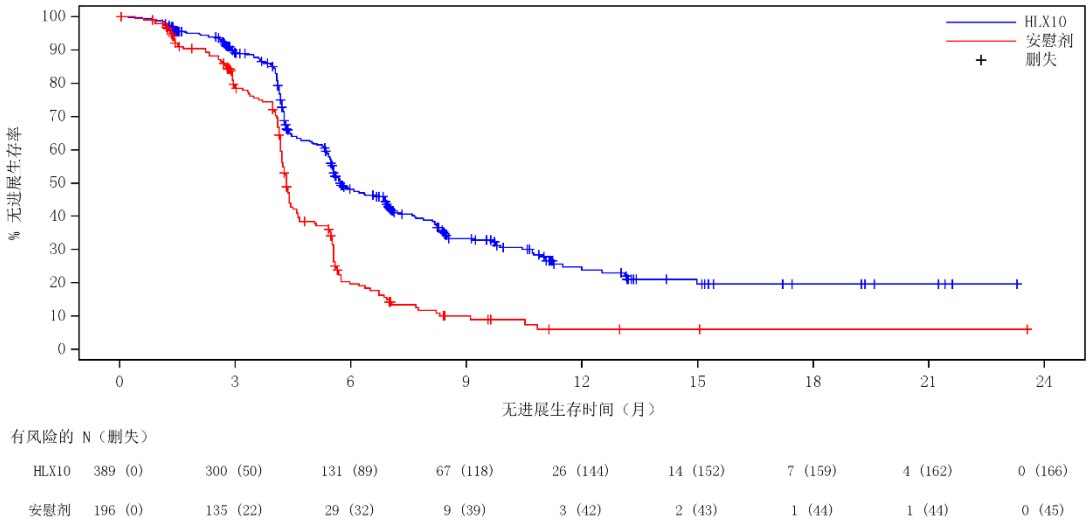


图 4 HLX10-005-SCLC301 研究全球人群无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）



局部晚期/复发或转移性食管鳞状细胞癌

HLX10-007-EC301 研究为一项随机、双盲、多中心、III 期临床研究，比较斯鲁利单抗联合化疗（顺铂+5-FU）与安慰剂联合化疗（顺铂+5-FU）一线治疗局部晚期/复发或转移性食管鳞状细胞癌患者的疗效和安全性。入组的患者为经组织学确诊的不可手术切除或通过放化疗治愈的局部晚期/复发或远处转移的食管鳞状细胞癌（包括胃食管结合部）且肿瘤标本采用免疫组化法检测 CPS≥1 的 PD-L1 阳性，并且既往未接受过针对本次复发或转移肿瘤的系统性抗肿瘤治疗，IRRC 根据 RECIST 1.1 评估至少具有一个可测量病灶，ECOG 评分 0-1 分。本研究排除了有活动性的自身免疫性疾病、有免疫缺陷史、中枢神经系统转移、既往接受过 PD-1/PD-L1 抗体治疗等患者。

按照 PD-L1 表达水平（1≤CPS<10 vs. CPS≥10）、年龄（≥65 岁 vs. <65 岁）、肿瘤状态（局部晚期 vs. 远处转移）对随机分组进行分层。患者按照 2:1 随机分配至斯鲁利单抗（3.0 mg/kg）联合化疗（顺铂+5-FU）组或安慰剂联合化疗（顺铂+5-FU）组。

用斯鲁利单抗联合化疗或安慰剂联合化疗持续治疗，直至失去临床受益、死亡、毒性不能耐受、撤回知情同意或方案规定的其他原因（以先发生者为准）。在筛选时进行肿瘤评估（作为基线），前 48 周每 6 周进行一次肿瘤评估，随后每 12 周进行一次，出现疾病进展但经研究者评价确定仍可获益的受试者可继续接受原治疗方案治疗。后续影像学检查确认为证实的疾病进展（iCPD）（iRECIST

标准），则受试者出组进入随访期。

HLX10-007-EC301 研究共入组 551 例受试者。其中，368 例患者随机分配到斯鲁利单抗组，183 例患者随机分配到安慰剂组。研究人群基线特征为：中位年龄 64 岁（范围：34-75 岁）；470 例（85.3%）为男性；入组时，73.5%的患者 ECOG PS 评分为 1 分，其余为 0 分。受试者肿瘤临床分期以IVB 期为主，为 476 例（86.4%）。

主要有效性终点为 OS 和 IRRC 根据 RECIST 1.1 评估的 PFS。次要有效性终点包括由 IRRC 根据 iRECIST 标准评估的 PFS；由研究者分别根据 RECIST 1.1、iRECIST 标准评估评估的 PFS；由 IRRC 和研究者分别根据 RECIST 1.1、iRECIST 标准评估的 ORR；由 IRRC 和研究者分别根据 RECIST 1.1、iRECIST 标准评估的 DOR。

期中分析数据截止日期为 2022 年 4 月 15 日，在意向治疗人群中，与安慰剂联合顺铂和 5-FU 的患者相比，斯鲁利单抗联合顺铂和 5-FU 的患者的 OS 和 PFS 结果见表 7、图 5、图 6。

表 7 HLX10-007-EC301 研究有效性结果（意向治疗人群）

终点指标	**斯利鲁单抗+顺铂+氟尿嘧啶（N=368）**	**安慰剂+顺铂+氟尿嘧啶（N=183）**
总生存期（OS）		
事件数（%）	163（44.3%）	104（56.8%）
中位值（月）（95% CI）	15.3（13.96，18.63）	11.8（9.69，14.03）
风险比*（95% CI）	0.68（0.529，0.871）	
P 值	0.0020	
无进展生存期（PFS，IRRC 根据 RECIST 1.1 评估）		
事件数（%）	219（59.5%）	129（70.5%）
中位值（月）（95% CI）	5.8（5.68，6.93）	5.3（4.30，5.55）
风险比*（95% CI）	0.60（0.476，0.747）	
P 值	＜0.0001	
客观缓解率（ORR，IRRC 根据 RECIST 1.1 评估）		
ORR，n（%）	242（65.8%）	92（50.3%）

终点指标	斯利鲁单抗+顺铂+氟尿嘧啶（N=368）	安慰剂+顺铂+氟尿嘧啶（N=183）
（95% CI）	（60.7%，70.6%）	（42.8%，57.7%）
缓解持续时间（DOR，IRRC 根据 RECIST 1.1 评估）		
中位值（月）（95% CI）	5.8（5.32，7.29）	4.2（3.88，5.09）
风险比*（95% CI）	0.54（0.401，0.740）	
P 值	＜0.0001	

*基于分层的 Cox 比例风险模型

图 5 HLX10-007-EC301 研究总生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）

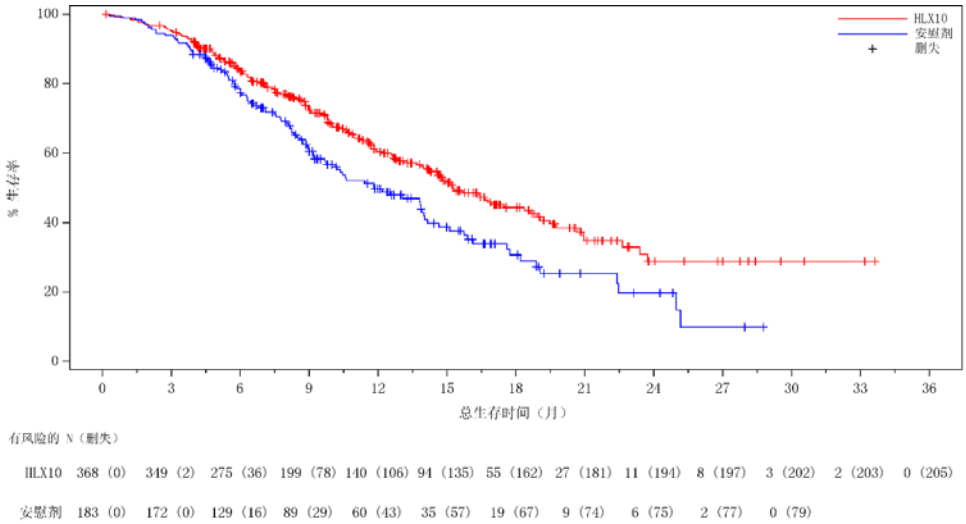
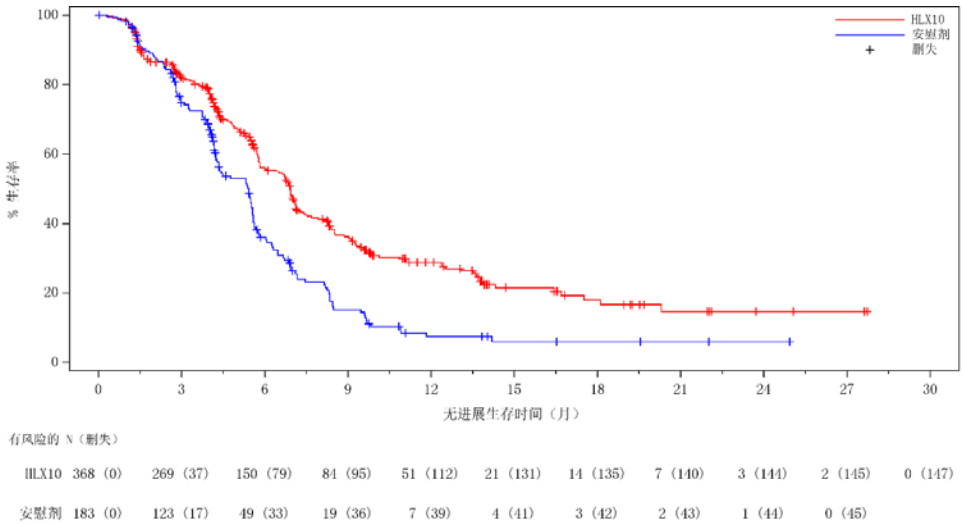


图 6 HLX10-007-EC301 研究无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线（意向治疗人群）



【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。

【贮藏】

2-8 ℃避光保存和运输。请勿冷冻。

【包装】

中硼硅玻璃管制注射剂瓶，注射制剂用氯化丁基橡胶塞，抗生素瓶用铝塑组合盖。每瓶 10 mL，1 瓶/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

药品注册标准：YBS00552023

【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