

核准日期：2019 年 12 月 26 日
修改日期：2020 年 04 月 09 日
2020 年 11 月 19 日
2021 年 01 月 12 日
2021 年 03 月 22 日
2021 年 06 月 22 日
2021 年 08 月 09 日
2021 年 12 月 31 日
2022 年 03 月 08 日
2022 年 04 月 08 日
2022 年 05 月 18 日
XXXX 年 XX 月 XX 日

替雷利珠单抗注射液说明书

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。

【药品名称】

通用名称：替雷利珠单抗注射液

商品名称：百泽安

英文名称：Tislelizumab Injection

汉语拼音：Tileilizhu Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：替雷利珠单抗，针对程序性死亡受体-1 (PD-1) 的人源化单克隆抗体 (IgG4 变体)。

辅料：柠檬酸钠二水合物、柠檬酸一水合物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、L-组氨酸、海藻糖二水合物、聚山梨酯 20 和注射用水。

【性状】

本品为澄清至可带轻微乳光，无色至淡黄色液体。

【适应症】

经典型霍奇金淋巴瘤

本品适用于至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤的治疗。

本适应症是基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

尿路上皮癌

本品适用于 PD-L1 高表达的含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌的治疗。

本适应症是基于一项单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

非小细胞肺癌

本品联合紫杉醇和卡铂或注射用紫杉醇（白蛋白结合型）和卡铂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的一线治疗。

本品联合培美曲塞和铂类化疗用于表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、不可手术切除的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗。

本品单药适用于治疗表皮生长因子受体（EGFR）基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶（ALK）阴性、既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）成人患者，以及 EGFR 和 ALK 阴性或未知的，既往接受过含铂方案化疗后疾病进展或不可耐受的局部晚期或转移性鳞状 NSCLC 成人患者。

肝细胞癌

本品适用于至少经过一种全身治疗的肝细胞癌（HCC）的治疗。

本适应症是基于一项 II 期临床试验的客观缓解率和总生存期结果给予的附条件批准。本适应症的完全批准将取决于正在开展中的确证性随机对照临床试验能否证实本品治疗相对于标准治疗的显著临床获益。

高度微卫星不稳定型实体瘤

本品适用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定型（MSI-H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）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。

食管鳞状细胞癌

本品适用于既往接受过一线标准化疗后进展或不可耐受的局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌的治疗。

鼻咽癌

本品联合吉西他滨和顺铂用于复发或转移性鼻咽癌的一线治疗。

【规格】

100mg (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。

在局部晚期或转移性尿路上皮癌中使用本品应选择 PD-L1 高表达的患者。PD-L1 表达由国家药品监督管理局批准的检测方法进行评估。

PD-L1 表达是通过免疫组化法进行测定，PD-L1 高表达定义为：

- 如果肿瘤浸润免疫细胞数>1%，则定义为≥25%的肿瘤细胞或≥25%的免疫细胞存在 PD-L1 表达；
- 如果肿瘤浸润免疫细胞数≤1%，则定义为≥25%的肿瘤细胞或所有免疫细胞（100%）存在 PD-L1 表达。

在使用本品治疗 MSI-H/dMMR 成人晚期实体瘤前，需要明确 MSI-H/dMMR 的状态，应采用经过充分验证的检测方法确定存在 MSI-H/dMMR 方可使用本品治疗。

推荐剂量

本品采用静脉输注的方式给药，推荐剂量为 200 mg，每 3 周给药 1 次。用药直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。

本品与化疗联用时，若为同日给药则先输注本品。

有可能观察到非典型疗效反应（例如最初几个月内肿瘤暂时增大或出现新的病灶，随后肿瘤缩小或新病灶消失）。如果患者临床症状稳定或持续减轻，即使有初步的疾病进展表现，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。有关暂停给药和永久停药的指南，请参见表 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: 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 |
|-----------------|---|----------------------------------|
| 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 (适用于非肝细胞癌患者) | 2 级，天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 为正常值上限 (ULN) 的 3~5 倍 | 暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级 |
| | 或总胆红素 (TBIL) 为 ULN 的 1.5~3 倍 | |
| | 3 级，AST 或 ALT 为 ULN 的 5~20 倍，或 TBIL 为 ULN 的 3~10 倍 | 永久停药 |
| | 4 级，ALT 或 AST>ULN 的 20 倍或 TBIL>ULN 的 10 倍 | |
| 肝炎 (适用于肝细胞癌患者) | AST 或 ALT 为 ULN 的 3~5 倍，若基线状态在正常范围内 | 暂停给药，直至不良反应恢复至 0~1 级或者至基线状态后恢复给药 |
| | AST 或 ALT 为 ULN 的 5~10 倍，若基线状态 AST 或 ALT 为 ULN 的 1~3 倍 | |
| | AST 或 ALT 为 ULN 的 8~10 倍，若基线状态 AST 或 ALT 为 ULN 的 3~5 倍 | |
| | AST 或 ALT>ULN 的 10 倍 | 永久停药 |
| | 或 TBIL>ULN 的 3 倍 | |
| 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 | | |
| 垂体炎 | 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 |

| 免疫相关不良反应 | 严重程度 | 治疗调整 |
|------------|--|---|
| 甲状腺疾病 | 2级或3级甲状腺功能减退 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级 |
| | 2级或3级甲状腺功能亢进 | |
| | 4级甲状腺功能减退 | 永久停药 |
| | 4级甲状腺功能亢进 | |
| 肾上腺功能不全 | 2级 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级 |
| | 3级或4级 | 永久停药 |
| 高血糖或I型糖尿病 | 3级 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级 |
| | 4级 | 永久停药 |
| 皮肤不良反应 | 3级，或疑似史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）或中毒性表皮坏死松解症（Toxic Epidermal Necrolysis, TEN） | 暂停给药，直至症状缓解或恢复至基线水平，且皮质类固醇 ≤ 10 mg/天（在医生排除SJS/TEN前，不可重新开始本品治疗） |
| | 4级，或确认SJS或TEN | 永久停药 |
| 血小板减少症 | 3级或4级 | 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 | 3级或4级血淀粉酶升高或脂肪酶升高 | 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级 |
| | 2级或3级胰腺炎 | |
| | 2级心肌炎* | |
| | 2级脑炎 | |
| | 2级或3级首次发生的其他免疫相关性不良反应 | |

| 免疫相关不良反应 | 严重程度 | 治疗调整 |
|------------|---|------------------------------|
| | 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 | 永久停药 |
| | 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（内分泌疾病除外） | |
| | 末次给药后 12 周内 2 级或 3 级不良反应未改善到 0~1 级（内分泌疾病除外） | 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：按照美国国立癌症研究所的不良事件通用术语评估标准 5.0 版（NCI-CTCAE v5.0）确定严重程度分级。

*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

适用于非肝细胞癌患者：轻度肝功能不全患者无需进行剂量调整，中度或重度肝功能不全患者不推荐使用，没有对重度肝功能异常患者进行本品的相关研究。

适用于肝细胞癌患者：轻度、中度肝功能不全患者无需调整剂量，没有对重度肝功能异常患者进行本品的相关研究。

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

尚无本品在 18 岁以下儿童及青少年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无需进行剂量调整。

给药方法

本品仅供静脉输注使用。第一次输注时间应不短于 60 分钟；如果耐受良好，则后续每一次输注时间应不短于 30 分钟。输注时所采用的输液管须配有一个无菌、无热原、低蛋白结合的输液管过滤器（孔径 0.2 或 0.22 μm）。

本品不得采用静脉推注或单次快速静脉注射给药。将本品用注射用氯化钠溶液（9 mg/ml，0.9%）稀释至 1~5 mg/ml 之间的浓度后进行静脉输注。

给药前药品的稀释指导如下：

溶液制备和输液

- 请勿摇晃药瓶。
- 药品从冰箱中取出后，稀释前可在室温下（25°C 及以下），最长放置 2 小时。
- 应目视检查注射用药是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种澄清至微乳光、无色至淡黄色液体。如观察到可见颗粒或异常颜色，应弃用药物。
- 抽取两瓶本品注射液（共 20 ml，含本品 200 mg），转移到含有注射用氯化钠溶液（9 mg/ml，0.9%）的静脉输液袋中，制备终浓度范围为 1~5 mg/ml。将稀释液缓慢翻转混匀。
- 本品不含任何防腐剂。建议从冰箱取出后立即进行溶液制备，稀释后溶液建议立即使用。如不能立即使用，稀释液可保存不超过 24 小时，该 24 小时包括冷藏条件下（2~8°C）储存不超过 20 小时，以及恢复至室温（25°C 及以下）且完成输液不超过 4 小时。
- 本品不得冷冻。
- 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。必须丢弃药瓶中剩余的任何未使用的药物。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的可能由本品引起的不良反应近似发生率。由于临床试验在各种不同条件下进行，因此在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。

安全性特性总结

单药治疗

本产品单药治疗的安全性信息来自八项单药临床研究（BGB-A317-001[N=451]、BGB-A317-102[N=300]、BGB-A317-203[N=70]、BGB-A317-204[N=113]、BGB-A317-208[N=249]、BGB-A317-209[N=80]、BGB-A317-303 替雷利珠单抗组[N=534]和 BGB-A317-302 替雷利珠单抗组[N=255]），共涉及 2052 例患者。肿瘤类型包括非小细胞肺癌（N=639）、肝细胞癌（N=317）、食管鳞状细胞癌（N=307）、尿路上皮癌（N=152）、结直肠癌（N=103）、胃或胃食管交界处癌（N=87）、经典型霍奇金淋巴瘤（N=70）、卵巢癌（N=52）、肾细胞癌（N=37）、黑色素瘤（N=36）、乳腺癌（N=32）、头颈部鳞状细胞癌（N=29）、鼻咽癌（N=27）、食管腺癌（N=27）、子宫内膜癌（N=20）、胆管癌（N=18）、胰腺癌（N=10）、小细胞神经内分泌癌（N=10）、肉瘤（N=10）、及其他肿瘤类型（每种肿瘤类型患者数<10）。上述八项研究中 1614 例接受了 200 mg 每 3 周 1 次的本品治疗，355 例接受了 5 mg/kg 每 3 周 1 次的本品治疗，各有 26 例分别接受了 2 mg/kg 或 5 mg/kg 每 2 周 1 次的本品治疗，21 例接受了 2 mg/kg 每 3 周 1 次的本品治疗，7 例接受了 10 mg/kg 每 2 周 1 次的本品治疗，3 例接受了 0.5 mg/kg 每 2 周 1 次的本品治疗。本品中位给药时间为 4.1 月（范围：0.1~56.1 月），38.5%的患者接受本品治疗≥6 个月，21.6%的患者接受本品治疗≥12 个月。

接受本品单药治疗的 2052 例患者中所有级别的不良反应发生率为 69.7%，发生率≥10%的不良反应包括：甲状腺功能减退、疲乏、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、贫血和皮疹。3 级及以上不良反应发生率为 17.9%，发生率≥1%的包括：贫血、肺炎（非感染性）、天门冬氨酸氨基转移酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高及肺部感染。

与化疗联合治疗

本产品与化疗联用治疗的安全性信息来自如下临床研究：BGB-A317-307[N=238]，BGB-A317-304[N=222]，BGB-A317-206[N=54]，BGB-A317-309[N=131]和 BGB-A317-205[N=30]，共涉及 675 例患者。肿瘤类型包括鳞状非小细胞肺癌（N=259）、非鳞状非小细胞肺癌（N=238）、小细胞肺癌（N=17）、鼻咽癌（N=131）、食管鳞状细胞癌（N=15）、胃腺癌或胃食管结合部腺癌（N=15）。患者均接受了 200 mg 每 3 周 1 次的本品治疗。本品中位给药时间为 32.6 周（范围：1.1~122.9 周），66.3%的患者接受本品治疗≥6 个月，14.2%的患者接受本品治疗≥12 个月。

接受本品联合化疗患者人群 (N=675) 中, 所有级别不良反应的发生率为 81.8% (研究者判定为与本品相关的不良反应发生率), 最常见的 (发生率 \geq 20%) 所有级别不良反应包括: 贫血、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。

接受本品联合化疗患者人群 (N=675) 中, 3 级及以上不良反应的发生率为 30.4% (研究者判定为与本品相关的不良反应发生率), 发生率 \geq 2% 的 3 级及以上不良反应包括: 中性粒细胞减少症 (13.0%)、白细胞减少症 (9.0%)、贫血 (5.6%)、血小板减少症 (5.2%)、皮疹 (2.4%)、肺部炎症 (非感染性) (2.2%)。

不良反应汇总表

表 2 列出了本品在临床研究中单药治疗 (2052 例患者) 或与化疗联合治疗 (675 例患者) 中观察到的不良反应。本品单药治疗已知的不良反应, 即使可能尚未在本品联合化疗的临床研究中观察到, 仍有可能在本品联合化疗的治疗中出现。以下不良反应按系统器官分类和发生频率列出。频率定义为: 十分常见 (\geq 1/10); 常见 (\geq 1/100 至 $<$ 1/10); 偶见 (\geq 1/1000 至 $<$ 1/100); 罕见 (\geq 1/10000 至 $<$ 1/1000); 十分罕见 ($<$ 1/10000)。在各个频率组中, 不良反应按首选术语的频率降序排列。本品与化疗联合的不良反应与本品和化疗均可能有关。

表 2：使用本品治疗患者的药物不良反应*

| | 单药治疗 | 与化疗联合 |
|------------------|---|--|
| 感染及侵染类疾病 | | |
| 十分常见 | | 上呼吸道感染 ^b ，肺部感染 ^a |
| 常见 | 肺部感染 ^a | 尿路感染 |
| 偶见 | 上呼吸道感染 ^b ，尿路感染 | 腹部感染 |
| 罕见 | 腹部感染，感染性休克 | |
| 血液及淋巴系统疾病 | | |
| 十分常见 | 贫血 ^c | 贫血 ^c ，白细胞减少症 ^d ，中性粒细胞减少症 ^e ，血小板减少症 ^f ，淋巴细胞减少症 ^g |
| 常见 | 白细胞减少症 ^d ，中性粒细胞减少症 ^e ，血小板减少症 ^f ，淋巴细胞减少症 ^g | |
| 免疫系统紊乱 | | |
| 常见 | 输液相关反应 ^h | 输液相关反应 ^h |
| 内分泌系统疾病 | | |
| 十分常见 | 甲状腺功能减退 ⁱ | 甲状腺功能减退 ⁱ |
| 常见 | 甲状腺功能亢进 ^j ，甲状腺炎 ^k | 甲状腺功能亢进 ^j ，糖尿病 ^l |
| 偶见 | 糖尿病 ^l ，肾上腺功能不全 | 甲状腺炎 ^k ，肾上腺功能不全，甲状旁腺功能减退 |
| 罕见 | 下垂体炎 ^m ，甲状旁腺功能减退 | |
| 代谢及营养类疾病 | | |
| 十分常见 | | 食欲减退，低蛋白血症 ⁿ ，低钠血症，低钾血症，高血糖症 |
| 常见 | 食欲减退，低钠血症，高尿酸血症，低钾血症，高血糖症，低蛋白血症 ⁿ | 高尿酸血症，高脂血症 ^o |
| 偶见 | 高脂血症 ^o | |
| 精神病类 | | |
| 常见 | 失眠 | 失眠 |
| 神经系统病变 | | |

| | 单药治疗 | 与化疗联合 |
|--------------------|--|---|
| 十分常见 | | 异常感觉 ^p |
| 常见 | 异常感觉 ^p | 头晕, 头痛, 周围神经病 ^r |
| 偶见 | 头痛, 头晕, 嗜睡 ^q , 周围神经病 ^r | 神经痛, 嗜睡 ^q |
| 罕见 | 神经痛 | |
| 眼部疾病 | | |
| 常见 | 视觉损害 ^s | 眼炎症 ^t |
| 偶见 | 干眼, 眼炎症 ^t , 视网膜病 ^u | 干眼, 视觉损害 ^s |
| 心脏疾病 | | |
| 常见 | 心律不齐 ^v | 心律不齐 ^v , 心肌炎 ^w |
| 偶见 | 心肌炎 ^w | |
| 罕见 | 心包炎 | |
| 血管性疾病 | | |
| 常见 | 高血压 ^x | 高血压 ^x , 低血压, 潮热 ^y |
| 偶见 | 潮热 ^y , 低血压 | |
| 呼吸系统、胸及纵膈疾病 | | |
| 十分常见 | | 咳嗽 ^{aa} |
| 常见 | 肺部炎症(非感染性) ^z , 咳嗽 ^{aa} , 呼吸困难 | 呼吸困难, 肺部炎症(非感染性) ^z |
| 偶见 | 发音困难, 呼吸衰竭 | 发音困难, 呼吸衰竭 |
| 胃肠疾病 | | |
| 十分常见 | | 恶心, 呕吐, 便秘, 腹痛 ^{bb} , 腹泻 |
| 常见 | 恶心, 腹泻, 呕吐, 腹痛 ^{bb} , 便秘 | 口腔溃疡 ^{dd} , 口干, 口腔黏膜炎, 吞咽困难, 胃食管反流病, 消化不良 |
| 偶见 | 口干, 结肠炎 ^{cc} , 口腔溃疡 ^{dd} , 消化不良, 胃肠出血 ^{ee} , 口腔炎, 肠梗阻 ^{ff} , 胃食管反流病, 吞咽困难, 胰腺炎 ^{gg} , 胃炎 ^{hh} , 牙龈出血 | 结肠炎 ^{cc} , 胃炎 ^{hh} , 牙龈出血, 胃肠出血 ^{ee} , 肠梗阻 ^{ff} |
| 肝胆系统疾病 | | |
| 常见 | 肝炎 ⁱⁱ | 肝功能异常, 肝炎 ⁱⁱ |

| | 单药治疗 | 与化疗联合 |
|-----------------------|---|--|
| 偶见 | 肝功能异常 | 肝衰竭 |
| 罕见 | 肝衰竭 | |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | | |
| 十分常见 | 皮疹 ^{jj} | 脱发, 皮疹 ^{jj} |
| 常见 | 瘙痒症 ^{kk} , 皮炎 ^{ll} | 瘙痒症 ^{kk} , 皮炎 ^{ll} |
| 偶见 | 皮肤干燥, 脱发, 多汗 ^{mmm} , 白癜风 ⁿⁿ , 红斑 ^{oo} , 掌跖红肿综合征 | 多汗 ^{mmm} , 掌跖红肿综合征, 皮肤干燥, 红斑 ^{oo} , 白癜风 ⁿⁿ |
| 肌肉骨骼及结缔组织疾病 | | |
| 常见 | 关节痛, 关节炎 ^{pp} , 肌炎 ^{qq} | 关节痛, 骨骼肌肉疼痛 ^{rr} , 肌炎 ^{qq} , 肌痛, 关节炎 ^{pp} |
| 偶见 | 肌痛, 骨骼肌肉疼痛 ^{rr} | |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | | |
| 常见 | 蛋白尿 ^{ss} | 蛋白尿 ^{ss} , 肾炎 ^{tt} |
| 偶见 | 肾炎 ^{tt} , 血尿症 | 血尿症 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | | |
| 十分常见 | 疲乏 ^{uu} | 疲乏 ^{uu} , 疼痛 ^{vv} , 发热, 体重降低 |
| 常见 | 发热, 疼痛 ^{vv} , 体重降低, 水肿 ^{ww} | 水肿 ^{ww} , 流感样疾病 |
| 偶见 | 寒战, 流感样疾病 | 寒战 |
| 罕见 | 软组织炎症 | |
| 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 | 丙氨酸氨基转移酶升高, 天门冬氨酸氨基转移酶升高, 血胆红素升高 ^{xx} , 血肌酐升高, γ -谷氨酰转移酶升高 |
| 常见 | 血胆红素升高 ^{xx} , 血肌酸磷酸激酶升高, 血肌酐升高, 血碱性磷酸酶升高, 血肌酸磷酸激酶 MB 升高, 血尿素升高, γ -谷氨酰转移酶升高 | 血碱性磷酸酶升高, 血肌酸磷酸激酶升高, 血尿素升高, 血肌酸磷酸激酶 MB 升高, 血葡萄糖升高, 总胆汁酸增加, 甲状腺素降低 |
| 偶见 | 淀粉酶升高, 总胆汁酸增加, 甲状腺素降低 ^{yy} , 血葡萄糖升高, 脂肪酶升高 | 淀粉酶升高, 脂肪酶升高 |

| | 单药治疗 | 与化疗联合 |
|----------------|--------|-------|
| 耳及迷路类疾病 | | |
| 常见 | | 耳鸣 |
| 偶见 | 眩晕, 耳鸣 | 眩晕 |

*表 2 所示不良反应的发生频率可能不完全归因于本品, 也可能受潜在疾病或其他联合用药的影响。

以下术语代表了描述某种临床病症的一系列相关事件, 而非单一事件。

- a. 肺部感染 (感染性肺炎、下呼吸道感染)
- b. 上呼吸道感染 (鼻咽炎、支气管炎、呼吸道感染)
- c. 贫血 (血红蛋白降低、红细胞计数下降、低色素性贫血、缺铁性贫血、红细胞减少症)
- d. 白细胞减少症 (白细胞计数降低)
- e. 中性粒细胞减少症 (中性粒细胞计数降低)
- f. 血小板减少症 (血小板计数降低)
- g. 淋巴细胞减少症 (淋巴细胞计数降低)
- h. 输液相关反应 (输液相关超敏反应)
- i. 甲状腺功能减退 (血促甲状腺激素升高、甲状腺肿、正常甲状腺功能病态综合征)
- j. 甲状腺功能亢进 (血促甲状腺激素降低、游离三碘甲状腺原氨酸升高)
- k. 甲状腺炎 (自身免疫性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎)
- l. 糖尿病 (糖尿病酮症酸中毒、I 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病、II 型糖尿病)
- m. 下垂体炎 (淋巴细胞性垂体炎)
- n. 低蛋白血症 (低白蛋白血症)
- o. 高脂血症 (高甘油三酯血症、高胆固醇血症)
- p. 异常感觉 (感觉减退、味觉障碍)
- q. 嗜睡 (困倦、睡眠过度)
- r. 周围神经病 (周围感觉神经病变、周围运动神经病变、周围神经病)
- s. 视觉损害 (视物模糊、视觉灵敏度减退、黄斑水肿)
- t. 眼炎症 (睑缘炎、结膜炎、眼睛瘙痒症、虹膜炎、葡萄膜炎、结膜充血)
- u. 视网膜病 (视网膜剥离、视网膜色素上皮病、视网膜渗出、视网膜水肿)
- v. 心律不齐 (心悸、心动过速、房颤、室性期外收缩、室上性期外收缩、室上性心动过速、室上性心律失常)
- w. 心肌炎 (自身免疫性心肌炎、心肌病、免疫介导性心肌炎)
- x. 高血压 (血压升高)
- y. 潮热 (潮红)
- z. 肺部炎症 (非感染性) (间质性肺疾病、免疫相关性肺炎、机化性肺炎、免疫介导性肺病)
- aa. 咳嗽 (咳痰)

- bb. 腹痛（腹胀、上腹痛、腹部不适、下腹痛）
- cc. 结肠炎（自身免疫性结肠炎、肠炎、免疫介导的小肠结肠炎）
- dd. 口腔溃疡（阿弗他溃疡）
- ee. 胃肠出血（上消化道出血、下消化道出血）
- ff. 肠阻塞（大肠梗阻、小肠梗阻）
- gg. 胰腺炎（自身免疫胰腺炎、急性胰腺炎）
- hh. 胃炎（慢性胃炎）
- ii. 肝炎（肝损伤、免疫相关性肝炎、自身免疫性肝炎、肝细胞损伤、药物诱导的肝损伤、急性肝炎）
- jj. 皮疹（斑丘疹、皮疹流行、红斑性发疹、药疹、全身皮疹、斑状皮疹、脓疱疹、皮疹瘙痒、结节性皮疹、皮肤剥脱、滤泡样皮疹）
- kk. 瘙痒症（全身性瘙痒、荨麻疹、眼睑瘙痒）
- ll. 皮炎（过敏性皮炎、湿疹、痤疮样皮炎、苔藓样角化病、急性发热性中性粒细胞增多性皮肤病、囊泡状湿疹、肉芽肿性皮炎、手部湿疹、一时性棘层松解性皮肤病、免疫相关性皮炎）
- mm. 多汗（盗汗）
- nn. 白癜风（皮肤色素脱失、皮肤变色、皮肤色素减退）
- oo. 红斑（多形性红斑、结节性红斑）
- pp. 关节炎（骨关节炎、银屑病关节炎、关节渗液、关节肿胀、关节周围炎、多发性关节炎、类风湿性关节炎、脊柱骨关节炎、免疫介导性关节炎）
- qq. 肌炎（肌无力、风湿性多肌痛、免疫介导性肌炎）
- rr. 骨骼肌肉疼痛（胸部肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼强直、肌肉骨骼不适、颞下颌关节综合征）
- ss. 蛋白尿（尿蛋白检出）
- tt. 肾炎（肾衰、局灶节段性肾小球硬化、肾损害、肾损伤、免疫相关性肾炎）
- uu. 疲乏（乏力、不适）
- vv. 疼痛（肢体疼痛、背痛、颈痛、脊柱疼痛、腰肋疼痛、淋巴结疼痛、非心源性胸痛、骨痛、腹股沟疼痛、肌肉抽搐、耻骨疼痛、肌痉挛）
- ww. 水肿（外周水肿、外周肿胀、面部水肿、面肿、眼睑水肿、唇部肿胀、软组织肿胀、眼睑肿胀、舌水肿、全身性水肿）
- xx. 血胆红素升高（结合胆红素升高、血非结合胆红素升高、黄疸指数升高、高胆红素血症）
- yy. 甲状腺素降低（游离三碘甲状腺原氨酸减少）

特定不良反应描述

本品单药治疗的特定不良反应数据来自于上述的八项临床研究共 2052 例受试者的安全性信息，与化疗联合的特定不良反应数据来自于上述五项临床研究的 675 例接受本品与化疗联合治疗的患者。以下信息汇总了本品的免疫相关性不良反应数据。免疫相关不良反应处理的详细指导原则见【[注意事项](#)】。

免疫相关性肺炎

在接受本品单药治疗的患者中，共 93 例（4.5%）发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 17 例（0.8%），2 级为 36 例（1.8%），3 级为 31 例（1.5%），4 级为 5 例（0.2%）以及 5 级为 4 例（0.2%）。

至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 3.5 个月（范围：0.0~22.5 个月），中位持续时间为 6.3 个月（范围：0.0+~36.1+个月）。39 例（1.9%）患者永久停止本品治疗，33 例（1.6%）患者暂停给药。93 例中 79 例（84.9%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为 68.3 mg/天（范围：20.0~1250.0 mg/天），中位给药持续时间为 1.0 个月（范围：0.0~39.6+个月），其中 73 例患者（78.5%）接受高剂量（至少 40 mg/天强的松等效剂量，以下称为高剂量）皮质类固醇治疗。93 例中 41 例（44.1%）患者的免疫相关性肺炎缓解，至缓解的中位时间为 2.1 个月（范围：0.2~12.1 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，47 例（7.0%）发生免疫相关性肺炎，其中 1 级为 14 例（2.1%），2 级为 18 例（2.7%），3 级为 10 例（1.5%），4 级为 2 例（0.3%），5 级为 3 例（0.4%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为 5.5 个月（范围：0.1~14.3 个月），中位持续时间为 4.9 个月（范围：0.3~18.2 个月）。16 例（2.4%）患者永久停止本品治疗，21 例（3.1%）患者暂停给药。47 例中有 35 例患者（74.5%）接受了全身皮质类固醇治疗，中位初始剂量为强的松等效剂量 66.7 mg/天（范围：10.0~241.7 mg/天），中位给药持续时间为 1.2 个月（范围：0.2~11.2+个月）。47 例患者中有 33 例（70.2%）接受了高剂量皮质类固醇治疗。47 例患者中有 21 例（44.7%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 2.8 个月（范围：0.3~10.6 个月）。

免疫相关性腹泻及结肠炎

在接受本品单药治疗的患者中共 21 例（1.0%）发生了免疫相关性结肠炎，1 级（1 例，<0.1%），2 级（共 11 例，0.5%），3 级（共 9 例，0.4%）。

至免疫相关性腹泻或结肠炎的中位发生时间为 2.6 个月（范围：0.1~14.4 个月）。中位持续时间为 0.7 个月（范围：0.0~29.2+个月）。有 3 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，有 12 例（0.6%）患者暂停给药。21 例中 18 例（85.7%）患者接受全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为 55.0 mg/天（范围：20.0~312.5 mg/天），中位给药持续时间为 0.6 个月（范围：0.0~29.7+个月），其中 13 例（61.9%）为高剂量皮质类固醇治疗。21 例中 15 例（71.4%）患者的免疫相关性结肠炎或腹泻缓解，至缓解的中位时间为 0.5 个月（范围：0.0~5.3 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，6例（0.9%）患者发生免疫相关性结肠炎，分别为2级和3级各3例（0.4%）。至免疫相关性腹泻或结肠炎的中位发生时间为5.5个月（范围：0.1~8.5个月），中位持续时间为0.6个月（范围：0.2~7.4个月）。有3例（0.4%）患者永久停止本品治疗，有2例（0.3%）患者暂停给药。6例患者均接受了全身皮质类固醇治疗，中位初始剂量为强的松等效剂量75 mg/天（范围：40~200 mg/天），中位给药持续时间为0.5个月（范围：0.1~3.1+个月）。6例患者均接受了高剂量皮质类固醇治疗。6例患者中4例（66.7%）患者腹泻或结肠炎均已缓解，至缓解的中位时间为0.4个月（范围：0.2~0.7个月）。

免疫相关性肝炎

在接受本品单药治疗的患者中，共53例（2.6%）发生免疫相关性肝炎，其中1级为3例（0.1%），2级为12例（0.6%），3级为34例（1.7%），4级为2例（0.1%）以及5级2例（0.1%）。

至免疫相关性肝炎发生的中位时间为1.4个月（范围：0.1~22.1个月），中位持续时间为1.2个月（范围：0.0+~34.5+个月）。9例（0.4%）患者永久停止本品治疗，27例（1.3%）患者暂停给药。53例中35例（66.0%）患者接受全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量60.0 mg/天（范围：5.0~200.0 mg/天），中位给药持续时间为0.8个月（范围：0.0~19.3+个月）；53例中29例（54.7%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗。53例中30例（56.6%）患者免疫相关性肝炎缓解，至缓解的中位时间为0.8个月（范围：0.1~7.1个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，11例（1.6%）患者发生免疫相关性肝炎，其中1级为1例（0.1%），3级为7例（1.0%），4级为1例（0.1%），5级为2例（0.3%）。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为1.0个月（范围：0.2~9.8个月），中位持续时间为3.0个月（范围：0.1~5.5个月）。5例（0.7%）患者永久停止本品治疗，3例（0.4%）患者暂停给药。11例患者中有9例（81.8%）接受了全身皮质类固醇治疗，中位初始剂量为强的松等效剂量70 mg/天（范围：5.0~100 mg/天），中位给药持续时间为2.3个月（范围：0.2~3.6+个月）。11例患者中有7例（63.6%）患者接受高剂量全身皮质类固醇治疗。11例患者中有7例（63.6%）患者已缓解，至缓解的中位时间为2.9个月（范围：0.1~5.5个月）。

免疫相关性肾炎

在接受本品单药治疗的患者中，有 11 例（0.5%）患者出现免疫相关性肾炎，分别为 2 级 5 例（0.2%），3 级 3 例（0.1%），4 级 2 例（0.1%），5 级 1 例（<0.1%）。

至免疫相关性肾炎发生的中位时间为 1.4 个月（范围：0.1~5.7 个月）。中位持续时间为 1.9 个月（范围：0.1+ ~ 13.7+个月）。4 例（0.2%）患者永久停止本品治疗，5 例（0.2%）患者暂停给药。11 例中有 9 例患者（81.8%）接受全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为 65.0 mg/天（范围：33.3~200.0 mg/天），中位给药持续时间为 0.7 个月（范围：0.0~16.0+个月），其中 7 例患者（63.6%）接受高剂量皮质类固醇治疗。11 例中 5 例（45.5%）患者肾炎缓解，至缓解的中位时间为 0.9 个月（范围：0.3~6.7 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，3 例（0.4%）患者发生免疫相关性肾炎和肾功能障碍，其中 1 级 2 例（0.3%），3 级 1 例（0.1%）。至免疫相关性肾炎发生的中位时间为 2.5 个月（范围：2.1~3.4 个月），中位持续时间为 0.4 个月（范围：0.2~1.4 个月）。无患者永久停止本品治疗，3 例（0.4%）患者暂停给药。所有 3 例患者均接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量 87.5 mg/天（范围：5~100 mg/天），中位给药持续时间为 0.6 个月（范围：0.1~2.6 个月）。3 例患者中有 2 例接受高剂量全身皮质类固醇治疗。3 例患者均已缓解，至缓解的中位时间为 0.4 个月（范围：0.2~1.4 个月）。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺功能减退

在接受本品单药治疗的患者中，共 196 例（9.6%）发生免疫相关性甲状腺功能减退，均为 1 级（72 例患者，3.5%），2 级（123 例，6.0%），4 级 1 例（<0.1%）。至甲状腺功能减退症发生的中位时间为 4.0 个月（范围：0.7~32.5 个月）。中位持续时间为 14.6 个月（范围：0.0+ ~ 46.0+个月）。无患者永久停止本品治疗，8 例（0.4%）患者暂停给药。196 例中 2 例（1.0%）患者接受全身皮质类固醇治疗，起始剂量为 10.0 mg/天，中位给药持续时间为 1.6 个月（范围：0.4+ ~ 4.8+个月），无患者接受高剂量皮质类固醇治疗。196 例中有 143 例（73.0%）患者使用甲状腺激素替代治疗；196 例患者中有 60 例（30.6%）患者的免疫相关性甲状腺功能减退缓解，至缓解的中位时间为 2.1 个月（范围：0.4~20.0 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，83 例（12.3%）患者发生免疫相关性甲状腺功能减退症，其中 1 级为 38 例（5.6%），2 级为 44 例（6.5%），3 级为 1 例（0.1%），无

4级或5级事件。至发生的中位时间为4.3个月（范围：0.7~17.9个月），中位持续时间为7.0个月（范围：0.0~22.1个月）。4例（0.6%）患者永久停止本品治疗，16例（2.4%）患者暂停给药。1例患者接受全身皮质类固醇治疗，剂量为30.0 mg/天，持续时间为2.6个月。83例患者中55例（66.3%）接受了甲状腺激素替代治疗，中位给药持续时间为11.9个月（范围：0.0~13.1+个月）；其中40例（72.7%）患者接受了持续甲状腺激素替代治疗。83例患者中有38例（45.8%）患者已缓解，至缓解的中位时间为2.1个月（范围：0.0~10.1个月）。

甲状腺功能亢进

在接受本品单药治疗的患者中，共82例（4.0%）发生免疫相关性甲状腺功能亢进，其中1级为65例（3.2%），2级为16例（0.8%），3级为1例（<0.1%）。至甲状腺功能亢进症发生的中位时间为2.1个月（范围：0.2~25.5个月），中位持续时间为1.9个月（范围：0.3~48.4+个月）。1例（0.1%）患者永久停止本品治疗，3例（0.2%）患者暂停给药，82例中1例（1.2%）患者接受全身皮质类固醇治疗，起始剂量为20.0 mg/天，给药持续时间为0.8个月。82例中有15例（18.3%）患者使用抗甲状腺药物治疗。82例中66例（80.5%）患者的免疫相关性甲状腺功能亢进缓解，至缓解的中位时间1.4个月（范围：0.3~5.8个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，22例（3.3%）患者发生免疫相关性甲状腺功能亢进，其中1级为19例（2.8%），2级为3例（0.4%），无3级及以上事件。至发生的中位时间为2.4个月（范围：2.0~8.9个月），中位持续时间为2.5个月（范围：0.5~19.0个月）。无患者永久停止本品治疗，3例（0.4%）患者暂停给药。4例患者接受了抗甲状腺药物治疗，给药持续时间为0.7~17.0+个月；其中3例患者（75.0%）接受了持续抗甲状腺药物治疗。22例中19例（86.4%）患者已缓解，至缓解的中位时间为2.3个月（范围：0.7~8.3个月）。

甲状腺炎

在接受本品单药治疗的患者中，共20例（1.0%）发生免疫相关性甲状腺炎，其中1级为11例（0.5%），2级为9例（0.4%）。至免疫相关性甲状腺炎发生的中位时间为2.0个月（范围：0.7~20.7个月）。无患者永久停止本品治疗，3例患者（0.1%）暂停给药。20例中2例（10.0%）患者接受全身皮质类固醇治疗，起始剂量为22.5 mg/天（范围：15.0~30.0 mg/天），中位给药持续时间为1.5个月（范围：1.1~1.7个月）。20例中

12例（60.0%）患者使用了激素替代治疗。20例中7例患者（35.0%）的免疫相关性甲状腺炎缓解，至缓解的中位时间为2.1个月（范围：0.7~5.6个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，5例（0.7%）患者发生免疫相关性甲状腺炎，其中1级为4例（0.6%），3级为1例（0.1%）。无4级或5级事件。至发生的中位时间为2.1个月（范围0.8~4.6个月）。中位持续时间为2.3个月（范围：0.6~7.7个月）。无患者永久停止本品治疗，2例（0.3%）患者暂停本品治疗。1例患者接受全身皮质类固醇治疗，剂量为10.0 mg/天，持续时间为0.3个月。5例患者中2例患者持续甲状腺激素替代治疗，治疗持续时间分别为5.8+个月和11.9+个月。5例患者中3例（60%）患者已缓解，至缓解的中位时间为1.2个月（范围：0.6~2.3个月）。

肾上腺功能不全

在接受本品单药治疗的患者中，有9例（0.4%）患者出现免疫相关肾上腺功能不全，其中2级为5例（0.2%），3级为3例（0.1%）和4级1例（<0.1%）。首次给药后至事件发生的中位时间为10.4个月（范围：1.3~16.9个月）。无患者永久停止本品治疗，8例（0.4%）患者暂停给药。9例中8例患者（88.9%）接受全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量均为7.5 mg/天（范围：2.5~100.0 mg/天），9例中2例患者（28.6%）接受高剂量皮质类固醇治疗。9例患者中有1例（11.1%）已缓解，至缓解时间为1.0个月。

在接受本品与化疗联用的患者中，1例患者（0.1%）出现2级免疫相关性肾上腺功能不全。首次给药后至发生时间为9.2个月，持续时间为3.3个月。该事件导致本品暂停给药。患者接受全身皮质类固醇治疗，初始剂量为7.5 mg/天，治疗持续时间为3.1+个月。

高血糖症及I型糖尿病

在接受本品单药治疗的患者中，27例（1.3%）患者出现免疫相关糖尿病（I型糖尿病）或高血糖症，1级为8例（0.4%），2级为9例（0.4%），3级为9例（0.4%），4级为1例（<0.1%）。

至发生的中位时间为3.7个月（范围：0.3~13.8个月）。中位持续时间为0.7个月（范围：0.0~20.2+个月）。27例患者均未接受皮质类固醇治疗，4例（0.2%）患者永久停止本品治疗，3例（0.1%）患者暂停给药。1例3级I型糖尿病伴发3级酮症患者，3级糖尿病酮症缓解，至缓解时间为2天；1例4级I型糖尿病伴发4级酮症的患者，4级I型糖尿病缓解伴后遗症，至缓解时间为2天。27例患者中10例（37.0%）接受了胰

胰岛素治疗。27 例患者中 12 例（44.0%）的 I 型糖尿病已缓解，至缓解的中位时间为 0.5 个月（范围：0.0~6.5 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，7 例（1.0%）患者出现免疫相关糖尿病（I 型糖尿病）或高血糖症，1 级为 2 例（0.3%）、2 级为 2 例（0.3%）、3 级为 2 例（0.3%）、4 级为 1 例（0.1%）。未发生 5 级事件。至发生的中位时间为 6.0 个月（范围：1.0~11.7 个月），中位持续时间为 3.7 个月（范围：0.3~9.5 个月）。1 例（0.1%）患者永久停止本品治疗。4 例（0.6%）患者因糖尿病或高血糖症暂停给药。7 例患者中 5 例（71.4%）接受了持续胰岛素治疗，治疗持续时间范围为 1.0~9.8+个月。7 例中 3 例（42.9%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.5 个月（范围：0.3~3.8 个月）。

免疫相关性皮肤不良反应

在接受本品单药治疗的患者中，共 95 例（4.6%）发生免疫相关性皮肤不良反应，其中 1 级 51 例（2.5%），2 级 28 例（1.4%），3 级 12 例（0.6%），4 级 4 例（0.2%）。

至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为 2.4 个月（范围：0.0~27.6 个月）。中位持续时间为 5.7 个月（范围：0.0~51.5+个月）。6 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，16 例（0.8%）患者暂停给药。95 例中 32 例（30.0%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为 34.2 mg/天（范围：5.0~183.3 mg/天），中位给药持续时间为 0.3 个月（范围：0.0~24.1+个月），15 例（15.8%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗。95 例中 56 例（58.9%）患者的免疫相关性皮肤不良反应缓解，至缓解的中位时间为 1.4 个月（范围：0.0~33.8 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，28 例（4.1%）患者发生免疫相关性皮肤不良反应，其中 1 级为 4 例（0.6%），2 级为 7 例（1.0%），3 级为 17 例（2.5%），无 4 级和 5 级事件。至免疫相关性皮肤不良反应发生的中位时间为 1.8 个月（范围：0.0~9.2 个月），中位持续时间为 1.1 个月（范围：0.2~9.9 个月）。2 例（0.3%）患者因免疫相关性皮肤不良反应永久停止本品治疗，11 例（1.6%）患者暂停给药。28 例患者中有 23 例（82.1%）患者接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量 40 mg/天（范围：5~100 mg/天），中位给药持续时间为 0.2 个月（范围：0.0~3.2+个月）。28 例患者中有 13 例（46.4%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗；28 例患者中有 24 例（85.7%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.8 个月（范围：0.2~3.8 个月）。

免疫相关性胰腺炎

在接受本品单药治疗的患者中，7例（0.3%）发生免疫相关性胰腺炎，其中6例（0.3%）患者出现3级淀粉酶升高、脂肪酶升高胰腺炎，1例（<0.1%）患者出现4级淀粉酶升高。

至免疫相关性胰腺炎发生的中位时间为4.1个月（范围：0.9~10.2个月）。中位持续时间为0.7个月（范围：0.2~16.5+个月）。1例（0.1%）患者永久停止本品治疗，4例（0.2%）患者暂停给药。

1例患者发生3级胰腺炎永久停用本品，胰腺炎恢复后伴发3级I型糖尿病，接受胰岛素治疗0.7个月；另外1例3级胰腺炎患者伴有4级淀粉酶升高，该患者接受全身性皮质类固醇治疗，起始剂量为30.0 mg/天，持续时间为1.4个月。3级胰腺炎及4级淀粉酶升高事件均缓解，从事件发生至缓解的持续时间分别为1.8个月和7.5个月。

2例（0.1%）患者共发生3次3级淀粉酶升高，发生时间分别为第29天、第42天和第75天。1例患者发生1次4级淀粉酶升高事件，发生时间为第252天。这3例患者均未接受全身性皮质类固醇治疗而痊愈。

2例（0.1%）患者发生3级脂肪酶升高，发生时间分别为第28天和第126天，1例患者未接受全身性皮质类固醇治疗而痊愈；另1例患者继续接受本品治疗，未接受全身性皮质类固醇治疗，目前正在恢复中。

在接受本品与化疗联用的患者中，2例（0.3%）患者出现免疫相关性胰腺炎，包括1例3级（淀粉酶升高）和1例4级（脂肪酶升高）事件。从首次给药至发生免疫相关性胰腺炎的时间分别为1.9个月和2.1个月，这两例事件的持续时间分别为2.1个月和4.1个月。1例患者目前正在恢复中，另1例患者已缓解，从事件发生至缓解的持续时间为4.1个月。无患者永久停止本品治疗。4级脂肪酶升高事件患者暂停本品给药。两例患者均未接受全身皮质类固醇治疗。

免疫相关性心肌炎

在接受本品单药治疗的患者中，有7例（0.3%）患者出现免疫相关性心肌炎，1级1例（<0.1%），2级2例（0.1%），3级3例（0.1%），4级1例（<0.1%）。至免疫相关性心肌炎发生的中位时间为1.6个月（范围：0.7~6.1个月）。中位持续时间为4.6个月（范围：0.1~12.7+个月）。5例（0.2%）患者永久停用本品，2例（0.1%）患者暂停给药。7例患者均接受了高剂量全身性皮质类固醇治疗，起始剂量分别为80.0 mg/天（范围：20.0~200.0 mg/天），中位给药持续时间为0.5个月（范围：0.0~2.4+个月）。7例

中 3 例（42.9%）患者的免疫相关性心肌炎缓解，至缓解中位时间为 1.3 个月（范围：0.1~4.6 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，6 例（0.9%）患者发生免疫相关性心肌炎，其中 1 级事件为 1 例（0.1%），2 级为 3 例（0.4%），3 级为 1 例（0.1%），5 级为 1 例（0.1%）。至免疫相关性心肌炎发生的中位时间为 2.9 个月（范围：0.4~5.7 个月），中位持续时间为 6.4 个月（范围：0.2~6.8 个月）。6 例患者均永久停止本品治疗。6 例患者均接受了全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量 70.8 mg/天（范围：30~150 mg/天），中位给药持续时间为 2.0 个月（范围：0.1~8.2+个月）。6 例患者中有 5 例（83.3%）接受高剂量皮质类固醇治疗。6 例患者中有 4 例（66.7%）患者已缓解，至缓解中位时间为 6.0 个月（范围：2.1~6.8 个月）。

免疫相关性肌炎

在接受本品单药治疗的患者中，有 19 例（0.9%）患者出现免疫相关性肌炎。分别为 1 级 4 例（0.2%），2 级 7 例（0.3%），3 级 6 例（0.3%），4 级 2 例（0.1%）。

从首次给药至免疫相关性肌炎发生的中位时间为 12.8 个月（范围：0.5~22.3 个月）。中位持续时间为 2.2 个月（范围：0.2~11.2+个月）。3 例患者永久停止本品治疗，14 例（0.7%）患者暂停给药。19 例中 16 例（84.2%）患者接受全身性皮质类固醇治疗，中位起始剂量分别为 50.0 mg/天（范围：5.0~100.0 mg/天），中位给药持续时间为 0.5 个月（范围：0.0~13.2+个月）。19 例患者中有 10 例（52.6%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗。19 例患者中 13 例（68.4%）患者的免疫相关性肌炎缓解，至缓解中位时间为 1.4 个月（范围：0.2~4.3 个月）。

在接受本品与化疗联用的患者中，7 例（1.0%）患者发生免疫相关性肌炎，其中 2 级为 2 例（0.3%），3 级为 3 例（0.4%），4 级为 1 例（0.1%），5 级为 1 例（0.1%）。至免疫相关性肌炎发生的中位时间为 3.2 个月（范围：0.4~9.7 个月），中位持续时间为 1.2 个月（范围：0.2~2.4 个月）。5 例（0.7%）患者永久停止本品治疗，4 例（0.6%）患者暂停给药。7 例患者均接受全身皮质类固醇治疗，中位起始剂量为强的松等效剂量 60 mg/天（范围：25~200 mg/天），中位给药持续时间为 1.3 个月（范围：0.1~2.3 个月）。7 例患者中有 6 例（85.7%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗。7 例患者中有 5 例（71.4%）患者已缓解，至缓解的中位时间为 0.8 个月（范围：0.2~2.1 个月）。

其他免疫相关性不良反应

小于 1%接受本品单药或联合治疗的患者发生以下免疫相关性不良反应：

关节炎：4例2级，2例3级；

免疫相关性神经系统毒性：2例3级（1例格林巴利综合征，1例自身免疫性脑炎）；

风湿性多肌痛：1例2级；

心包炎：1例2级；

垂体功能障碍：1例2级。

其他同类抗 PD-1/PD-L1 抗体报道的（≤1%）免疫相关性不良反应

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：心肌心包炎；

眼器官疾病：伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada disease）、角膜炎；

免疫系统疾病：实体器官移植排斥反应、肉瘤病、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、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、脱髓鞘、重症肌无力、肌无力综合征、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：类天疱疮、大疱性皮炎、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

在接受本品单药治疗的患者中，共85例（4.1%）患者出现输液相关反应，其中包括3级5例（0.2%），4级1例（<0.1%）。最常报告的事件为发热，共42例（2.0%）。5例（0.2%）患者永久停止本品治疗，21例（1.0%）患者接受剂量调整。共有26例（30.6%）接受皮质类固醇治疗，其中7例接受高剂量皮质类固醇治疗。81例（95.3%）患者在观察或对症治疗后已缓解。

在接受本品与化疗联用的患者中，共19例（2.8%）患者出现输液反应，均为1级和2级，无3级以上。无患者永久停止本品治疗。仅1例2级事件（血肌酐升高）患者未恢复，其他患者均已从输液相关反应事件中缓解/好转。

免疫原性

所有治疗用蛋白质均有发生免疫原性的可能。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，并且受多种因素的影响，包括分析方法、样本的

处理方法、样本的收集时间、合并用药，以及患者的其他基础疾病等。因此比较不同产品的 ADA 发生率时应慎重。

在接受本品 0.5 至 10 mg/kg（每 2 周 1 次或每 3 周 1 次）或 200 mg（每 3 周 1 次）治疗的患者中，采用电化学发光（ECL）免疫分析法检测血清中是否存在 ADA。观察到治疗期间出现的 ADA 的发生率为 17.8%（2503 例可评价患者中有 445 例）。对 ADA 阳性患者的血清进一步采用竞争性 ECL 配体结合测定法进行本品的中和抗体（Nab）检测，其中 20 例（0.8%）患者检测为阳性。在 2142 例接受推荐剂量（200 mg 每 3 周 1 次）治疗的可评价患者中，382 例（17.8%）患者检测到治疗期间出现的 ADA，20 例（0.9%）患者检测到中和抗体。现有数据分析未见 ADA 对本品药代动力学和安全性有临床意义上的影响。

【禁忌】

对活性成份或【成份】项下所列的任何辅料存在超敏反应的患者。

【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须暂停给药。对于 4 级及某些特定的 3 级免疫相关性不良反应须永久停药（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≤1 级。皮质类固醇须在至少一个月的时间内逐渐减量直至停药，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（内分泌疾病除外），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

已经在本品治疗中观察到了免疫相关性肺炎，包括致死病例（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺炎症状和体征，如呼吸困难、缺氧表现、咳嗽、胸痛等，以及放射学改变（例如局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润）。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。对于 2 级免疫相关性肺炎的患者，应暂停本品治疗，出现 3 级或 4 级或复发性 2 级免疫相关性肺炎的应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性腹泻及结肠炎

在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，并排除感染和基础疾病相关性病因。出现 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，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。应考虑肠穿孔的潜在风险，必要时进行影像学和/或内镜检查以确认。

免疫相关性肝炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肝炎报告（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。对于肝细胞癌患者：应根据治疗过程中出现的免疫相关肝炎的严重程度并参考基线 AST 或 ALT 水平进行暂停给药、永久停药或恢复给药，具体参考表 1（参见【用法用量】）。

免疫相关性肾炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肾炎报告（参见【不良反应】）。应定期（每个月）监测患者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。多数出现血清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、甲状腺功能减退及甲状腺炎（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，可考虑暂停本品治疗并给予皮质类固醇治疗。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，须永久停止本品治疗。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止本品治疗。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

接受本品治疗的患者报告了肾上腺功能不全（参见【不良反应】）。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 3~4 级肾上腺功能不全时必须永久停止本品治疗。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】）。

高血糖症及 I 型糖尿病

接受本品治疗的患者报告了 I 型糖尿病（参见【不良反应】）和高血糖症。应对患者的高血糖或其他糖尿病体征和症状进行监测。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。3 级高血糖症或 I 型糖尿病患者应暂停本品治疗，4 级高血糖症或 I 型糖尿病患者必须永久停止本品治疗，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

在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】）。在接受抗 PD-1/PD-L1 治疗的患者中有史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）的报告。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 级皮疹时应永久停止本品治疗。对于疑似 SJS 或 TEN 的患者，暂停本品治疗，并对患者进行专业评估和治疗。如果确诊 SJS 或 TEN，则永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性心肌炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性心肌炎报告（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或排除其他病因，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 级心肌炎时，应永久停止本品治疗，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

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性胰腺炎及免疫相关性脂肪酶升高的报告（参见【不良反应】）。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，应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性血小板减少症

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，如牙龈出血、瘀斑、血尿等症状，并排除其他病因及合并用药因素。发生 3 级或 4 级血小板减少时，应该暂停用药，给予对症支持治疗，直至改善至 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（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

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止本品治疗（参见【用法用量】）。

重症肌无力

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止本品治疗，

开始皮质类固醇治疗，监测症状、肺功能和神经系统评估，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

此外，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】）。

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，须全身使用皮质类固醇治疗以防止永久失明。

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或排除其他病因。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（内分泌疾病除外）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】）。

在上市后接受 PD-1 抑制剂治疗的患者中有实体器官移植排斥反应报告。本品可能会增加实体器官移植受者的排斥反应风险。在这些患者中，应权衡替雷利珠单抗治疗的获益与可能的器官排斥风险。

经典型霍奇金淋巴瘤患者异体造血干细胞移植并发症

在同类抗 PD-1 抗体产品中，在治疗开始前或终止后进行异体造血干细胞移植（HSCT），均有致命和严重并发症报道。移植相关并发症包括超急性移植物抗宿主病（GVHD）、急性 GVHD、慢性 GVHD、降低强度预处理后发生的肝静脉闭塞性疾病（VOD）和需要皮质类固醇治疗的发热综合征。需要密切监测患者的移植相关并发症，并及时进行干预。需要评估同种异体 HSCT 之前或之后使用抗 PD-1 抗体治疗的获益与风险。

输液反应

在使用本品治疗时可能会观察到输液反应，症状包括发热、寒战、恶心、瘙痒症、血管性水肿、低血压、头痛、支气管痉挛、荨麻疹、皮疹、呕吐、肌痛、头晕或高血压。可能发生罕见的危及生命的反应。因此在输液期间应密切监测患者是否出现这些症状和体征。出现 2 级输液反应时，应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。如果出现 3 级或 4 级输液反应，必须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

基于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治疗的数据。动物研究已显示 PD-1 阻断性抗体具有胚胎胎儿毒性（参见【药理毒理】）。已知人 IgG4 会穿过胎盘屏障，作为一种 IgG4，本品可能会经母体传输给发育中的胎儿。除非临床获益大于潜在风险，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 5 个月内停止哺乳。

避孕

育龄期妇女在接受本品治疗期间，以及最后一次本品给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施。

生育力

尚无本品对生育力潜在影响的研究数据，因此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】

在 2052 例接受本品单药治疗临床试验的患者中， ≥ 65 岁老年患者占有患者数的 32.7%。老年患者与 < 65 岁的患者所有级别的药物不良反应发生率分别为 69.7% 和 69.6%，3 级及以上的药物不良反应发生率分别为 18.0% 和 17.7%，导致暂停给药的不良反应发生率分别为 14.4% 和 16.5%，导致永久停药的不良反发生率分别为 4.8% 和 7.6%。

接受本品与化疗联合治疗的老年患者相比 < 65 岁的较年轻患者，观察到类似的趋势。

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。但是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】）。

当本品与化疗联用时，若为同日给药则先输注本品。适当时，可根据该联用化疗药品说明书给予皮质类固醇进行预防用药预防化疗相关不良反应。

【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，应密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，并立即给予适当的对症治疗。

【临床试验】

经典型霍奇金淋巴瘤

在一项在中国开展的单臂、多中心、II 期研究 (BGB-A317-203) 中评估了本品单药用于治疗复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL) 的疗效和安全性。入组患者为经中心病理组织学确认的、既往自体干细胞移植 (ASCT) 治疗无效或疾病进展、或接受过至少两线系统治疗且不适合自体干细胞移植的 cHL 患者。患者必须有至少一个可测量病灶，定义为最长径>1.5cm 的结节病灶，或最长径>1cm 的结外病灶；美国东部肿瘤协作组体能状态评分 (ECOG PS) 为 0 或 1，并有足够的器官功能（包括肝脏、肾脏、骨髓、心肺功能等）。有中枢神经系统淋巴瘤、间质性肺病、自身免疫性疾病、需要全身治疗的严重急性或慢性感染的患者、首次研究药物给药前 100 天内曾进行自体干细胞移植或首次研究药物给药前 4 周内接受过任何抗肿瘤治疗的患者均被排除。

患者接受本品固定剂量 200mg 每 3 周一次静脉给药，直至出现疾病进展或不可接受的毒性，治疗期间不允许升高或降低剂量，允许剂量延迟。肿瘤影像学评估采用增强 CT 和 PET-CT，增强 CT 检查时间为筛选期、第 12、18、30、42、57 周以及之后的每 15 周；PET-CT 检查时间为筛选期、第 12、24、42、57 周以及之后的每 30 周。

入组的 70 例患者均为中国患者。全分析人群 (FAS) 定义为：挽救化疗后接受自体干细胞移植，之后复发或进展；对于未接受自体干细胞移植的受试者则要求：第一线化疗须为全身多药联合化疗，后续化疗要求至少有一线化疗为全身多药联合化疗。1)

对于难治患者，指接受 ≥ 2 个周期化疗未达到部分缓解（PR）；或者接受 ≥ 4 个周期化疗未达完全缓解（CR）；如最佳疗效或结束原因为疾病进展（PD）则化疗周期数不作要求。2）对于复发患者，要求复发前近期内至少接受过二线化疗。符合上述 FAS 定义的患者共 65 人。

FAS 人群中，患者中位年龄为 31 岁（范围：18 至 69 岁），其中 39 例患者（60%）为男性患者。基线时，患者 ECOG 评分分别为 0（72.3%）或 1（27.7%）。距离初次诊断的中位时间为 25.1 个月，既往治疗线数的中位数为 3 线（范围：2 至 11），既往治疗线数 ≥ 3 个的占 64.6%。20% 的患者既往接受过自体干细胞移植，30.8% 的患者既往接受过放疗，4.6% 的患者接受过维布妥昔单抗治疗。最常见的病理亚型为结节硬化型 58.5%，临床分期以 III、IV 期为主，占 83%。36.9% 的患者基线时存在 B 症状，最常见症状为发热，47 例患者存在肺部或纵隔病灶，10.8% 的患者有巨大肿块，19 例患者基线存在淋巴瘤骨髓浸润。

本研究的主要终点为独立审查委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR），定义为最佳疗效为 CR 和 PR 的患者百分率，由 IRC 根据 Lugano 2014 标准进行疗效评估。次要疗效终点包括由 IRC 评估的无进展生存期（PFS），缓解持续时间（DoR），完全缓解率（CRR）和至疾病缓解时间（TTR）。

65 例患者中位随访时间为 14 个月，最后 1 例入组受试者至少随访 12 个月。其关键有效性结果总结见这一分析集中的主要疗效数据，见表 3。

表 3: BGB-A317-203 研究关键有效性结果
(IRC 评估, 参照 Lugano 2014 淋巴瘤疗效评价标准)

| 有效性结果 | 全分析人群 (N=65) |
|---|---------------------------|
| 客观缓解率 (ORR) n (%) (95%CI) ¹ | 50 (76.9) (64.8, 86.5) |
| 疾病控制率 (DCR) n (%) (95%CI) ¹ | 59 (90.8) (81.0, 96.5) |
| 完全缓解 (CR) n (%) | 40 (61.5) |
| 部分缓解 (PR) n (%) | 10 (15.4) |
| 疾病稳定 (SD) n (%) | 9 (13.8) |
| 缓解持续时间 (DoR) [†] | |
| 事件数 (%) | 9/50 (18) |
| 中位数 (月) (95%CI) | NE (NE, NE) |
| 6 个月的 DoR 率 (%) (95%CI) | 87.0 (73.3, 93.9) |
| 12 个月的 DoR 率 (%) (95%CI) [*] | 76.0 (57.6, 87.3) |
| 无进展生存期 (PFS) [†] | |
| 事件数 (%) | 19 (29.2) |
| 中位数 (月) (95% CI) | NE (13.1, NE) |
| 6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI) | 80.6 (68.4, 88.5) |
| 12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI) [*] | 71.6 (58.2, 81.4) |

缩写词: CI=置信区间; NE=未达到。

¹ 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

[†] 基于 Kaplan-Meier 估计值。

^{*} 估算 12 个月 DoR 率及 12 个月 PFS 率的数据尚不成熟。

局部晚期或转移性尿路上皮癌

在一项单臂、多中心、II 期研究 (BGB-A317-204) 中评价了本品单药用于治疗含铂化疗治疗期间或治疗后出现疾病进展的 PD-L1 高表达局部晚期或转移性尿路上皮癌患者的有效性和安全性。共入组 113 例患者接受 200mg 本品每 3 周 1 次静脉给药, 直至发生疾病进展、不可耐受的毒性或由于其他原因撤销同意书。入组患者必须有至少一个由研究者评估符合 RECIST 1.1 版定义的可测量病灶; 患者既往接受至少一种含铂方案治疗且不适合手术的局部晚期或转移性尿路上皮癌期间或治疗后出现疾病进展或疾病复发, 包括既往采用含铂方案进行新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的患者。既往用于治疗转移性尿路上皮癌的系统性治疗方案不能超过两线。有活动性自身免疫性疾病或存在自身免疫性疾病病史且可能复发的患者, 需接受皮质类固醇 (强的松或同等药物剂量 >10mg/天) 或其他免疫抑制剂治疗的患者, 存在活动性脑转移、HIV 感染和活动性乙肝或丙肝的患者均被排除。PD-L1 表达状态使用 Ventana PD-L1 (SP263) 抗体通过免疫组化法在中心实验室进行测定。PD-L1 高表达的受试者方可入选。PD-L1 高表达的定义是:

- 如果肿瘤浸润免疫细胞数>1%，则定义为≥25%的肿瘤细胞或≥25%的免疫细胞存在 PD-L1 表达。
- 如果肿瘤浸润免疫细胞数≤1%，则定义为≥25%的肿瘤细胞或所有免疫细胞（100%）存在 PD-L1 表达。

根据临床试验方案定义的有效性可评价人群为基线时由 IRC 根据 RECIST 1.1 版评估具有可测量病灶的患者（104 例），且排除了 3 例铂类化疗不耐受的患者。符合该有效性可评价人群的患者共 101 例。患者的中位年龄为 62.0 岁（范围：36-81 岁）。其中 75 例为男性（74.3%），98 例来自中国（97.0%）。51.5% 的患者基线 ECOG 体能状态评分为 1。75.2% 的患者发生内脏器官转移，其中 24.8% 的患者发生肝转移。24.8% 的患者仅发生淋巴结转移。从初次诊断尿路上皮癌至入组研究的中位时间为 17.7 个月（范围：2.9~125.7 个月）。原发性肿瘤的最常见部位为膀胱（45 例，44.6%），其次为肾盂（29 例，28.7%）和输尿管（20 例，19.8%）。所有患者均为尿路上皮移行细胞癌，79.2% 为高级别尿路上皮癌。所有患者的疾病在基线时均为晚期（IV 期）。所有患者均接受过至少 1 个含铂类药物的治疗方案。入组前的末次治疗结束时间至入组研究的中位时间为 4.0 个月（范围：0.7~42.8 月）。末次治疗的目的 17.8% 为针对疾病进行的新辅助或辅助治疗，65.3% 为一线治疗，16.8% 为二线治疗。

该研究从首次用药起每 9 周（±1 周）进行一次肿瘤状态的影像学评估。由 IRC 根据 RECIST 1.1 版，同时由研究者根据 RECIST 1.1 版和 irRECIST 进行肿瘤评估。

主要有效性终点是由 IRC 根据 RECIST 1.1 版评估的基线期有可测量病灶的受试者的总体缓解率（ORR），次要疗效终点包括由 IRC 评估的无进展生存期（PFS），缓解持续时间（DoR），疾病控制率（DCR），以及由研究者评估的总体缓解率（ORR），无进展生存期（PFS），缓解持续时间（DoR）和疾病控制率（DCR）。最后 1 例入组受试者至少随访 12 个月。关键有效性结果总结见表 4。

表 4: BGB-A317-204 研究关键有效性结果
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估)

| 有效性结果 | 有效性可评价分析人群 (N=101 [†]) |
|---|----------------------------------|
| 客观缓解率 (ORR) n (%) (95%CI) ¹ | 25 (24.8) (16.70, 34.33) |
| 疾病控制率 (DCR) n (%) (95%CI) ¹ | 39 (38.6) (29.09, 48.82) |
| 完全缓解 (CR) n (%) | 10 (9.9) |
| 部分缓解 (PR) n (%) | 15 (14.9) |
| 疾病稳定 (SD) n (%) | 14 (13.9) |
| 缓解持续时间 (DoR) [†] | |
| 事件数 (%) | 8/25 (32.0) |
| 中位数 (月) (95%CI) | NE (8.41, NE) |
| 6 个月的 DoR 率 (%) (95%CI) | 80.0 (58.44, 91.15) |
| 12 个月的 DoR 率 (%) (95%CI) | 71.6 (49.41, 85.33) |
| 无进展生存期 (PFS) [†] | |
| 事件数 (%) | 81 (80.2) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 2.2 (2.04, 3.15) |
| 6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI) | 32.9 (23.86, 42.12) |
| 12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI) | 20.1 (12.84, 28.61) |
| 总生存期 (OS) [†] | |
| 事件数 (%) | 68 (67.3) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 9.8 (7.29, 12.48) |
| 6 个月的 OS 率 (%) (95% CI) | 65.5 (55.21, 73.97) |
| 12 个月的 OS 率 (%) (95% CI) | 41.6 (31.72, 51.14) |

缩写词: CI=置信区间; NE=未达到。

¹ 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

[†] 基于 Kaplan-Meier 估计值。

* 排除了 3 例铂类化疗不耐受的病例。

基于研究者评估基线期有可测量病灶的受试者，排除 3 例铂类化疗不耐受的受试者，共 110 例，研究者评价的 ORR 为 24.5% (95% CI: 16.84, 33.67)，包括 5 例 CR 及 22 例 PR 患者。DCR 为 42.7% (95% CI: 33.34, 52.52)，中位缓解持续时间未达到 (95% CI: 10.41, NE)。中位 PFS 为 2.2 个月 (95% CI: 2.07, 4.04)，6 个月的 PFS 率为 33.6% (95% CI: 24.88, 42.53)，12 个月的 PFS 率为 25.0% (95% CI: 17.21, 33.46)。中位 OS 为 10.1 个月 (95% CI: 7.46, 13.01)，6 个月的 OS 率为 66.5% (95% CI: 56.75, 74.59)，12 个月的 OS 率为 42.8% (95% CI: 33.26, 51.92)。

非小细胞肺癌（NSCLC）

局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的一线治疗

在一项多中心、随机、开放、III期临床研究（BGB-A317-307）中评价了替雷利珠单抗联合化疗用于局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌的有效性和安全性。研究入组 360 例未经治疗的无法进行根治性手术或放疗的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者，按照 1: 1: 1 随机分配并接受替雷利珠单抗 200 mg 联合紫杉醇 175 mg/m² 及卡铂 AUC 5 mg/ml/min（A 组，n=120）或替雷利珠单抗 200 mg 联合注射用紫杉醇（白蛋白结合型）100 mg/m² 及卡铂 AUC 5mg/ml/min（B 组，n=119）或紫杉醇 175 mg/m² 及卡铂 AUC 5 mg/ml/min（C 组，n=121）。以上治疗静脉输注每 3 周 1 次。经过 4~6 个周期（具体周期数由研究者决定）后，A 组和 B 组继续接受替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周 1 次治疗直至疾病进展或不可接受的毒性，出现疾病进展但经研究者评价仍可临床获益的患者可继续接受替雷利珠单抗治疗；C 组患者疾病进展后可交叉接受替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周 1 次治疗。

360 例患者中，中位年龄 62.0 岁，64.7% 为 65 岁以下；91.7% 为男性；23.6% 美国东部肿瘤协作组体能状态评分（ECOG PS）为 0 分，76.4% 为 1 分；33.9% 为 IIIB 期，66.1% 为 IV 期；16.4% 既往无吸烟史；40% 程序性死亡受体-配体 1（PD-L1）表达 < 1%，25.3% PD-L1 表达 ≥ 1% 且 ≤ 49%，34.7% PD-L1 表达 ≥ 50%；8.1% 既往接受抗肿瘤手术，4.4% 既往接受抗肿瘤放射治疗，8.1% 既往接受抗肿瘤化学治疗。三组基线年龄、性别、ECOG 评分、分期、既往吸烟史、PD-L1 表达、既往抗肿瘤治疗史具有可比性。

主要研究终点为由独立审查委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括由 IRC 评估的客观缓解率（ORR）、由 IRC 评估的持续缓解时间（DoR）等。关键性有效性结果总结见表 5，Kaplan-Meier 生存曲线见图 1 和图 2。

表 5: BGB-A317-307 研究关键有效性结果
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)

| 研究终点 | 替雷利珠单抗+紫杉醇+卡铂 (n = 120) | 替雷利珠单抗+注射用紫杉醇 (白蛋白结合型)+卡铂 (n = 119) | 紫杉醇+卡铂 (n = 121) |
|-----------------------------------|----------------------------|---|---------------------|
| 无进展生存期 (PFS) | | | |
| 发生该事件的患者数 (%) | 60 (50.0) | 56 (47.1) | 76 (62.8) |
| 分层风险比* (95% CI) | 0.524 (0.370, 0.742) | 0.478 (0.336, 0.679) | |
| p值† | 0.0001 | <0.0001 | |
| 中位值 (月) (95% CI) | 7.6 (5.95, 9.79) | 7.6 (5.75, 11.01) | 5.5 (4.21, 5.65) |
| 客观缓解率 (ORR) | | | |
| 客观缓解率‡ (%) | 87 (72.5) | 89 (74.8) | 60 (49.6) |
| 完全缓解 (%) | 5 (4.2) | 3 (2.5) | 1 (0.8) |
| 部分缓解 (%) | 82 (68.3) | 86 (72.3) | 59 (48.8) |
| 缓解持续时间 (DoR) | | | |
| 中位值 (月) (95% CI) | 8.2 (5.03, NE) | 8.6 (6.28, NE) | 4.2 (2.83, 4.90) |
| 6个月无事件率 ^Φ (%) (95% CI) | 58.8 (46.22, 69.45) | 63.0 (50.75, 72.99) | 27.2 (14.81, 41.15) |
| 9个月无事件率 ^Φ (%) (95% CI) | 48.3 (34.35, 60.89) | 48.2 (33.00, 61.87) | 18.1 (7.86, 31.76) |

CI=置信区间; NE=未达到。

* 基于分层的 Cox 比例风险模型, 紫杉醇+卡铂组为对照组。

† 基于单侧分层对数秩检验, 紫杉醇+卡铂组为对照组。

‡ 基于最佳总缓解为完全缓解或部分缓解的患者。

^Φ基于 Kaplan-Meier 法估计无事件率, 根据 Greenwoods 公式估计 95% CI。

图 1: BGB-A317-307 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线
 替雷利珠单抗联合紫杉醇+卡铂组 (T+PC) 对比紫杉醇+卡铂组 (PC)
 (由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)

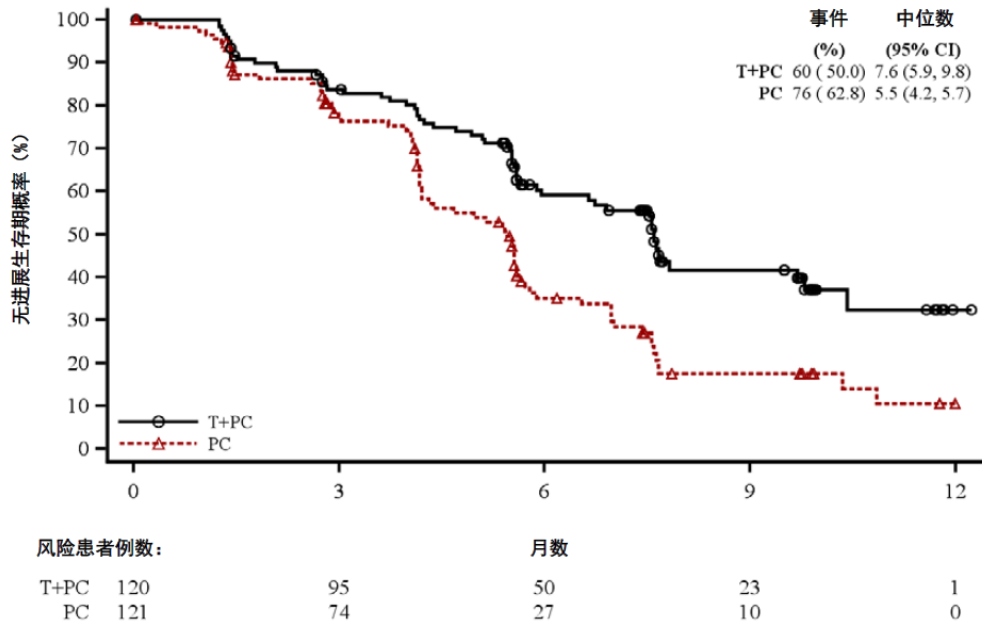
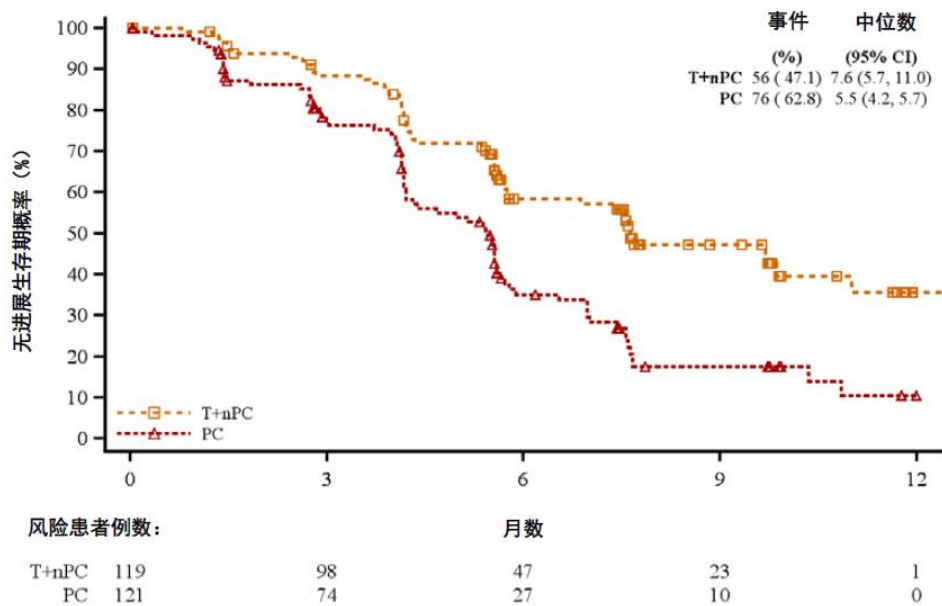


图 2: BGB-A317-307 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线
 替雷利珠单抗联合注射用紫杉醇 (白蛋白结合型) +卡铂组 (T+nPC) 对比紫杉醇+卡铂组 (PC)
 (由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)



局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的一线治疗

在一项多中心、随机、开放、III期临床研究（BGB-A317-304）中评价了替雷利珠单抗联合化疗用于未经系统化疗的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的有效性和安全性。研究入组 334 例未经系统化疗的无法进行根治性手术或放疗的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌患者，排除了 EGFR 敏感突变或 ALK 基因重排患者，按照 2: 1 随机分配并接受替雷利珠单抗 200 mg 联合培美曲塞 500 mg/m² 及卡铂 AUC 5 mg/ml/min 或顺铂 75 mg/m²（A 组，n=223）或培美曲塞 500 mg/m² 及卡铂 AUC 5 mg/ml/min 或顺铂 75 mg/m²（B 组，n=111）。顺铂或卡铂的选择由研究者决定。以上治疗静脉输注每 3 周 1 次。经过 4~6 个周期（具体周期数由研究者决定）后，A 组继续接受替雷利珠单抗 200 mg 联合培美曲塞 500 mg/m² 每 3 周 1 次治疗直至疾病进展或不可接受的毒性，出现疾病进展但经研究者评估仍可临床获益的患者可继续接受替雷利珠单抗治疗；B 组继续接受培美曲塞 500 mg/m² 每 3 周 1 次治疗直至疾病进展或不可接受的毒性，患者疾病进展后可选择性交叉接受替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周 1 次治疗。

334 例患者中，中位年龄 61.0 岁，71.0% 为 65 岁以下；74.0% 为男性；23.4% 美国东部肿瘤协作组体能状态评分（ECOG PS）为 0 分，76.6% 为 1 分；18.3% 为 IIIb 期，81.7% 为 IV 期；26.6% ALK 基因重排状态未知，73.4% 不伴有 ALK 基因重排；36.2% 既往无吸烟史；43.1% 程序性死亡受体-配体 1（PD-L1）表达 < 1%，24.0% PD-L1 表达 ≥ 1% 且 ≤ 49%，32.9% PD-L1 表达 ≥ 50%；10.8% 既往接受抗肿瘤手术，8.1% 既往接受抗肿瘤放射治疗，6.9% 既往接受抗肿瘤药物治疗。两组基线年龄、性别、ECOG 评分、分期、既往吸烟史、PD-L1 表达、既往抗肿瘤治疗史具有可比性。

主要研究终点为由独立审查委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括由 IRC 评估的客观缓解率（ORR）、由 IRC 评估的持续缓解时间（DoR）等。关键性有效性结果总结见表 6，Kaplan-Meier 生存曲线见图 3。

表 6: BGB-A317-304 研究关键有效性结果

(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)

| 研究终点 | 替雷利珠单抗+培美曲塞+铂类 (n = 223) | 培美曲塞+铂类 (n = 111) |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| 无进展生存期 (PFS) | | |
| 发生该事件的患者数 (%) | 104 (46.6) | 55 (49.5) |
| 分层风险比* (95% CI) | 0.645 (0.462, 0.902) | |
| p值† | 0.0044 | |
| 中位值 (月) (95% CI) | 9.7 (7.72, 11.53) | 7.6 (5.55, 8.02) |
| 客观缓解率 (ORR) | | |
| 客观缓解率‡ (%) | 128 (57.4) | 41 (36.9) |
| 完全缓解 (%) | 7 (3.1) | 1 (0.9) |
| 部分缓解 (%) | 121 (54.3) | 40 (36.0) |
| 缓解持续时间 (DoR) | | |
| 中位值 (月) (95% CI) | 8.5 (6.80, 10.58) | 6.0 (4.99, NE) |
| 6个月无事件率 ^Φ (%) (95% CI) | 64.8 (54.12, 73.62) | 47.3 (25.67, 66.20) |
| 12个月无事件率 ^Φ (%) (95% CI) | 28.2 (12.76, 45.97) | NE (NE, NE) |

CI=置信区间; NE=未达到。

* 基于分层的 Cox 比例风险模型, 培美曲塞+铂类组为对照组。

† 基于单侧分层对数秩检验, 培美曲塞+铂类组为对照组。

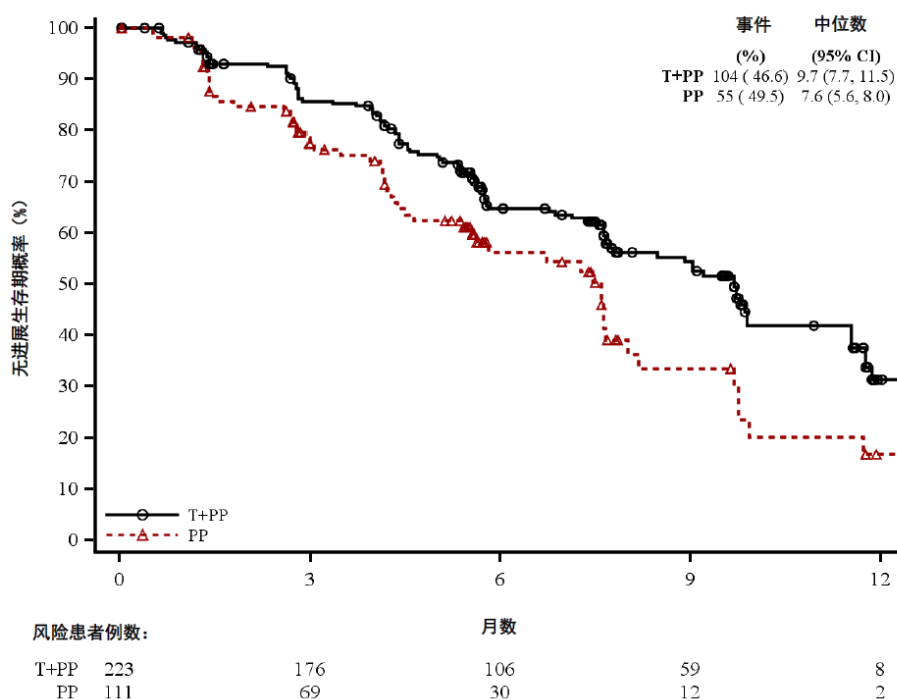
‡ 基于客观缓解率为完全缓解或部分缓解的患者。

^Φ 基于 Kaplan-Meier 法估计无事件率, 根据 Greenwoods 公式估计 95% CI。

图 3: BGB-A317-304 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线

替雷利珠单抗联合培美曲塞+铂类组 (T+PP) 对比培美曲塞+铂类组 (PP)

(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)



既往接受过化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌的二线及以上治疗

在一项多中心、随机、开放、III 期全球研究（BGB-A317-303）中评价了替雷利珠单抗单药治疗在既往含铂双药化疗方案治疗期间或之后出现疾病进展的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的有效性和安全性。该试验排除了已知 EGFR 敏感突变或者 ALK 基因重排的患者。无论患者肿瘤的 PD-L1 表达状态如何，均可入选。接受治疗的脑部转移患者，如果神经系统功能稳定，则可以入组。

全球共有 805 例患者入组该研究，其中中国入组了 641 例患者（79.6%）。患者按 2:1 的比例随机接受替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周 1 次静脉给药（n=535）或多西他赛 75 mg/m² 每 3 周 1 次静脉给药（n=270）。多西他赛和替雷利珠单抗给药持续至疾病进展或出现不可接受的毒性。如果患者出现影像学疾病进展，若研究者评估为仍有临床获益，则患者可以继续用药。主要研究终点为总生存期（OS），次要研究终点包括研究者评估的无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）、持续缓解时间（DoR）和健康相关生活质量（HRQoL）（通过 EORTC QLQ-LC13、EORTC QLQ-C30 和 EQ-5D-5L 量表评定）。

在 ITT 分析集（即所有参与随机化的患者）中进行的关键性有效分析结果总结见表 7，Kaplan-Meier 生存曲线见图 4。

表 7：研究 BGB-A317-303 的关键有效性数据（ITT 分析集）

| 终点 | 替雷利珠单抗 (n=535) | 多西他赛 (n=270) |
|---------------------|---------------------|---------------------|
| 总生存期 | | |
| 事件, n (%) | 275 (51.4) | 166 (61.5) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 17.2 (15.28, 20.04) | 11.9 (10.18, 13.93) |
| 分层风险比* (95% CI) | 0.64 (0.527, 0.778) | |
| p 值† | <.0001 | |
| 12 个月无事件率□ (95% CI) | 61.9 (57.51, 66.02) | 49.8 (43.38, 55.93) |
| 24 个月无事件率□ (95% CI) | 39.4 (34.14, 44.60) | 25.0 (18.37, 32.21) |

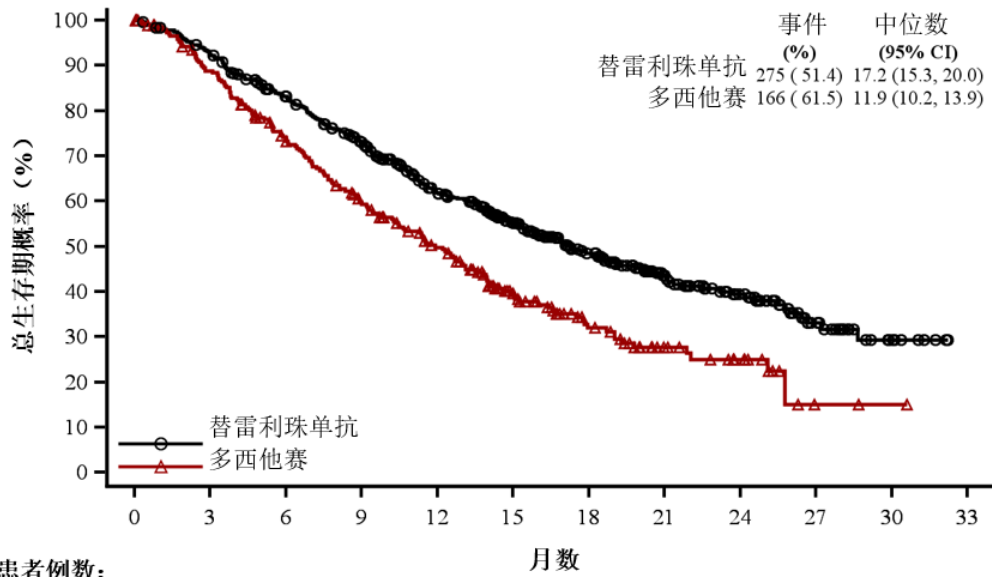
CI=置信区间

*基于分层 Cox 比例风险模型，多西他赛组为对照组。

†基于单侧分层对数秩检验，多西他赛组为对照组。

□基于 Kaplan-Meier 法估计无事件率，使用 Greenwood 公式估计 95% CI。

图 4: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (ITT 分析集)



风险患者例数:

| | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| 替雷利珠单抗 | 535 | 491 | 427 | 364 | 282 | 212 | 149 | 91 | 60 | 26 | 8 | 0 |
| 多西他赛 | 270 | 227 | 183 | 143 | 110 | 66 | 40 | 23 | 14 | 2 | 1 | 0 |

本研究还在中国人群中进行了有效性分析。中国患者的基线特征在两个治疗组间基本均衡：中位年龄为 61.0 岁（范围：28~79 岁），29.5% 的患者 ≥ 65 岁，1.6% 的患者 ≥ 75 岁。大多数患者为男性(79.1%)。基线美国东部肿瘤协作组(ECOG) 体能状态评分为 0 和 1 的患者分别占 18.3% 和 81.7%；85.3% 的患者患有转移性疾病；44.6% 的患者组织学类型为鳞状细胞癌，33.1% 的患者无吸烟史；分别有 35.4% 和 49.8% 的患者 EGFR 和 ALK 状态未知；8.0% 的患者存在既往接受过治疗的脑转移灶。39.8% 的患者 PD-L1 TC $< 1\%$ ，17.5% 的患者 PD-L1 TC 为 1%~25%，12.2% 的患者 PD-L1 TC 为 25%~49%，30.6% 的患者 PD-L1 TC $\geq 50\%$ 。

在中国患者中进行的关键性有效分析结果总结见表 8，Kaplan-Meier 生存曲线见图 5。

表 8: 研究 BGB-A317-303 的关键有效性数据 (中国患者)

| 终点 | 替雷利珠单抗 (n=423) | 多西他赛 (n=218) |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|
| 总生存期 | | |
| 事件, n (%) | 235 (55.6) | 144 (66.1) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 17.8 (15.44, 20.90) | 11.5 (9.43, 13.93) |
| 分层风险比* (95% CI) | 0.62 (0.500, 0.761) | |
| p值 [†] | <.0001 | |
| 12个月无事件率 [□] (95% CI) | 63.1 (58.25, 67.49) | 49.9 (42.90, 56.53) |
| 24个月无事件率 [□] (95% CI) | 40.3 (34.79, 45.68) | 24.9 (18.14, 32.28) |
| 无进展生存期 | | |
| 事件, n (%) | 347 (82.0) | 165 (75.7) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 4.1 (3.42, 4.34) | 2.3 (2.14, 3.58) |
| 12个月无事件率 [□] (95% CI) | 22.7 (18.77, 26.94) | 4.3 (1.78, 8.51) |
| 客观缓解率 (ORR) | | |
| 客观缓解率 [‡] (%) | 91 (21.5) | 12 (5.5) |
| 完全缓解 (%) | 7 (1.7) | 0 (0.0) |
| 部分缓解 (%) | 84 (19.9) | 12 (5.5) |
| 缓解持续时间 | | |
| 中位数 (月) (95% CI) | 13.5 (8.54, 21.78) | 4.2 (0.56, 6.24) |

CI=置信区间

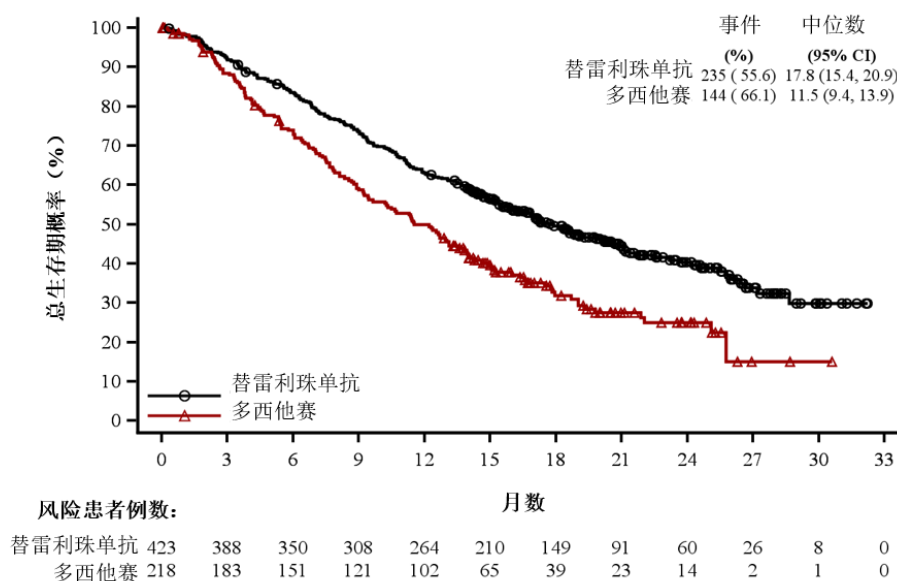
*基于分层 Cox 比例风险模型, 多西他赛组为对照组。

†基于单侧分层对数秩检验, 多西他赛组为对照组。

‡最佳总体缓解为完全缓解或部分缓解。

□基于 Kaplan-Meier 法估计无事件率, 使用 Greenwood 公式估计 95% CI。

图 5: 总生存期的 Kaplan-Meier 曲线 (中国患者)



肝细胞癌

在一项全球开展的单臂、多中心、开放性，II期研究（BGB-A317-208）中评估了本品单药用于治疗既往接受过至少一种全身治疗的不可切除的肝细胞癌（HCC）的疗效和安全性。入组患者为组织学检查证实为巴塞罗那临床肝癌分期（BCLC）C期或不适合局部区域治疗或在局部区域治疗后复发且尚无治愈疗法的BCLC B期的HCC，肝脏功能为Child-Pugh A级。活动性自身免疫性疾病或需要全身免疫抑制治疗的患者被排除。

患者接受替雷利珠单抗固定剂量200 mg每3周一次静脉给药，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。如研究者认为患者受益，患者可于疾病进展后继续替雷利珠单抗治疗。肿瘤影像学评估检查时间为筛选期、第6、12、18周以及之后的每9周。

入组的249例患者中，49%为中国患者，51%为欧洲患者。全分析人群（FAS）定义为：至少接受了一剂替雷利珠单抗治疗的患者。符合上述FAS定义的患者共249人。

FAS人群中，患者中位年龄为62岁（范围：28至90岁），其中217例患者（87.1%）为男性患者。基线时，患者ECOG评分分别为0（51.8%）或1（48.2%）。所有患者均接受过全身抗癌治疗，其中138例（55.4%）患者接受过1种全身治疗，111例（44.6%）患者接受过至少2种全身治疗。63.9%的患者有病毒性肝炎病史；51.4%的患者有乙肝病史；14.5%的患者有丙肝病史。90.4%的患者为BCLC分期C期；80.3%的患者有肝外转移。

本研究的主要终点为独立审查委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR），定义为最佳疗效为CR和PR的患者百分率，由IRC根据RECIST 1.1版进行疗效评估。次要疗效终点包括：总生存期、由研究者评估的ORR、由研究者或IRC评估的缓解持续时间（DoR）、无进展生存期（PFS）、疾病控制率（DCR）、临床获益率（CBR）。

研究中位随访时间为12.4个月。其关键有效性结果总结见这一分析集中的主要疗效数据，见表9。

表 9: BGB-A317-208 研究关键有效性结果
(IRC 评估, 参照 RECIST 1.1 版)

| 有效性结果 | 全分析人群 (N=249) |
|---|---------------------------|
| 客观缓解率 (ORR) n (%) (95%CI) ¹ | 33 (13.3) (9.3, 18.1) |
| 疾病控制率 (DCR) n (%) (95%CI) ¹ | 132 (53) (46.6, 59.3) |
| 完全缓解 (CR) n (%) | 3 (1.2) |
| 部分缓解 (PR) n (%) | 30 (12.0) |
| 疾病稳定 (SD) n (%) | 99 (39.8) |
| 缓解持续时间 (DoR) † | |
| 事件数 (%) | 7/33 (21.2) |
| 中位数 (月) (95%CI) | NE (14.0, NE) |
| 6 个月的 DoR 率 (%) (95%CI) | 90.4 (73.1, 96.8) |
| 12 个月的 DoR 率 (%) (95%CI) | 79.2 (59.3, 90.2) |
| 临床获益率‡, n (%) (95%CI) ¹ | 60 (24.1) (18.9, 29.9) |
| 无进展生存期 (PFS) † | |
| 事件数 (%) | 198 (79.5) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 2.7 (1.4, 2.8) |
| 6 个月的 PFS 率 (%) (95% CI) | 26.9 (21.4, 32.7) |
| 12 个月的 PFS 率 (%) (95% CI) | 17.8 (13.0, 23.2) |
| 总生存期 (OS) † | |
| 事件数 (%) | 143 (57.4) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 13.2 (10.8, 15.0) |
| 6 个月的 OS 率 (%) (95% CI) | 76.4 (70.6, 81.3) |
| 12 个月的 OS 率 (%) (95% CI) | 52.6 (46.2, 58.7) |

缩写词: CI=置信区间; NE=未达到。

¹ 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

† 基于 Kaplan-Meier 估计值。

‡ 临床获益率定义为获得确定的完全缓解、部分缓解和持续≥24 周的疾病稳定的患者比例。

MSI-H/dMMR 实体瘤

在一项在中国开展的单臂、多中心、开放性、II 期研究 (BGB-A317-209) 中, 评价了替雷利珠单抗单药治疗既往经治的局部晚期不可切除或转移性 MSI-H 或 dMMR 实体瘤患者的有效性和安全性。其他关键入组标准包括既往至少接受过一线系统性治疗、至少有一个可测量病灶和 ECOG 评分≤1 分。患有活动性脑转移、活动性自身免疫性疾病或需使用系统性激素 (强的松等效剂量>10 mg/天) 的患者需排除。

共有 80 例局部晚期不可切除或转移性 MSI-H 或 dMMR 实体瘤患者接受了至少 1 次替雷利珠单抗 200 mg Q3W IV 给药，直至出现疾病进展或不可接受的毒性。肿瘤影像学检查在首次给药前 28 天内（基线）以及首次给药后 9 周（± 5 天）进行，然后第 1 年以每 6 周（± 5 天）进行 1 次，此后每 12 周（± 7 天）进行 1 次。

本研究入组的 80 例患者均经中心实验室 MSI 聚合酶链式反应（PCR）的片段分析法检测患者 MSI 状态，确定为 MSI-H 患者。其中 68 例（85%）患者有本地 MSI-H/dMMR 的检测数据，包括 37 例经 IHC 检测为 dMMR，29 例经 PCR 检测和 2 例经 NGS（Next Generation sequencing）检测为 MSI-H。其中既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康治疗的晚期结直肠癌（CRC）和既往至少一线标准治疗失败的晚期 MSI-H/dMMR 其他实体瘤患者 51 例。所有 51 例患者均患有转移性疾病，涵盖 8 种肿瘤类型。最常见的肿瘤类型包括 CRC（21 例患者，41.2%）和子宫内膜癌（14 例患者，27.5%）；其他肿瘤类型包括 G/GEJC（9 例患者，17.6%）、小肠腺癌（3 例患者，5.9%）、壶腹癌、宫颈癌、卵巢癌和盆腔透明细胞癌（各 1 例患者，2.0%）。患者的中位年龄为 55.0 岁（范围：21 ~ 81 岁），其中有 41 例（80.4%）为 65 岁以下。30 例患者（58.8%）为女性。64.7% 的患者的基线美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 1。23.5% 患者既往接受过 3 线或以上的系统性治疗。从初次诊断至入组研究的中位时间为 14.1 个月（范围 2.8 ~ 118.2 个月）。

主要终点为由独立审查委员会（IRC）评估的客观缓解率（ORR）。ORR 定义为 IRC 根据 RECIST 1.1 版评估的最佳总体缓解为完全缓解和部分缓解的患者比例。关键次要终点包括由 IRC 评估的疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DoR）和无进展生存期（PFS）；由研究者评估的 ORR、DCR、DoR、PFS 和总生存期（OS）。

51 例患者的中位研究随访时间为 14.2 个月。最后 1 例入组患者至少随访 12 个月。研究 BGB-A317-209 中替雷利珠单抗的关键有效性数据总结见表 10 和表 11。

表 10: 研究 BGB-A317-209 关键有效性结果
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估)

| 有效性数据 | 有效性可评价人群 N=51 |
|-------------------------------------|---------------------|
| 客观缓解率 (ORR), n (%) ¹ | 21 (41.2) |
| 95% CI [*] | (27.58, 55.83) |
| 经确认的最佳总体缓解 (BOR), n (%) | |
| 完全缓解 (CR) | 4 (7.8) |
| 部分缓解 (PR) | 17 (33.3) |
| 缓解持续时间 (DoR) | |
| 事件数, n (%) ¹ | 1 (4.8) |
| 中位DoR [†] (月) (95% CI) | NR (NE, NE) |
| 6个月的无事件率 [‡] (%) (95% CI) | 100.0 (NE, NE) |
| 12个月的无事件率 [‡] (%) (95% CI) | 92.9 (59.08, 98.96) |
| 无进展生存期 (PFS) | |
| 事件数, n (%) ¹ | 24 (47.1) |
| 中位PFS [†] (月) (95% CI) | 14.4 (3.38, NE) |
| 6个月的无事件率 [‡] (%) (95% CI) | 58.2 (42.95, 70.69) |
| 12个月的无事件率 [‡] (%) (95% CI) | 53.9 (38.79, 66.78) |
| 总生存期 (OS) | |
| 事件数, n (%) ¹ | 19 (37.3) |
| 中位OS [†] (月) (95% CI) | 28.7 (16.72, NE) |
| 6个月的生存率 [‡] (%) (95% CI) | 85.7 (72.29, 92.91) |
| 12个月的生存率 [‡] (%) (95% CI) | 69.0 (53.88, 80.00) |

缩略词: CI=置信区间; NE=无法估计; NR=未达到。

¹ 百分比基于N。

^{*} 根据Clopper-Pearson法估计95% CI。

[†] 基于Kaplan-Meier方法估计中位值, 根据Brookmeyer-Crowley法估计95% CI。

[‡] 基于Kaplan-Meier法估计无事件率, 根据Greenwood's公式估计95% CI。

表 11：按肿瘤类型列示的疾病缓解情况
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估)

| 肿瘤类型 | 患者例数 | ORR (95% CI) | DoR (范围[月]) |
|---------|------|--------------------------------|--------------|
| CRC | 21 | 19.0% (4/21) (5.45, 41.91) | 5.6+, 20.7+ |
| 子宫内膜癌 | 14 | 42.9% (6/14) (17.66, 71.14) | 8.3+, 15.4+ |
| G/GEJC | 9 | 55.6% (5/9) (21.20, 86.30) | 9.7+, 20.8+ |
| 小肠腺癌 | 3 | PR, PR, PR | 12.3+, 26.3+ |
| 壶腹癌 | 1 | SD | NA |
| 宫颈癌 | 1 | PR | 15.5+ |
| 卵巢癌 | 1 | PR | 23.5+ |
| 盆腔透明细胞癌 | 1 | PR | 8.3+ |

+ 表示删失；NA=不适用

食管鳞状细胞癌

在一项全球开展的多中心、活性药物随机对照、开放性、III 期研究 (BGB-A317-302) 中评价了替雷利珠单抗用于治疗一线标准化疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性食管鳞状细胞癌 (ESCC) 的疗效和安全性。研究总共入组了 512 例成人患者 (其中 323 例来自中国)，不论患者的肿瘤 PD-L1 表达水平，均可入组研究。本研究排除了存在有症状或需要治疗的脑或软脑膜转移、活动性自身免疫性疾病、需要全身皮质类固醇或免疫抑制剂治疗的疾病、或肿瘤明显侵及食管邻近器官的患者。

患者随机 (1:1) 接受替雷利珠单抗 200 mg 每 3 周 1 次或研究者选择的以下化疗方案之一 (均静脉给药)：紫杉醇 135~175 mg/m² (每 3 周一次) 或 80~100 mg/m² (每周一次)，多西他赛 75 mg/m² (每 3 周一次)，或伊立替康 125 mg/m² (每 3 周一个周期，每周期的第 1 天和第 8 天给药)。按地理区域 (亚洲[不包括日本] vs 日本 vs US/EU)、ECOG 体能状态 (0 vs 1) 和研究者选择的化疗 (ICC) 对随机化进行分层。患者接受治疗，直至出现研究者根据 RECIST 1.1 版评估的疾病进展或出现不可接受的毒性。前 6 个月每 6 周进行一次肿瘤评估，随后每 9 周进行一次，出现疾病进展但经研究者评价仍可获益的患者可继续接受替雷利珠单抗治疗。

主要有效性指标为意向性治疗（ITT）人群的 OS。关键次要有效性指标为 PD-L1 阳性人群的 OS，其中 PD-L1 阳性定义为目测综合阳性评分（vCPS） $\geq 10\%$ 。其他次要有效性指标为研究者根据 RECIST 1.1 版评估的无进展生存期（PFS）、客观缓解率（ORR）和缓解持续时间（DoR）。

共有 512 例患者随机分配至替雷利珠单抗组（n=256）或 ICC 组（n=256）[紫杉醇（n=85）、多西他赛（n=53）或伊立替康（n=118）]。研究人群的基线特征为：中位年龄 62 岁（范围：35~86），38% 的研究人群年龄 ≥ 65 岁；84% 为男性；80% 为亚洲人，19% 为白人；25% 患者的 ECOG PS 为 0，75% 患者的 ECOG PS 为 1。95% 的研究人群在基线时伴有远处转移。所有患者既往均接受过至少一次系统性抗肿瘤治疗。

在一线标准治疗后出现疾病进展的局部晚期或转移性 ESCC 患者中，与研究选择的化疗相比，随机分配接受替雷利珠单抗治疗的患者的 OS 有显著改善，替雷利珠单抗组和研究者选择的化疗组的中位生存期分别为 8.6 月和 6.3 月，OS 的 HR 为 0.7（95% CI: 0.57, 0.85）， $p=0.0001$ ，改善具有统计学意义。在各亚组中均观察到替雷利珠单抗相比于化疗在总生存期获益上的优势，这些亚组包括年龄、性别、研究者选择的化疗（紫杉醇、多西他赛和伊立替康）、吸烟状态、ECOG 体能状态、人种（亚洲人 vs 白人）、地区（亚洲 vs 欧洲/北美）和 PD-L1 表达水平。替雷利珠单抗组的中位随访时间为 8.5 个月，ICC 组为 5.8 个月。研究 BGB-A317-302 的详细有效性结果见表 12，OS 的 Kaplan-Meier 曲线见图 6。在该研究入组的中国患者中，也观察到替雷利珠单抗相比于化疗在总生存期获益上的优势（替雷利珠单抗组和研究者选择的化疗组在中国亚组人群的中位生存期分别为 8.1 月和 5.9 月，OS 的 HR 为 0.75）。

表 12: 研究 BGB-A317-302 的关键有效性数据 (ITT 人群)

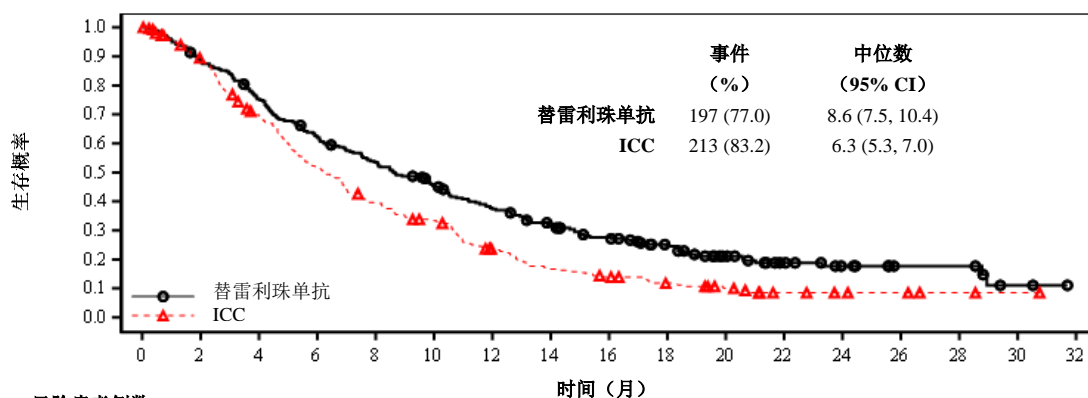
| 终点 | 替雷利珠单抗 (n = 256) | 化疗 (n = 256) |
|-------------------------------|---------------------|-----------------|
| 总生存期 | | |
| 死亡 n (%) | 197 (77.0) | 213 (83.2) |
| 中位数 (月) ^a (95% CI) | 8.6 (7.5, 10.4) | 6.3 (5.3, 7.0) |
| 风险比 (95% CI) ^b | 0.70 (0.57, 0.85) | |
| p 值 ^c | p = 0.0001 | |
| 无进展生存期 | | |
| 事件 (%) | 223 (87.1) | 180 (70.3) |
| 中位数 (月) (95% CI) | 1.6 (1.4, 2.7) | 2.1 (1.5, 2.7) |
| 风险比 (95% CI) | 0.83 (0.67, 1.01) | |
| 客观缓解率 | | |
| ORR (95% CI) | 20.3 (15.6, 25.8) | 9.8 (6.4, 14.1) |
| 完全缓解 (%) | 5 (2.0) | 1 (0.4) |
| 部分缓解 (%) | 47 (18.4) | 24 (9.4) |
| 缓解持续时间 | | |
| 中位数 (月) (95% CI) | 7.1 (4.1, 11.3) | 4.0 (2.1, 8.2) |

^a基于 Kaplan-Meier 法估计的值。

^b基于按基线 ECOG 状态和研究者选择的化疗分层的 Cox 回归模型。

^c基于按 ECOG 状态和研究者选择的化疗分层的对数秩检验。

图 6: 研究 BGB-A317-302 中总生存期 (OS) 的 Kaplan-Meier 曲线 (ITT 人群)



风险患者例数:

| 时间: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 替雷利珠单抗 | 256 | 245 | 226 | 214 | 191 | 172 | 157 | 144 | 134 | 122 | 110 | 96 | 88 | 81 | 73 | 63 | 59 | 52 | 44 | 35 | 30 | 25 | 20 | 18 | 13 | 11 | 8 | 8 | 3 | 2 | 1 | 0 | |
| ICc | 256 | 235 | 219 | 191 | 167 | 143 | 124 | 105 | 93 | 83 | 77 | 59 | 51 | 42 | 36 | 34 | 29 | 26 | 21 | 19 | 15 | 11 | 7 | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 |

复发/转移性鼻咽癌

在一项双盲、安慰剂对照、随机、多中心 III 期临床研究（BGB-A317-309）中评价了本品联合吉西他滨和顺铂用于复发或转移性鼻咽癌的一线治疗的有效性和安全性。研究共入组 263 例转移性或复发不适合接受局部治疗的鼻咽癌受试者，按 1:1 的比例随机接受替雷利珠单抗 200 mg 联合吉西他滨 1 g/m²（第 1、8 天给药）及顺铂 80 mg/m²（A 组，n=131）或安慰剂 200 mg 联合吉西他滨 1 g/m²（第 1、8 天给药）及顺铂 80 mg/m²（B 组，n=132）的治疗，每 3 周为一个给药周期。联合化疗用药持续 4 ~ 6 个周期后（具体周期数将由研究者决定），受试者将继续接受 3 周一次的替雷利珠单抗或安慰剂单药维持治疗直至发生疾病进展或出现不可接受的毒性。当受试者发生了疾病进展，揭盲后，A 组受试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 周一次替雷利珠单抗单药治疗；B 组受试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 周一次替雷利珠单抗单药治疗。主要终点是独立审查委员会（IRC）评估的无进展生存期（PFS），次要终点包括总生存期（OS）、IRC 评估的客观缓解率（ORR）和 IRC 评估的缓解持续时间（DoR）等。

入组的 263 例患者中位年龄为 50 岁（范围：23 至 74 岁），其中 78.3% 为男性。基线时 63.1% 的患者 ECOG 评分为 1，95.1% 的患者基线时鼻咽癌分期为 IV B 期，65.0% 的患者既往接受过抗肿瘤药物治疗，3.8% 的患者接受过既往抗肿瘤手术，66.5% 的患者既往接受过抗肿瘤放疗。基线特征在两组间分布均衡。

BGB-A317-309 研究的关键有效性数据见表 13，Kaplan-Meier 生存曲线见图 7。中位随访时间 A 组为 10.3 个月，B 组为 9.8 个月。

表 13: BGB-A317-309 研究关键有效性结果
(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估，意向性治疗人群)

| 研究终点 | 替雷利珠单抗+吉西他滨+顺铂 (n = 131) | 安慰剂+吉西他滨+顺铂 (n = 132) |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 无进展生存期 (PFS) | | |
| 发生该事件的患者数 (%) | 65 (49.6) | 87 (65.9) |
| 分层风险比* (95% CI) | 0.52 (0.38, 0.73) | |
| p值† | <0.0001 | |
| 中位值 (月) (95% CI) | 9.2 (7.6, 10.1) | 7.4 (5.6, 7.5) |
| 总生存期 (OS) | | |
| 发生死亡事件患者数 (%) | 18 (13.7) | 16 (12.1) |

| 中位值 (月) (95% CI) | NE (NE, NE) | NE (17.5, NE) |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|
| 客观缓解率 (ORR) | | |
| 客观缓解率 [‡] (%) | 91 (69.5) | 73 (55.3) |
| 完全缓解 (%) | 21 (16.0) | 9 (6.8) |
| 部分缓解 (%) | 70 (53.4) | 64 (48.5) |
| 缓解持续时间 (DoR)^x | | |
| 中位值 (月) (95% CI) | 8.5 (6.5, NE) | 6.1 (4.7, 6.2) |
| 6个月无事件率 [Ⓞ] (%) (95% CI) | 73.3 (62.6, 81.5) | 52.0 (38.9, 63.7) |
| 9个月无事件率 [Ⓞ] (%) (95% CI) | 48.9 (36.4, 60.3) | 19.1 (9.4, 31.4) |

CI=置信区间；NE=未达到。

* 基于分层的 Cox 比例风险模型，安慰剂联合吉西他滨及顺铂组为对照组。

† 基于单侧分层对数秩检验，安慰剂联合吉西他滨及顺铂组为对照组。

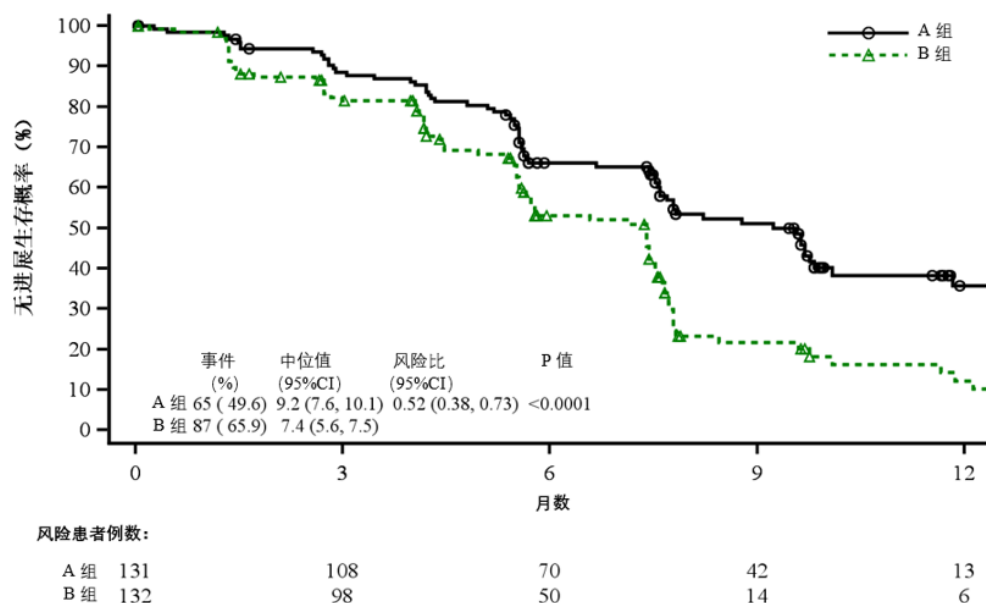
‡ 基于最佳总缓解为完全缓解或部分缓解的患者。

x DoR 的分析基于缓解的患者。

Ⓞ 基于 Kaplan-Meier 法估计无事件率，根据 Greenwoods 公式估计 95% CI。

图 7: BGB-A317-309 研究中无进展生存期 Kaplan-Meier 曲线

替雷利珠单抗联合吉西他滨和顺铂 (A 组) 对比安慰剂联合吉西他滨和顺铂 (B 组) (由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估, 意向性治疗人群)



【药理毒理】

药理作用

本品为人源化重组抗 PD-1 单克隆抗体。T 细胞表达的 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 细胞对肿瘤细胞的免疫

监视。本品与人重组 PD-1 结合的 EC_{50} 为 0.12nM, K_D 值为 $1.45 \times 10^{-10}M$ (PD-1 低密度)、 $1.10 \times 10^{-11}M$ (PD-1 高密度), 抑制 PD-1 与 PD-L1 结合的 IC_{50} 约为 0.5nM, 抑制 PD-1 与 PD-L2 结合的 IC_{50} 约为 0.4~0.6nM。

毒理研究

遗传毒性

本品尚未进行遗传毒性试验。

生殖毒性

本品未进行生殖毒性试验。

本品在食蟹猴重复给药毒性试验中, 雌、雄动物生殖器官均未见肉眼可见的病变或组织病理学改变。

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。妊娠期间给予本品有潜在的风险, 包括流产或死胎的比例增加。基于本品的作用机制, 胎仔暴露于本品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

本品尚未进行致癌性试验。

其它毒性

文献资料显示, 在动物模型中抑制 PD-1 信号可加重感染和炎症反应。结核分枝杆菌感染的 PD-1 基因敲除小鼠较野生型小鼠存活率明显下降, 同时细菌增殖和炎症反应增加。PD-1 基因敲除小鼠感染淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒后存活率下降。

【药代动力学】

本品的药代动力学信息来自于 2 项临床研究中 126 例晚期恶性肿瘤患者的非房室模型分析 (NCA), 以及 12 项临床研究中 2596 例晚期恶性肿瘤患者的群体药代动力学 (PPK) 分析。上述患者每两周接受 0.5、2、5 或 10 mg/kg, 或每三周接受 2 或 5 mg/kg, 或每三周接受 200 mg 本品。单次静脉输注本品后, 在 0.5 mg/kg 至 10 mg/kg 剂量范围内, 药物暴露量 (C_{max} 和 AUC_{0-14d}) 随剂量成比例增加。

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

中国晚期实体瘤患者（n=19）单次静脉输注本品 200 mg 后，本品的平均分布容积（ \pm SD）为 4.41 ± 1.04 L。

基于 PPK 分析，本品稳态分布容积（ V_{ss} ）为 6.42 L。

消除

中国晚期实体瘤患者（n=20）单次静脉输注本品 200 mg 后，本品的平均清除率（ \pm SD）为 0.247 ± 0.0918 L/天，平均半衰期（ \pm SD）为 13.3 ± 2.95 天。

基于 PPK 分析，本品清除率为 0.153 L/天，个体间变异为 26.3%，终末半衰期约为 23.8 天。

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。

肾损害

本品尚未开展直接评价肾功能损害对药代动力学影响的临床试验。

基于群体药代动力学分析，轻度或中度肾损害未对本品药代动力学产生显著影响。本品在重度肾损害患者中尚无足够数据。

肝损害

本品尚未开展直接评价肝功能损害对药代动力学影响的临床试验。

基于群体药代动力学分析，轻度肝损害未对本品药代动力学产生显著影响。本品在中度和重度肝损害患者中尚无足够数据。

【贮藏】

于 2~8℃ 避光保存和运输，请勿冷冻。

【包装】

1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】 YBS00302021

【批准文号】 国药准字 S20190045

【药品上市许可持有人】

企业名称：广州百济神州生物制药有限公司

企业地址：广州市黄埔区康耀南路 83 号

邮政编码：510130

【生产企业】

企业名称：广州百济神州生物制药有限公司

生产地址：广州市黄埔区康耀南路 83 号

邮政编码：510130

受托生产企业名称：勃林格殷格翰生物药业（中国）有限公司

生产地址：中国（上海）自由贸易试验区哈雷路 1090 号

包装地址：中国（上海）自由贸易试验区李时珍路 257 号

邮政编码：201203

【医学咨询电话】

电话：400 820 3159，周一至周五 9:00~17:00（节假日除外）