

核准日期：2021年08月03日
修改日期：2021年09月23日
修改日期：2022年06月22日
修改日期：2023年01月10日
修改日期：2023年08月30日
修改日期：2023年11月21日
修改日期：2024年04月24日

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4.03版（NCI-CTCAE v4.03）。
* 心肌炎经治疗改善到0-1级后重新开始本品治疗的安全性尚不明确。

特殊人群

肝功能不全

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

肾功能不全

目前本品尚无针对重度肾功能不全患者的研究数据，重度肾功能损害患者不推荐使用。轻度或中度肾功能损害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岁以下患者中的临床试验资料。

老年人

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

给药方法

本品应在专业医生指导下静脉输注给药，采用无菌技术进行稀释。输液宜在60分钟内完成，无法耐受的患者可延长至120分钟。本品不得采用静脉推注或快速静脉注射给药。

给药药品的稀释指导如下：

- 溶液制备和输液
 - 请勿摇晃药瓶。
 - 药瓶从冰箱取出后，稀释前可在室温下（25°C或以下）最长放置24小时。
 - 给药前应立即注射用药品是否存在悬浮颗粒和变色的情况。本品是一种无色至淡黄色澄明液体，无异物。如观察到可见颗粒，应丢弃药瓶。
 - 从微生物学的角度，本品一经稀释必须在下述规定时间范围内使用完毕，中途不得冷冻（< 0°C）。本品配伍稀释稳定性研究表明，稀释配制后的样品在2-8°C避光可保存24小时，该24小时包括20-25°C室内光照下最多保存6小时（6小时包括给药时间）。冷藏后，药瓶和/或静脉输液袋必须在使用前恢复至室温。输注时所采用的输液管必须配有一个无菌、无热源、低蛋白结合力的输液管过滤器（孔径0.22或0.2μm）。
 - 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药物。

【不良反应】

本说明书描述了在临床试验中观察到的或上市后使用报告的可与派安普利单抗相关的不良反应的近似发生率。由于临床试验是在不同患者人群和各种不同条件下进行的，不同临床试验中观察到的不良反应的发生率不能直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。

为了及时发现新的药品安全信息、加强本品安全性监测，请医疗机构专业人员通过说明书末尾的客户服务电话或国家药品监督管理局任何与本品有关的疑似不良反应。

安全性特征总结

单药治疗

本品**单药治疗**的安全性信息来自4项单药临床试验（AK105-101[N=99]，AK105-201[N=94]，AK105-202[N=130]，AK105-204[N=65]及1项双盲试验（AK105-302安慰剂联合化疗治疗术后疾病进展后交叉使用本品单药治疗人群[N=72]），共涉及460例患者。肿瘤类型包括鼻咽癌（N=130）、经典型霍奇金淋巴瘤（N=94）、非小细胞肺癌（N=82）、肝细胞肝癌（N=23）、胃癌（N=21）、卵巢癌（N=20）、胆管癌（N=12）、胰腺癌（N=11）、食管鳞癌（N=11）、结肠癌（N=8）、子宫内膜癌（N=7）、小细胞肺癌（N=7），其他类型肿瘤（N=34）。上述试验中372例接受了200mg每2周1次的本品治疗，72例接受了200mg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，6例接受了3 mg/kg每2周1次的本品治疗，3例接受了1 mg/kg每2周1次。本品中位给药时间为113天（范围：1-993天），38.3%的患者接受本品治疗≥6个月，21.3%的患者接受本品治疗≥12个月。

接受本品单药治疗的460例患者中，所有级别的不良反应发生率为168天（范围：10-554天）。不良反应发生率为69.3%，发生率≥10%的不良反应包括：甲状腺功能减退症（16.7%）、皮疹（12.4%）、贫血（11.7%）和丙氨酸氨基转移酶升高（10.7%）。

以上不良反应发生率为17.0%，发生率≥1%的包括：贫血（2.0%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（1.3%）、血小板计数降低（1.3%）、皮疹（1.1%）、高脂血症（1.1%）和肺部感染（1.1%）。
与化疗联合治疗

本品与化疗联合治疗在鳞状非小细胞肺癌患者中的安全性信息来自1项双盲试验（AK105-302），共涉及173例患者。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168天（范围：10-554天）。

接受本品联合治疗的173例患者中，所有级别的不良反应发生率为（研究者判定为与本品相关的不良反应发生率为）93.1%，发生率≥10%的不良反应包括：丙氨酸氨基转移酶升高（24.9%）、皮疹（16.8%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（15.0%）、高脂血症（15.0%）、疲乏（13.9%）、食欲下降（12.7%）和骨骼肌肉疼痛（12.7%）。发生率≥2%的3级及以上不良反应（研究者判定为与本品相关的不良反应发生率）包括：高脂血症（4.0%）、丙氨酸氨基转移酶升高（2.3%）和骨髓肌肉疼痛（2.3%）。

不良反应汇总表

表2列出了本品在临床试验中单药治疗（460例患者）或与化疗联合治疗（173例患者）中观察到的或上市后使用报告的所有不良反应。本品单药治疗已知的不良反应，即使可能尚未在本品联合治疗的临床研究观察到，仍有可能在本品联合治疗的治疗中出现。以下不良反应按系统器官分类和发生率列出。发生率定义为：十分常见（≥1/10），常见（≥1/100至<1/10），偶见（≥1/1,000至<1/100），罕见（≥1/10,000至<1/1000），十分罕见（< 1/10,000）。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。

	单药治疗	与化疗联合
感染及感染类疾病		
常见	肺部感染 ^a 、上呼吸道感染 ^b	
十分常见	贫血 ^c	
常见	白细胞计数降低 ^d 、中性粒细胞计数降低 ^e 、血小板计数降低 ^f 、淋巴细胞计数降低	
免疫系统疾病		
常见	输液相关反应	超敏反应 ^g 、输液相关反应
偶见	超敏反应 ^g	
内分泌系统疾病		
十分常见	甲状腺功能减退症	
常见	甲状腺功能亢进症、甲状腺炎 ^h	甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症
偶见	垂体炎、自身免疫性甲状腺病	甲状腺疾病、甲状腺炎 ^h
代谢及营养类系统疾病		
十分常见		高脂血症 ⁱ 、食欲下降
常见	高脂血症 ⁱ 、食欲下降、血糖升高 ^j 、葡萄糖升高 ^k 、低钠血症 ^l 、低钾血症 ^m 、血红蛋白降低 ⁿ	血尿酸升高 ^o 、低钠血症 ^l
神经系统疾病		
常见		异常感觉 ^p
偶见	头痛、头晕、神经损伤	
心血管系统疾病		
常见	高血压 ^q 、心律不齐 ^r	高血压 ^q
偶见	外周水肿 ^s	
未知**	心肌炎 ^t	心肌炎 ^t
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
常见	肺炎炎症 ^u 、咳嗽 ^v	肺炎炎症 ^u
偶见	呼吸困难	
胃肠系统疾病		
常见	腹泻、恶心	恶心

偶见	便秘、腹痛 ^w 、自身免疫性结肠炎	溃疡性结肠炎
肝胆系统疾病		
常见	肝炎 ^x	肝功能异常、肝炎 ^x
皮肤及皮下组织类疾病		
十分常见	皮疹 ^y	皮疹 ^y
常见	痒疹症 ^z	痒疹症 ^z
偶见	皮炎 ^{aa} 、银屑病	
未知**	剥脱性皮炎	
肌肉骨骼及结缔组织疾病		
十分常见		骨骼肌肉疼痛 ^{ab}
常见		骨骼肌肉疼痛 ^{ab}
肾脏及泌尿系统疾病		
常见	蛋白尿 ^{ac}	
偶见	肾炎 ^{ad}	
全身性疾病及给药部位各种反应		
十分常见		疲乏 ^{ae}
常见	发热、疲乏 ^{af} 、体重降低	发热
各类检查		
十分常见	丙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、γ-谷氨酰转移酶升高
常见	天门冬氨酸氨基转移酶升高、甲状腺功能检查异常 ^{ag} 、肌红蛋白升高 ^{ah} 、血碱性磷酸酶升高、肌酐升高 ^{ai}	
偶见	转氨酶异常、促皮质素减少	

*表2所示的不良反映频率可能不完全归因于派安普利单抗，也可能受潜在疾病与联合使用其他药物等的影。

**在本品批准上市后的使用期间发现的心肌炎、剥脱性皮炎等不良反应，由于自发报告的人群规模未知，因此无法可靠地估计其发生率或确定其与药物暴露之间的因果关系。选择载列上述事件时综合考虑了事件的严重程度、报告频率或与本品的因果关系。

以下术语表描述某种病症的一组相关事件，而不是一单事件。
a 肺部感染包括肺部感染，感染性肺炎和细菌性肺炎。
b 上呼吸道感染包括鼻窦炎、扁桃体炎，气管炎和上呼吸道感染。
c 贫血包括贫血，缺铁性贫血和血红蛋白降低。
d 白细胞计数降低包括白细胞计数降低和白细胞减少症。
e 中性粒细胞计数降低包括粒细胞计数降低、中性粒细胞计数降低和中性粒细胞减少症。
f 血小板计数降低包括血小板计数降低和血小板减少症。
g 过敏反应包括过敏反应，速发过敏反应，速发过敏反应性休克和药物性过敏反应。
h 甲状腺功能包括甲状腺功能减退，感觉缺失和异常感觉。
i 高脂血症包括高胆固醇血症，高甘油三酯血症，高脂血症，血胆固醇升高和血甘油三酯升高。
j 血尿酸升高包括高尿酸血症和血尿酸升高。
k 血葡萄糖升高包括高血糖症和血葡萄糖升高。
l 低钠血症包括低钠血症和血钠降低。
m 低钾血症包括低钾血症和血钾降低。
n 血红蛋白降低包括低血红蛋白血症和血红蛋白降低。
o 肝炎包括感觉减退，感觉缺失和异常感觉。
p 高血压包括高血压，舒张压升高和血压升高。
q 心律不齐包括窦性心律不齐，房颤，期外收缩，室上性期外收缩，室上性心动过速，室性期外收缩和心律不齐。
r 外周水肿包括局部水肿，外周水肿和外周肿胀。
s 肺炎炎症包括肺炎炎症，间质性肺疾病和免疫介导性肺炎。
t 咳嗽包括咳嗽喉和咳嗽。
u 皮疹包括面部皮疹，腹痛，上腹痛和胃痛。
v 肝炎包括肝炎，免疫介导性肝炎和药物诱导的肝炎损伤。
w 带状疱疹包括丘疹，带状疱疹，扁平苔藓，糠疹，类天疱疮，脓疱疹，皮疹，全身皮疹，湿疹和荨麻疹。
x 痒疹症包括皮疹痒疹，全身的痒疹和痒疹症。
y 皮炎包括接触性皮炎，过敏性皮炎和皮炎。
z 骨髓肌肉疼痛包括背痛，非心源性胸痛，骨骼肌肉疼痛，背痛，关节痛，肌痛，腹部肌肉骨骼疼痛，肋间疼痛，肢体不适和肢体疼痛。
aa 甲状腺功能检查异常包括甲状腺功能检查异常，甲状腺激素类升高，甲状腺球蛋白升高，甲状腺素降低，抗甲状腺抗体升高，三碘甲状腺原氨酸降低，三碘甲状腺原氨酸升高，促甲状腺激素降低，促甲状腺激素升高，游离甲状腺素降低，游离甲状腺素升高，游离三碘甲状腺原氨酸降低，游离三碘甲状腺原氨酸升高和游离三碘甲状腺原氨酸异常。
ab 血肌酐升高包括高肌酐血症，结合肌酐升高，血肌酐升高和非结合肌酐升高。
ac 心肌炎包括免疫介导性心肌炎，心肌炎。

特定不良反应描述

本品单药治疗的特定不良反应来自于上述5项临床试验共460例患者的安全性信息，与化疗联合的特定不良反应来自于临床试验AK105-302的173例鳞状非小细胞肺癌患者。以下信息汇总了本品的免疫相关性不良反应数据。免疫相关性不良反应管理指南详见【注意事项】。

免疫相关性肺炎

在接受本品单药治疗的患者中，6例（1.3%）发生免疫相关性肺炎，其中1级为1例（0.2%），2级为3例（0.7%），3级为2例（0.4%）。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为3.6个月（范围：2.4-12.2月），中位持续时间为2.0个月（范围：1.1-14.4月）。1例（0.2%）患者暂停本品治疗，3例（0.7%）患者永久停止本品治疗。6例中5例（83.3%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为55.0 mg/天（范围：40.0-150.0 mg/天），中位给药持续时间为1.1个月（范围：0.4-4.3月）。6例中1例（16.7%）患者缓解，至缓解时间为1.1个月。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，5例（2.9%）发生免疫相关性肺炎，均为2级。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为3.6个月（范围：1.4-7.2月），中位持续时间为1.6个月（范围：1.0-12.5月），4例（2.3%）患者暂停本品治疗，1例（0.6%）患者永久停止本品治疗，5例中4例（80%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为100.0 mg/天（范围：87.5-400.0 mg/天），中位给药持续时间为1.4个月（范围：0.5-1.8月）。5例中1例（20.0%）患者缓解，至缓解时间为1.4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3例（0.7%）患者发生了免疫相关性腹泻及结肠炎，其中2例发生免疫相关性腹泻，1例发生免疫相关性结肠炎，均为2级。至免疫相关性腹泻及结肠炎发生的中位时间为0.9个月（范围：0.6-10.1个月），中位持续时间为0.7个月（范围：0.5-0.8个月）。3例（0.7%）患者均暂停本品治疗，3例患者中1例（33.3%）患者接受起始剂量为50 mg/天的高剂量皮质类固醇治疗，给药持续时间为0.8个月。3例患者均已缓解，至缓解的中位时间为0.7个月（范围：0.5-0.8个月）。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，1例（0.6%）患者发生3级溃疡性结肠炎。至溃疡性结肠炎发生的时间为8.7个月，持续时间为2.8个月。该患者暂停本品治疗，接受起始剂量为75.0 mg/天的高剂量皮质类固醇治疗，给药持续时间为0.6个月。

免疫相关性肝炎

在接受本品单药治疗的患者中，4例（0.9%）发生免疫相关性肝炎，均为3级。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为0.8个月（范围：0.4-1.4个月），中位持续时间为1.5个月（范围：0.1-3.7个月）。2例（0.4%）患者暂停本品治疗，2例（0.4%）患者永久停止本品治疗。4例中3例（75%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为112.5 mg/天（范围：100.0-150.0 mg/天），中位给药持续时间为0.9个月（范围：0.4-2.5个月）。4例患者中2例（50%）患者缓解，至缓解时间分别为0.1个月和2.0个月。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，5例（2.9%）发生免疫相关性肝炎，其中2级为1例（0.6%），3级为3例（1.7%），4级为1例（0.6%）。至免疫相关性肝炎发生的中位时间为4.8个月（范围：1.6-10.5个月），中位持续时间为2.0个月（范围：0.2-2.5月）。2例（1.2%）患者暂停本品治疗，2例（1.2%）患者永久停止本品治疗。5例患者均接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为125.0 mg/天（范围：50.0-175.0 mg/天），中位给药持续时间为1.3个月（范围：0.03-1.9个月）。5例中3例（60%）患者缓解，至缓解的中位时间为2.0个月（范围：0.5-2.1个月）。

免疫相关性肾炎

在接受本品单药治疗的患者中，共2例（0.4%）发生免疫相关性肾炎或肾损伤，分别为3级肾损伤（IgA肾病）和2级系膜增生性肾小球肾炎。1例患者至肾损伤（IgA肾病）发生的时间为5.4个月，持续时间为8.5个月；该患者永久停止本品治疗，接受高剂量皮质类固醇治疗（起始剂量为40 mg/天强的松等效剂量），给药持续时间为0.4个月，该患者已缓解。1例患者至系膜增生性肾小球肾炎发生的时间为8.1个月，发生的持续时间为6.1个月。该患者永久停止本品治疗，接受高剂量皮质类固醇治疗（起始剂量为40 mg/天强的松等效剂量），给药持续时间为4.2个月。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，无患者发生免疫相关性肾炎。

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69例（15.0%）患者发生甲状腺功能减退，均为1-2级，其中1级为38例（8.3%），2级为31例（6.7%）。至甲状腺功能减退发生的中位时间为2.3个月（范围：0.5-14.5个月），中位持续时间为4.4个月（范围：0.2-23.9个月）。6例（1.3%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品治疗。69例患者中，40例（58%）接受甲状腺激素替代治疗。69例患者中30例（43.5%）缓解，至缓解的中位时间为1.3个月（范围：0.5-9.4个月）。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，共7例（4.0%）患者发生甲状腺功能减退，均为2级。至甲状腺功能减退发生的中位时间为4.3个月（范围：1.4-5.5个月），中位持续时间为3.8个月（范围：0.6-8.2个月）。1例（0.6%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品治疗。7例患者均接受甲状腺激素替代治疗。

甲状腺功能亢进

在接受本品单药治疗的患者中，共28例（6.1%）发生甲状腺功能亢进，均为1-2级，其中1级为23例（5.0%），2级为5例（1.1%）。至甲状腺功能亢进发生的中位时间为1.4个月（范围：0.3-9.7个月），中位持续时间为1.4个月（范围：0.5-26.0个月）。2例（0.4%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品治疗。28例患者中仅2例患者接受甲状腺药物治。28例患者中21例（75%）缓解，至缓解的中位时间为1.1个月（范围：0.5-5.5个月）。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，共7例（4.0%）患者发生甲状腺功能亢进，其中1级为5例（2.9%），2级为1例（0.6%）。至甲状腺功能亢进发生的中位时间为3.5个月（范围：1.4-4.3个月），中位持续时间为0.7个月（范围：0.6-4.7个月）。无患者因甲状腺功能亢进暂停或永久停用本品治疗。6例患者均未使用抗甲状腺治疗药物，2例患者中4例（66.7%）缓解，至缓解的中位时间为0.7个月（范围：0.1-1.4个月）。

其他甲状腺疾病

在接受本品单药治疗的患者中，共7例（1.5%）患者发生其他甲状腺疾病，均为1-2级，其中1级为4例（0.9%），2级为3例（0.7%）。至发生的中位时间为2.8个月（范围：1.0-6.6个月），中位持续时间为3.0个月（范围：0.5-27.8个月）。3例（0.7%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品治疗。7例患者中，2例（28.6%）接受甲状腺激素替代治疗，7例中3例（42.9%）患者已缓解，至缓解的中位时间为1.0个月（范围0.5-1.9个月）。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，共2例（1.2%）患者发生其他甲状腺疾病，分别为1级甲状腺疾病和2级甲状腺疾病，均未导致暂停或永久停药。发生甲状腺炎的患者使用激素替代治疗，发生甲状腺疾病的患者未使用激素替代治疗。

垂体炎

在接受本品单药治疗的患者中，共2例（0.4%）发生免疫相关性垂体炎，分别为2级（垂体肾上腺皮质激素减少）和3级。至免疫相关性垂体炎发生的时间分别为7.2个月和26个月，持续时间分别为1.8个月和0.3个月。发生2级垂体炎的患者暂停本品治疗，未接受皮质类固醇激素治疗，该患者已缓解，至缓解时间为1.4个月。发生3级垂体炎的患者接受皮质类固醇激素替代治疗，该患者已缓解，至缓解时间为0.3个月。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，无患者发生免疫相关性垂体炎。

高血糖症及1型糖尿病

在接受本品单药治疗的患者中，共4例（0.9%）发生免疫相关性血糖葡萄糖升高。至发生的中位时间为8.5个月（范围：1.4-15.9个月），中位持续时间为1.4个月（范围：0.4-3.0个月）。患者未暂停本品治疗，未接受胰岛素替代治疗和其他任何降糖治疗。1例（25%）患者缓解，至缓解的时间为0.5个月。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，无患者发生高血糖症及1型糖尿病。

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24例（5.2%）患者发生免疫相关皮肤不良反应，其中1级为13例（2.8%），2级为7例（1.5%），3级为4例（0.9%）。至免疫相关皮肤不良反应发生的中位时间为1.2个月（范围：0.1-11.3个月），中位持续时间为1.5个月（范围：0.2-27.1个月）。5例（1.1%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品治疗。24例患者中，仅1例（4.2%）患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天强的松等效剂量），起始剂量为60.0 mg/天，给药持续时间为0.2个月。24例患者中17例（70.8%）缓解，至缓解的中位时间为1.0个月（范围：0.2-16.6个月）。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，共14例（8.1%）患者发生免疫相关性皮肤不良反应，均为1-2级，其中1级为8例（4.6%），2级为6例（3.5%）。至免疫相关皮肤不良反应发生的中位时间为0.5个月（范围：0.2-10.1个月），中位持续时间为1.3个月（范围：0.1-11.8个月）。2例（1.2%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品治疗。14例患者中2例（14.3%）接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40 mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为56.7 mg/天（范围：46.7-66.7 mg/天），中位给药持续时间为0.07个月（范围：0.03-0.1个月）。14例患者中12例（85.7%）缓解，至缓解的中位时间为0.6个月（范围：0.1-0.4个月）。

在上市后接受本品治疗的患者中观察到剥脱性皮炎，有危及生命的病例。由于自发报告的人群样本量不确定，因此无法进行估计。

其他本品已观察到免疫相关不良反应

在接受本品单药治疗的患者发生的免疫相关性不良反应包括：1例2级神经损伤和1例2级关节痛。在上市后接受本品治疗的患者中，观察到免疫相关性心肌炎，包括免疫介导性心肌炎和心肌炎（有死亡的个人报告）。由于自发报告来自数量不定的人群，因此无法可靠地估计其发生率。

其他 PD-1/PD-L1 抗体报道的<1%免疫相关性不良反应：

• 血管与淋巴管炎疾病；血管炎。全身炎症反应综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、葡萄膜炎、角膜炎、结膜炎、虹膜炎；

• 眼部疾病；伏格特-小柳-原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada syndrome）、葡萄膜炎、角膜炎、结膜炎、虹膜炎；

• 免疫系统疾病；心包炎、心肌梗死；

• 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、肌炎；

• 各种神经系统疾病；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、多发性硬化症、神经纤维瘤病；

• 皮肤及皮下组织类疾病；史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SIS）、中毒性表皮坏死剥脱症（Toxic Epidermal Necrolysis, TEN）、天疱疮皮炎、多形性红斑；

• 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）；

• 消化系统疾病；胃炎、十二指肠炎、口腔黏膜炎、胰腺炎；

• 肾脏疾病；肾囊肿合症。

输液相关反应

在接受本品单药治疗的患者中，共16例（3.5%）患者出现输液相关反应/超敏反应，其中15例为输液相关反应，1例为超敏反应（2级）。16例中包含1级3例（0.7%），2级13例（2.8%），2例（0.4%）暂停本品治疗。4例患者接受系统性皮质类固醇治疗，无患者接受高剂量皮质类固醇治疗。所有输液相关反应/超敏反应均已缓解。

在接受本品和化疗联用的鳞状非小细胞肺癌患者中，共1例（3.5%）患者发生输液相关反应/超敏反应，其中3例为输液相关反应（均为1-2级），1例为超敏反应（1级），1例为速发过敏反应（2级），1例为速发过敏反应性休克（4级），为速发过敏反应性休克；该事件于紫杉醇输注过程中发生，研究者判断与本品“可能无关”。患者均未接受皮质类固醇治疗。3例（1.7%）患者暂停本品治疗，无患者永久停用本品治疗。6例患者均已缓解。

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。

抗药物抗体检测流程为，通过化学发光方法筛选，进一步确证血清中抗药物抗体和抗体滴度，再经过验证的配体结合方法检测血清中抗体和抗体（Nab）。在接受本品200mg每2周1次或每3周1次治疗的可评价572例中国患者中，104例（18.2%）患者观察到治疗期间出现的ADA。基于现有数据，尚不能判断ADA产生对本品药代动力学、安全性及有效性有明显影响。

【禁忌】
• 对本说明书【成份】项下的活性成份和辅料过敏者禁用。

【注意事项】

免疫相关不良反应

接受派安普利单抗治疗的患者可发生免疫相关不良反应，包括严重病例和致死病例。免疫相关不良反应可能发生在本品治疗期间及停药以后，可累及任何组织器官。患者在接受派安普利单抗治疗期间及治疗结束后一段时间内，应在医生建议及指导下定期或不定期通过对相关检验指标或脏器功能进行监测，从而及时发现不同时间点出现的免疫相关不良反应。

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和/或支持治疗来处理。总体而言，对于大部分2级以及某些特定的3级和4级免疫相关不良反应需暂停给药。对于4级及某些特定的3级免疫相关性不良反应需永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。对于3级及4级及某些特定的2级免疫相关不良反应，根据临床指征，给予皮质类固醇治疗（1-2 mg/kg/天的强的松等效剂量），直至得到到≤1级。皮质类固醇需至少一个月的时间逐渐减量直至停药，快速减量可能引起不良反应恶化或复发。如果不良反应在皮质类固醇治疗后继续恶化或无改善，则应增加非皮质类固醇类别的免疫抑制治疗。

本品给药后任何级别急性3级免疫相关不良反应，末次给药后12周内2级或3级免疫不良反应未改善到0-1级（除内分泌疾病），以及末次给药后12周内皮质类固醇未能降至≤10mg/天强的松等效剂量，应永久停止本品治疗。

免疫相关性肺炎

在接受本品治疗的患者中有免疫相关性肺炎的报告（参见【不良反应】）。应监测患者是否有肺炎临床症状和体征，如咳嗽、发热、胸痛、呼吸困难、缺氧表现等，以及影像学异常改变（例如：局部毛玻璃样混浊、斑块样浸润）。既往存在肺部疾病（例如，慢性阻塞性肺病、非特异性间质性肺炎、肺纤维化等）的患者，不定期行肺功能检查。疑似免疫相关性肺炎病例应采用影像学确诊、肺功能、动脉血氧饱和度等相关进行评估和确认，并排除感染（例如，痰/血/尿培养及药敏等检查）、疾病相关等其他病因。发生2级或更高级别肺炎应暂停本品治疗，发生3级、4级或复发性2级免疫相关性肺炎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】）。应监测患者是否有腹泻和其他肠炎相关症状和体征，如腹痛、粘液便或带血便，并排除感染和疾病相关性病因。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。对于2级或3级免疫相关性腹泻或结肠炎，应暂停本品治疗。对于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】）。

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的报告（参见【不良反应】）。在本品治疗前患者应接受肝功能检查及评估。治疗期间应定期监测患者肝功能的变化，及观察是否出现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。对于2级免疫相关性肝炎，应暂停本品治疗。对于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】）。

免疫相关性内分泌疾病

甲状腺腺炎
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、甲状腺功能减退和甲状腺炎等（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，考虑抗甲状腺自身抗体检查。
对于症状性2级或3级甲状腺功能减退（例如：无法解释的乏力、体重增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁等），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（例如：无法解释的心悸、出汗、进食、体重减少等），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激素治疗。当甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的症状改善及甲状腺功能检查恢复，可根据临床需要重新开始本品治疗。对于4级甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退，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。发生其他甲状腺疾病时应对患者甲状腺功能的变化进行监测。（参见【用法用量】）。
垂体炎
在接受本品治疗的患者中有垂体炎的报告（参见【不良反应】）。应密切监测垂体炎患者的症状和体征（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，必要时行功能试验，考虑垂体MRI检查和自身免疫性抗体检查。对于症状性2级或3级垂体炎，应暂停本品治疗，并根据临床需要给予激素替代治疗。如果怀疑垂体炎患者，可给予皮质类固醇治疗。对于4级垂体炎，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治疗（参见【用法用量】）。

高血糖症及1型糖尿病
在接受本品治疗的患者中出现了高血糖症（参见【不良反应】）。应密切监测患者的血糖水平或其他糖尿病症状和体征。根据临床需要给予胰岛素替代治疗。对于1型糖尿病伴3级高血糖症，应暂停本品。对于1型糖尿病伴4级高血糖症，须永久停用本品。应继续监测血糖水平，保证适当的胰岛素替代治疗（参见【用法用量】）。
肾上腺功能不全
应密切监测患者是否出现肾上腺功能不全的症状和体征，并排除其他病因。监测和评估肾上腺功能相关的激素水平，必要时行功能试验。对于症状性2级肾上腺功能不全，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至症状缓解。对于3级或4级肾上腺功能不全须永久停用本品。根据临床指征给予皮质类固醇和其他激素替代疗法。（参见【用法用量】）。

免疫相关性肾炎

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】）。应定期监测患者是否出现肾功能的變化，并接受是否有肾炎相关的症状和体征。多数无症状患者出现肌酐升高，如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率。应排除肾功能损伤的其他病因。对于2级或3级肌酐升高，应暂停本品治疗，给予皮质类固醇治疗。4级肌酐升高应永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性皮炎不良反应

接受本品治疗的患者中有免疫相关性皮肤不良反应的报告（参见【不良反应】）。应监测患者的强烈或广泛性的皮肤不良反应，及时记录病情特征和严重程度，并排除其他病因。对1级或2级皮疹，可在医生指导下继续本品治疗，并对症状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，并对症状治疗或进行局部皮质类固醇治疗。发生4级皮疹、剥脱性皮炎、SJS或TEN时应永久停止本品治疗（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，包括死亡病例（参见【不良反应】）。应密切监测患者是否出现心肌炎的临床症状和体征。对于疑似免疫相关性心肌炎，应进行详细的评估以确认病因并排除其他病因，并进行心肌酶谱标志物等相关检查。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

应密切监测患者是否出现胰腺炎的临床症状和体征；在治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时进行血清淀粉酶或脂肪酶以及胰腺影像学检查。发生3级或4级血清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），并排除其他病因及合并用药因素。发生3级血小板减少时，应暂停本品治疗，给予对症支持治疗，直至改善至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。发生4级血小板减少时，永久停止本品治疗并积极对症处理，必要时给予皮质类固醇治疗（参见【用法用量】）。

免疫相关性神经系统不良反应

外周神经病变
在接受本品治疗的患者中有免疫相关性神经损伤的报告（参见【不良反应】）。应密切监测患者的运动和感觉神经系统异常的症状和体征。发生2级外周神经毒性应暂停本品治疗，3级或4级外周神经毒性必须永久停止本品治疗（参见【用法用量】）。
重症肌无力
应密切监测患者是否出现肌张力改变的症状和体征，并排除其他病因。必要时行心电图及乙酰胆碱受体抗体滴度等检测。发生2级重症肌无力应暂停本品治疗，给予口服吡啶斯的明治疗，可根据症状增加剂量，并考虑开始给予皮质类固醇治疗。3级或4级重症肌无力必须永久停止本品治疗，开始皮质类固醇治疗。根据临床指征可给予血浆置换或静脉用丙种球蛋白等治疗（参见【用法用量】）。

其他免疫相关性不良反应

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，需时给予皮质类固醇。一旦病情改善，可在医生指导下皮质类固醇减量后重新开始派安普利单抗治疗。对于任何复发性3级免疫相关性不良反应（除内分泌疾病）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】）。

经典型霍奇金淋巴瘤累基因干细胞移植的并发症

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脾淋巴瘤样性疾病（VOD）和需要皮质类固醇治疗的热综合征。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。

输液相关反应

在接受本品治疗的患者中已观察到输液相关反应（参见【不良反应】）。输液期间需密切观察临床症状和体征，包括发热、寒战、鼻塞、皮疹、低血压、胸部不适、皮疹、荨麻疹、血管性水肿、喘息或心动过速，也可能发生罕见的危及生命的反应。对于发生输液相关反应的患者，在密切监测下可继续接受本品治疗；发生2级输液相关反应者，可降低滴速或暂停输药，可考虑用解热镇痛类抗药和抗组胺药，当症状缓解后可考虑恢复用药并密切观察；发生3级或4级输液相关反应时必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

基于本品可能出现乏力等不良反应（参见【不良反应】），因此，建议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路合并输注。

【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（参见【药理毒理】）。已知人类中IgG可通过胎盘屏障，作为一种人IgG1亚型抗体，本品可能会从母体转运至发育中的胎儿。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

育龄女性在接受本品治疗期间，以及最后一次用药后5个月内应采取有效避孕措施。

生殖力

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】

尚未确立本品在18岁以下患者中的安全性与疗效。

【老年用药】

本品目前临床试验中≥65岁老年患者占所有患者的26.1%，老年患者（> 65岁）与非老年患者（≤65岁）所有级别的药物不良反应发生率分别为75.1%和77.9%。3级及以上的药物不良反应发生率分别为32.4%和29.1%。导致暂停本品治疗的不利因素发生率分别为20.5%和17.0%，导致永久停止本品治疗的不利反应为4.9%和3.4%。临床试验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）酶或其它药物代谢酶代谢，所以合并使用药物对这些药物的抑制或诱导作用不会影响本品的药代动力学。患者于干扰本品药效学活性可能时，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】

经典型霍奇金淋巴瘤

AK105-201研究为一项在既往经过至少二线城市性治疗的复发/难治经典型霍奇金淋巴瘤患者中开展的开放性、多中心、单臂、II/III期临床试验，评价派安普利单抗单药的有效性和安全性。入组的患者为经中心实验室病理确诊，并且经过至少二线城市性治疗失败的复发性或难治性经典型霍奇金淋巴瘤成年患者，至少有一个可测量病灶（定义为淋巴瘤病变最长径> 1.5 cm或结外病灶的最长径≥ 1.0 cm，且FDG-PET-CT阳性患者），ECOG体力状态评分≤1分。结节性淋巴瘤细胞为主的霍奇金淋巴瘤或灰区淋巴瘤、中枢神经系统淋巴瘤侵犯、活动性自身免疫性疾病、间质性肺炎、既往使用过抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4抗体或任何其他针对T细胞共刺激或检查点途径的抗体或药物治疗、首次给药前90天内接受过自体造血干细胞移植、首次给药前4周之内接受最后一次放疗或最后一剂抗肿瘤治疗（化疗、靶向治疗或肿瘤栓塞术等）、人类免疫缺陷病毒（HIV）阳性、未治疗的慢性乙型肝炎或慢性乙型肝炎病毒（HBV）DNA超过500 IU/mL或活动性的丙型肝炎患者均被排除。

患者接受派安普利单抗200 mg静脉输注，每2周1次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性，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8、16、24周以及之后的每12周，48周后每16周；PET-CT检查时间为筛选期、第8、16、24周。若在其他未计划进行PET-CT评估的时间点CT判定CR或PD，可以增加PET-CT检查。

入组94例患者均为中国患者，全分析人群（FAS）定义为：所有至少接受了1次任何剂量的派安普利单抗治疗，经中心实验室病理确认为cHL，且复发或难治。关于复发或难治的定义需符合以下要求之一：（1）挽救化疗后接受自体干细胞移植，之后复发或进展；（2）对于未接受自体干细胞移植的患者，则要求：第一线治疗须为全身多药联合化疗，后续治疗要求至少有一线化疗为全身多药联合化疗。对于难治患者，指疗程≥2周期未达PR；或者疗程≥4周期未达CR；如既往疗效或结束原因为PD，则疗程数不作考虑。对于复发性患者，复发前至少接受过二线城市化疗。至数据截止时，符合上述FAS定义的患者共85例。

FAS人群中，患者中位年龄为31.9岁（范围：18-67岁），其中男性占61.2%。基线时，患者的ECOG体力状态评分均为0分或1分。最常见的病理亚型为结节硬化型（68.2%），入组临床分期以III、IV期为主，占83.5%。基线合并B症状的患者占37.6%，24.7%患者基线存在骨髓浸润。所有患者既往均接受过化疗，接受中位化疗方案数个数为3个（范围：2-11），52.9%的患者既往接受化疗方案个数≥3；16.5%既往接受过自体干细胞移植；48.2%既往接受过放疗。本研究的主要疗效终点是由独立影像评估委员会（IRRC）参照Lugano2014淋巴瘤疗效评价标准评价的客观缓解率（ORR），定义为最佳疗效为CR和PR的患者百分比。次要疗效终点是由研究者评估的ORR、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DoR）、至缓解时间（TTR）和无进展生存期（PFS）。

85例患者中位随访时间为15.8月（范围：12.1-26.9月），其关键有效性结果总结见表3。

有效性结果	全分析人群(N=85)
客观缓解率(ORR), n (%) (95%CI) [†]	76 (89.4%) (80.8%, 95.0%)
疾病控制率(DCR) (%) (95%CI) [†]	82 (96.5%) (90.0%, 99.3%)
完全缓解 (CR), n (%)	40 (47.1%)
部分缓解 (PR), n (%)	36 (42.4%)
疾病稳定 (SD), n (%)	6 (7.1%)
缓解持续时间(DoR)†	
事件数 (%)	20 (26.3%)
中位数 (月, 95%CI)	NR (13.0, NE)
6个月的DoR率 (%，95%CI)	89.4% (80.0%, 94.6%)
12个月的DoR率 (%，95%CI)	74.9% (62.4%, 83.8%)
无进展生存期(PFS)†	
事件数 (%)	26 (30.6%)
中位数 (月, 95%CI)	NR (NE, NE)
6个月的PFS率 (%，95%CI)	88.2% (79.2%, 93.5%)
12个月的PFS率 (%，95%CI)	72.1% (60.5%, 80.8%)

缩写词：CI=置信区间；NE=无法估计；NR=未达到

* 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

† 基于 Kaplan-Meier 估计值。

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件条件批准。本适应症的全批准将取决于正在计划开展中的确证性随机对照临床试验能否证实派安普利单抗治疗相较于标准治疗的显著临床获益。

鳞状非小细胞肺癌

AK105-302是一项多中心、随机、双盲、III期临床研究，评价派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂一线治疗局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者的有效性和安全性。研究共入组350例未经系统治疗的局部晚期或转移性鳞状非小细胞肺癌患者，按照1:1随机分配至派安普利单抗 200 mg+ 紫杉醇 175 mg/m²+ 卡铂（AUC 5），共4个周期（每3周1个给药周期），之后派安普利单抗 200 mg Q3W 维持治疗（试验组；n=175），或安慰剂+紫杉醇 175 mg/m²+ 卡铂（AUC 5），共4个周期（每3周1个给药周期），之后安慰剂 Q3W 维持治疗（对照组；n=175）。两组患者接受治疗直至疾病进展或不可耐受的毒性。试验组中，患者出现疾病进展但研究者评价仍可临床获益的继续接受派安普利单抗 200 mg Q3W 单药治疗；对照组中，患者出现疾病进展后可交叉接受派安普利单抗 200 mg Q3W 单药治疗。患者随机之后54周内以每6周1次、54周之后每12周1次按照 RECIST v1.1 进行肿瘤评估。患者入组之后每3个月进行一次生存随访。主要疗效终点为由独立影像评估委员会（IRRC）评估的无进展生存期（PFS），次要疗效终点包括总生存期（OS）、客观缓解率（ORR）、缓解持续时间（DoR）等。

两组间的基线特征基本均衡。试验组和对照组中位年龄分别为 61.5 岁和 62.9 岁。ECOG 评分 1 分的分别占 74.3% 和 76.0%。PD-L1 TPS 表达状态 <1% 者分别占 33.7% 和 32.6%；1%-49% 者分别占 48.0% 和 48.6%、PD-L1 ≥50% 者均占 18.3%。有吸烟史的分别占 89.1% 和 86.9%。入组临床分期 IV 期的分别占 86.9% 和 85.1%。

根据 IRRC 评估，派安普利单抗联合紫杉醇和卡铂组的 PFS 显著优于安慰剂联合紫杉醇和卡铂组，风险比 (HR) 为 0.40 (95%CI: 0.29, 0.54)，分层 Log-rank 检验的单独 p 值< 0.00001。IRRC 评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线如图 1 示，有效性结果见表 4。

	派安普利单抗 + 紫杉醇 + 卡铂 (N=175)	安慰剂 + 紫杉醇 + 卡铂 (N=175)
无进展生存期(PFS)		
事件数 (%)	71 (40.6)	119 (68.0)
中位数 (月) 95% CI [†]	7.0 (5.6, 9.7)	4.2 (4.2, 4.3)
分层风险比 [†] (95% CI)		0.40 (0.29, 0.54)
P 值 [†]		<0.00001
12 个月无进展生存率,% (95% CI) [†]	37.0 (26.6, 47.3)	3.8 (0.8, 10.7)
总生存期(OS)		
事件数 (%)	28 (16.0)	38 (21.7)
中位数 (月) 95% CI [†]	NR (15.6, NR)	14.9 (12.8, NR)
分层风险比 [†] (95% CI)		0.65 (0.40, 1.05)
客观缓解率(ORR)		
客观缓解率 (ORR), n (%)	122 (69.7)	76 (43.4)
(95% CI)	(62.33, 76.42)	(35.97, 51.12)
完全缓解 (CR), n (%)	8 (4.6)	2 (1.1)
部分缓解 (PR), n (%)	114 (65.1)	74 (42.3)
缓解持续时间(DoR)		
中位数 (月) 95% CI [†]	9.4 (4.4, NR)	3.0 (2.86, 3.15)

缩写语：CI=置信区间；IRRC=独立影像评估委员会；ITT=意向性治疗；NR=未达到。

* 基于 Kaplan-Meier 估计值。

† 基于分层 Cox 回归模型，单组时的 PD-L1 TPS (<1% vs 1%-49% vs ≥50%) 和性别（男性 vs 女性）为分层因素。

§P 值采用分层 Log-Rank 单侧检验，随机时的 PD-L1 TPS (<1% vs 1%-49% vs ≥50%) 和性别（男性 vs 女性）为分层因素。

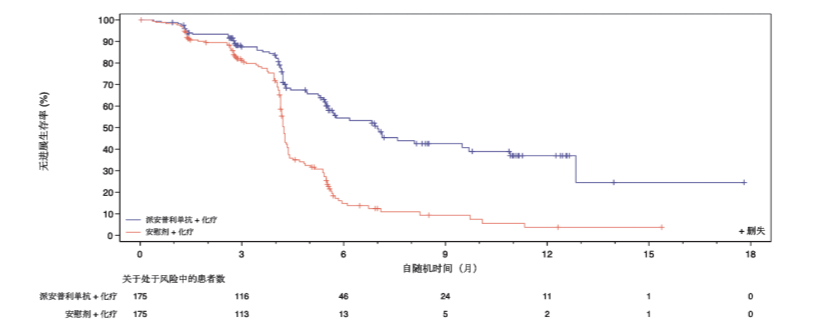


图 1 AK105-302 研究中 IRRC 评估的 PFS 的 Kaplan-Meier 曲线(ITT 人群)

标准治疗失败的转移性鼻咽癌

AK105-202 研究为一项多中心、单臂、开放、II 期临床试验，目的是评价派安普利单抗治疗转移性鼻咽癌的有效性和安全性。入组患者经病理学确证为非角化性分化型或未分化型、并且经过至少二线城市性治疗失败的转移性鼻咽癌成年患者。研究排除了活动性自身免疫性疾病；既往接受过抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 PD-L2 或抗 CTLA-4 抗体，或任何其他针对 T 细胞共刺激或检查点途径的抗体或药物治疗；有临床症状的中枢神经系统转移；活动性 HIV、HBV 或者 HCV 感染；ECOG 体力状态评分 ≥2 的患者。

患者接受本品 200 mg 静脉输注，每 2 周给药 1 次，直至疾病进展或出现不可接受的毒性，治疗期间不允许升高或降低剂量，允许剂量延迟。肿瘤影像学评估基于 RECIST v1.1 标准，在研究阶段前 12 个月，每 8 周（±7 天）一次，此后每 12 周（±7 天）进行一次。

本研究的主要研究终点为由独立影像评估委员会（IRRC）根据 RECIST v1.1 评估在全分析集（FAS）人群中[†]的 ORR，定义为达到最佳总疗效（BOR）为确认 CR 或 PR 的患者比例。次要研究终点为研究者评估的 ORR 以及由 IRRC 和研究者根据 RECIST v1.1 评估的终点包括疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DoR）、至缓解时间（TTR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。
本研究中入组 130 例患者，其中 125 例患者纳入全分析集（4 例患者 IRRC 评估基线不存在可测量病灶，1 例患者不满 既往接受二线城市及以上化疗失败要求）。全分析集中位年龄为 49.6 岁（范围：21-66 岁），男性占 76.0%，所有患者的 ECOG 评分均为 0 分（31.2%）、0 分（68.8%）。所有患者的组织学类型为非角化性癌，其中分化型占 29.6%、未分化型占 67.2%，分化类型未知占 3.2%。36.8% 患者既往接受过 ≥3 线城市性治疗，63.2% 受试者既往接受过 2 线城市性治疗。所有患者入组时均有远处转移，最常见的转移部位为肺 61.6%、骨 49.6% 及肝脏 48.0%。
截止到 2021 年 9 月 23 日，中位随访时间为 22.1 个月（范围：0.9-30.0 个月），其关键有效性结果总结见表 5。

有效性结果	全分析人群(N=125)
客观缓解率(ORR), n (%) (95%CI) [†]	35 (28.0%) (20.3%, 36.7%)
疾病控制率(DCR)n(%) (95%CI) [†]	62 (49.6%) (40.5%, 58.7%)
完全缓解 (CR), n (%)	1 (0.8%)
部分缓解 (PR), n (%)	34 (27.2%)
疾病稳定 (SD), n (%)	27 (21.6%)
缓解持续时间(DoR)[†]	
事件数 n (%)	20 (57.1%)
中位数 (月, 95%CI)	NR (9.2, NE)
范围 (月)	(3.8, 24.9+)
6 个月的 DoR 率 (%，95%CI)	88.0% (71.2%, 95.3%)
12 个月的 DoR 率 (%，95%CI)	57.7% (39.2%, 72.4%)
无进展生存期(PFS)[†]	
事件数 n (%)	93 (74.4%)
中位数 (月, 95%CI)	3.7 (1.9, 6.6)
6 个月的 PFS 率 (%，95%CI)	41.3% (32.2%, 50.2%)
12 个月的 PFS 率 (%，95%CI)	24.2% (16.7%, 32.6%)
总生存期(OS)[†]	
事件数 n (%)	58 (44.6%)
中位数 (月, 95%CI)	22.7 (17.1, NE)
6 个月的 OS 率 (%，95%CI)	80.6% (72.4%, 86.6%)
12 个月的 OS 率 (%，95%CI)	66.4% (57.2%, 74.0%)
18 个月的 OS 率 (%，95%CI)	57.2% (47.5%, 65.8%)
24 个月的 OS 率 (%，95%CI)	44.8% (33.2%, 55.6%)

缩写词：CI=置信区间；NE=无法评估；NR=未达到。

* 双侧 Clopper-Pearson 95%CI。

† 采用乘积极限值法(Kaplan-Meier)。

‡ 纳入 OS 分析为所有入组的 130 例患者。

【药理毒理】

药理学作用
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 受体上调，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。派安普利单抗是一种人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体（IgG1），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。

毒理学研究

遗传毒性

尚未开展派安普利单抗遗传毒性研究。
尚未开展派安普利单抗生殖毒性研究。食蟹猴 6 周和 13 周重复给药毒性试验中，派安普利单抗对雄性和雌性生殖器官未见不良影响，但研究中的大部分动物尚不成熟。

通过母体对胎儿的免疫耐受来维持妊娠是 PD-1/PD-L1 通路的主要功能之一。阻断妊娠滋养类动物模型的 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。妊娠期间给予派安普利单抗有潜在的风险，包括流产或死胎的比例增加。基于派安普利单抗的作用机制，胎仔暴露于派安普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

尚未开展派安普利单抗致癌性研究。

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。与野生型小鼠相比，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】

本品的药代动力学数据来自于 7 项临床试验（AK105-101、AK105-201、AK105-202、AK105-203、AK105-204、AK105-301 和 AK105-302 研究）的 630 例晚期恶性肿瘤患者的群体药代动力学分析，及 31 例晚期恶性肿瘤患者的非房室模型药代动力学分析。上述患者每 2 周接受剂量为 1、3、10 mg/kg 或 200 mg，或每 3 周接受 200 mg 本品。结果显示，单次给予本品后，在 1-10 mg/kg 剂量范围内派安普利单抗的药物暴露量（峰浓度 C_{max} 和药时曲线下面积 AUC_{0-∞}）随剂量按比例增加，多次给药（200 mg，每 2 周 1 次）后，第 3 周期第 15 天时根据峰浓度 C_{max} 计算的平均累积比为 1.84。

吸收

本品采用静脉输注方式给药，因此生物利用迅速且完全。

分布

基于群体药代动力学分析，派安普利单抗注射液的平均稳态分布容积（±SD）为 7.11 ± 0.947L。

清除

基于群体药代动力学分析，派安普利单抗的平均清除率（±SD）为 0.227 ± 0.039 L/天，平均消除半衰期（±SD）为