



中国医院药学杂志  
*Chinese Journal of Hospital Pharmacy*  
ISSN 1001-5213, CN 42-1204/R

## 《中国医院药学杂志》网络首发论文

题目： 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识  
作者：  
收稿日期： 2024-02-10  
网络首发日期： 2024-04-22  
引用格式： . 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识[J/OL]. 中国医院药学杂志. <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240419.1748.002>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识

中国药学会医院药学专业委员会，《抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识》编写组

\*通信作者 张玉, E-mail: whxhzy@163.com, 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北省重大疾病精准用药临床医学研究中心 (武汉, 430022)

**摘要** 近年来, 随着皮下给药制剂工艺的发展, 已有静脉注射剂型抗肿瘤单克隆抗体相继获批皮下制剂且数量逐渐增长。抗肿瘤药物创新皮下制剂的工艺、药动学特点、临床有效性与安全性、临床合理使用、药事管理等问题也日益受到关注。然而, 目前国内外尚缺乏针对抗肿瘤药物创新皮下制剂的规范指导意见。为此, 中国药学会医院药学专业委员会牵头组织专家, 基于现有循证医学证据并结合临床用药经验, 提出抗肿瘤药物创新皮下制剂的定义, 同时围绕全球已上市抗肿瘤药物创新皮下制剂的特点、临床合理应用、药事管理、药学监护等方面给予建议和指导, 以期提高此类制剂的临床合理用药水平。

**关键词** 抗肿瘤药物; 皮下制剂; 药事服务; 专家共识

中图分类号 R979.1

文献标志码 A

## Expert consensus on pharmaceutical service for clinical application of innovative subcutaneous preparations of antitumor drug

Hospital Pharmacy Professional Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Working Group of expert consensus on pharmaceutical service for clinical application of innovative subcutaneous preparations of antitumor drug

**Abstract** In recent years, with the development of subcutaneous drug delivery techniques, anti-tumor monoclonal antibodies of existing intravenous agents have been approved for subcutaneous injection, the amount of which has gradually increased. The pharmaceutical manufactures, pharmacokinetic characteristics, clinical efficacy and safety, clinical rational use and pharmaceutical management of innovative subcutaneous antitumor drug preparations also have been receiving serious attention. However, there is still a lack of normative guidance for innovative subcutaneous antitumor drug preparations worldwide. Therefore, the Hospital Pharmacy Professional Committee of the Chinese Pharmaceutical Society organized experts to propose the definition of innovative subcutaneous preparations of anti-tumor drugs based on existing evidence of evidence-based medicine and combined with clinical drug use experience, and gave suggestions on the characteristics, clinical rational application, pharmacy administration and pharmaceutical care of innovative subcutaneous preparations of globally marketed anti-tumor drugs, so as to improve the level of clinical rational use of such preparations.

**Key words** antitumor drugs; subcutaneous preparations; pharmaceutical service; expert consensus

抗肿瘤药物一直是我国新药研发的热点。中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 药品审评中心公布的 2023 年度药品审评数据显示, 抗肿瘤药物是化学药品和生物制品新药上市许可申请批准数量最多的类别, 分别占 22.04% (41/186) 和 32.58% (43/132)<sup>[1]</sup>。随着抗肿瘤药物不断“更新换代”, 抗肿瘤药物的创新已不再局限于药理作用机制, 也需要关注侵入性更小、更为便捷的给药途径创新以改善患者用药可及性和依从性。

皮下注射是一种重要的给药途径, 作为抗肿瘤药物静脉给药的补充, 能减少药物准备、输注和观察时间, 从而节约患者和医护人员时间, 减少医疗资源占用, 降低医疗成本<sup>[2]</sup>。部分抗肿瘤药物皮下制剂可实现固定剂量, 无需进行剂量计算和配置, 大大降低剂量错误的风险。此外, 部分皮下制剂还被报道可减少输注相关反应和感染风险<sup>[3]</sup>。调查显示, 多数患者和医务人员更倾向皮下给药<sup>[4-6]</sup>。患者偏好皮下给药的主要原因在于其相较于静脉给药节省时间, 并减轻了疼痛<sup>[5, 7]</sup>。然而, 目前皮下制剂

收稿日期: 2024-02-10

基金项目: 国家重点研发计划项目 (编号: 2023YFF1205000)

网络首发时间: 2024-04-22 10:34:15 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/42.1204.R.20240419.1748.002>

获批数量远远少于静脉制剂，这是因为皮下制剂需要考量的因素较多，包括其体外溶解度、稳定性和粘度、皮下注射后药物分子的变化以及从皮下向系统循环的吸收和转运等，因此研发难度较大<sup>[8]</sup>。近年来，随着皮下给药制剂工艺的发展，尤其是采用重组人透明质酸酶（recombinant human hyaluronidase PH20, rHuPH20）技术的突破，5种已有静脉制剂的抗肿瘤药物单克隆抗体通过此技术相继获批皮下制剂。目前，全球抗肿瘤药物皮下制剂的获批数量逐渐增长，这些制剂的工艺、药动学特点、临床有效性与安全性、临床合理使用、药事管理等问题也日益受到关注。然而，目前国内外尚缺乏针对抗肿瘤药物创新皮下制剂的规范指导意见。

为此，中国药学会医院药专业委员会牵头组织医院药学和卫生管理领域的专家，基于现有循证医学证据并结合临床用药经验，提出抗肿瘤药物创新皮下制剂的定义，同时围绕目前全球已上市抗肿瘤药物创新皮下制剂的特点、临床合理使用、药事管理、药学监护等方面给予建议和指导，以期提高此类制剂的临床合理用药水平。

## 1 抗肿瘤药物创新皮下制剂的定义与最新进展

本共识中所指的抗肿瘤药物创新皮下制剂是指：（1）同一剂型下，既可通过静脉给药，也能通过皮下给药的抗肿瘤药物，例如注射用硼替佐米和注射用阿扎胞苷；或（2）已获批静脉制剂的抗肿瘤药物经给药技术创新后研发出的皮下制剂，例如阿替利珠单抗注射液（皮下注射）、达雷妥尤单抗注射液（皮下注射）、曲妥珠单抗注射液（皮下注射）、帕妥珠单抗注射液（皮下注射）、利妥昔单抗注射液（皮下注射），这些药物只能用于皮下注射，不能通过静脉给药；或（3）通过优化药物分子结构专门开发的首创抗肿瘤药物皮下制剂，例如恩沃利单抗注射液（皮下注射），该药目前仅有皮下制剂。临床上不具有抗肿瘤药理活性的皮下制剂不在本共识的讨论范畴，如戈舍瑞林等。

截至2024年1月，NMPA已批准的抗肿瘤药物创新皮下制剂包括硼替佐米、阿扎胞苷、达雷妥尤单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗以及国内自主研发的恩沃利单抗。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）和欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）已批准的利妥昔单抗皮下制剂，也于2023年1月向NMPA药品审评中心提交上市申请（受理号：JXSS2300012），当前处于审批阶段<sup>[9]</sup>。此外，阿替利珠单抗皮下制剂已于2023年9月首次获得英国药品和健康产品监管局（Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）的上市批准。

## 2 抗肿瘤药物创新皮下制剂的特点

2.1 抗肿瘤药物创新皮下制剂的研发工艺及药动学特点皮下组织位于皮肤（表皮和真皮）和肌肉之间，由散布着毛细血管和淋巴管的脂肪和结缔组织组成，其中结缔组织由具有粘弹性的细胞外基质组成，包括胶原蛋白、弹性蛋白、纤维连接蛋白和糖胺聚糖（如透明质酸）<sup>[10]</sup>。这种高粘性的结构控制着分子的扩散和流动，也因此限制了较大体积（>2 mL）的给药。用于解决体积限制的一种策略是增加药物浓度，但该方法可能导致药物聚集，而且通常造成药物粘度升高，从而限制流速并延长给药时间<sup>[11]</sup>。另一种策略是将皮下制剂与rHuPH20共同配制以促进药物在皮下的分散和吸收，rHuPH20可在不影响血管通透性的情况下，快速降解细胞外基质中的透明质酸，消除了皮下注射药物受给药体积的限制；由于透明质酸的半衰期仅为24~48 h，因此rHuPH20这一作用可逆<sup>[3, 8]</sup>。rHuPH20技术的应用显著提高了皮下注射药物的生物利用度并改善了药动学特征，确保药物在肿瘤部位达到足够的浓度<sup>[12-14]</sup>。

一般认为，皮下注射后，小分子药物主要通过毛细血管吸收，而大分子药物则主要通过淋巴系统吸收进入血液循环。与静脉制剂直接进入血液的吸收方式不同，大分子药物皮下给药后生物利用度可能受到分子大小、表面电荷、粘度、辅料等诸多因素影响<sup>[15]</sup>。因此，大分子药物（如单克隆抗体）的皮下制剂在循环中的峰浓度（ $C_{max}$ ）通常低于与其等效的静脉制剂，达峰时间（ $T_{max}$ ）也会延长，约为2~8 d，生物利用度通常为60%~85%<sup>[16-18]</sup>。然而，对于曲妥珠单抗、利妥昔单抗等抗肿瘤单克隆

抗体，其临床疗效与  $C_{max}$  无显著关联，较低的  $C_{max}$  不影响其疗效；而较慢达到  $C_{max}$  或可减轻由  $C_{max}$  驱动的不良反应如超敏反应或输液相关反应<sup>[2, 19]</sup>。研究显示，基于 rHuPH20 的单克隆抗体皮下制剂的血药浓度-时间曲线下面积（area under the concentration time curve, AUC）与其静脉制剂相当，血药谷浓度（ $C_{trough}$ ）也一致，提示这些皮下制剂在血液中的整体暴露量与其静脉制剂类似，达到非劣效标准（见中国知网本文增强出版附加材料）。

2.2 抗肿瘤药物创新皮下制剂在临床试验中的有效性与安全性一项单臂 II 期临床试验证实，恩沃利单抗在治疗局部晚期或转移性微卫星高度不稳定或错配修复基因缺陷型实体瘤患者中有效，且安全性可接受<sup>[20]</sup>。皮下制剂与其静脉制剂临床试验的有效性与安全性对比结果显示，两者的有效性相当，安全性特征也大体相似，具体数据见表 1。

值得注意的是，不同药物的不同给药方式其安全性特征也存在细微差异。例如，MMY-3021 试验（III期）结果显示，与静脉注射相比，接受硼替佐米皮下注射的患者群体中周围神经病变（peripheral neuropathy, PN）发生率显著降低<sup>[21-22]</sup>。相反，阿扎胞苷皮下给药患者注射部位反应（injection site reaction, ISR）发生率高于静脉给药组，这可能与皮下给药涉及的较大体积有关<sup>[23]</sup>。这些发现提示在选择药物给药途径时，需权衡其安全性特征的差异。

表1抗肿瘤药物创新皮下制剂相较于其静脉制剂的有效性与安全性数据对比  
Tab 1 Efficacy and safety of innovative subcutaneous antitumor agents compared with intravenous agents

抗肿瘤药物皮下制剂	临床试验	研究人群	患者例数	中位随访时间/月	有效性结局	安全性结局
注射用硼替佐米	MMY-3021 试验 (III期) <sup>[21-22]</sup>	既往接受过 1-3 线治疗的复发性 MM	SC (148) vs. IV (74)	11.8 (SC) 12.0 (IV)	ORR: 非劣效性 (42% vs. 42%) mTTP: n.s (10.4 vs. 9.4 月) 1 年 OS 率: n.s (72.6% vs. 76.7%)	≥3 级 AE 发生率: 84 例[57%] vs. 52 例[70%]; PN 率: 56 例[38%] vs. 39 例[53%], $P=0.044$
注射用阿扎胞苷	I/II 期研究 <sup>[23]</sup>	MDS 亚型 (RA, RARS, RAEB 或 RAEB-T)	SC (26) vs. IV (27)	-	血液学改善率 (至少一种细胞系): n.s 血液学缓解率 (CR+PR+mCR): n.s	n.s AE 发生率相当, 除外 ISR 发生率 (第 1 个周期: 66.7%[18/27] vs. 33.3%[7/21] vs. 0)
阿替利珠单抗注射液 (皮下注射)	IMscin001 试验第 2 期	局部晚期或转移性 NSCLC	SC (247) vs. IV (124)	9.5	ORR: 非劣效性 12.0% vs. 10% DOR: 15.1 月 (95% CI: 5.6~NE) vs. 11.2 月 (4.2~NE)	vs. 3/4 级 AE 发生率: 44 例[17.8%] vs. 32 例[25.8%]; 严重 AE: 38 例 OS: 10.7 个月 (95% CI: 8.5~13.8) vs. 10.1 个月 (95% CI: 7.5~12.1)
达雷妥尤单抗注射液 (皮下注射)	MMY3012 (COLUMBA) 试验 (III期) <sup>[25]</sup>	复发/难治性 MM	SC (263) vs. IV (259)	29.3	ORR: 非劣效性 (43.7% vs. 39.8%) mPFS: 5.6 vs. 6.1 个月 (HR=0.98, 95%CI: 0.81~1.19) mOS: 28.2 vs. 25.6 个月 (HR=0.92, 95%CI: 0.72~1.18)	3~4 级 TEAE: 132 例[50.8%] vs. 136 例[52.7%]
曲妥珠单抗注射液 (皮下注射)	BO22227 (HannaH) 试验 (III期) <sup>[26-27]</sup>	可切除或局部晚期 HER2 阳性乳腺癌患者	SC (297) vs. IV (299)	12.4 (SC) 12.2 (IV)	bpCR (乳腺无侵袭的肿瘤细胞) 率: 非劣效性 (45.4%[95%CI: 39.2~51.7%] vs. 40.7%[95%CI: 34.7~46.9%]) 6 年 EFS: 65% vs. 65% (HR=0.98, 95%CI: 0.74~1.29) 6 年 OS 率: 84% vs. 84% (HR=0.94, 95%CI: 0.61~1.45)	≥3 级 AE 发生率: 154 例[51.9%] vs. 155 例[52.0%]; 严重 AE: 62 例 [20.9%] vs. 37 例[12.4%]
帕妥珠单抗注射液 (皮下注射)	FeDeriCa 试验 (III期) <sup>[13]</sup>	HER2 阳性、可手术、局部晚期乳腺癌患者	SC (248) vs. IV (252)	给药第 7 个周期后 (每周 1 次)	tpCR (乳腺和腋窝淋巴结无侵袭的肿瘤细胞) 率: 非劣效性 (59.7%[95%CI: 53.3~65.8%] vs. 59.5%[95%CI: 53.2~65.6%])	≥3 级 AE: 121 例[48.4%] vs. 133 例 [52.8%]; 严重 AE: 40 例 [16.1%] vs. 45 例[17.9%]
利妥昔单抗注射液 (皮下注射)	FDChina 试验 (III期) <sup>[28]</sup>	HER2 阳性、可手术、局部晚期乳腺癌患者	SC (99) vs. IV (101)	给药第 7 个周期后 (每周 1 次)	tpCR (乳腺和腋窝淋巴结无侵袭的肿瘤细胞) 率: 非劣效性 (55.6%[95%CI: 45.2~65.6%] vs. 56.4%[95%CI: 46.2~66.3%])	≥3 级 AE: 72 例[72%] vs. 69 例 [69%]; 严重 AE: 18 例[18%] vs. 19 例[19%]
利妥昔单抗注射液 (皮下注射)	SABRINA 试验 (III期) <sup>[16]</sup>	既往未经治疗的 CD20 阳性 FL 患者	SC (205) vs. IV (205)	4.8 年	ORR (已确认或未确认的 CR+PR): 84.4% (95%CI: 78.7~89.1%) vs. 84.9% (95%CI: 79.2~89.5%)	≥3 级 AE: 111 例[56%] vs. 116 例 [37%]; 严重 AE: 73 例[34%]; ARR: 95 例[48%] vs. 73 例[35%]



				32% (95%CI: 25.9~39.1%) 1 年 PFS 率: 32% vs. 35% (HR=0.90, 95%CI: 0.64~1.26) 1 年 OS 率: 8.8% vs. 12.7% (HR=0.70, 95%CI: 0.38~1.27)
MabEase 试验 (IIIb 期) <sup>[29]</sup>	既往未经治疗的 CD20 阳性 DLBCL 患者	SC (378) vs. IV (194)	35	CR 率 (已确认或未确认的 CR): 50.6% (95%CI: 45.3~55.9%) vs. 42.4% (95%CI: 35.1~49.7%), P=0.076 2 年 mPFS 率: 72.2% vs. 78.5% (HR=1.30, 95%CI: 0.89~1.89, P=0.175) 2 年 OS 率: 83.6% vs. 87.6% (HR=1.30, 95%CI: 0.79~2.12, P=0.302) ≥3 级 AE: 215 例[58.3%] vs. 102 例[54.3%]; 严重 AE: 141 例[38.2%] vs. 38.2 例[33.0%]; ARR: 77 例[20.9%] vs. 40 例[21.3%]
SAWYER 试验 (I b 期) <sup>[17]</sup>	既往未经治疗的 CLL 患者	SC (88) vs. IV (88)	4.4 年	ORR: 85.2% (95%CI: 76.1~91.9%) vs. 80.7% (95%CI: 70.9~88.3%) CR 率: 27.3% (95%CI: 18.3~37.8%) vs. 31.8% (95%CI: 22.3~42.6%) 14 月 PFS 率: 34.1% vs. 42.0% (HR=0.76, 95%CI: 0.47~1.23) ≥3 级 AE: 59 例[69%] vs. 63 例[71%]; 严重 AE: 25 例[29%] vs. 29 例[33%]; ARR: 37 例[44%] vs. 40 例[45%]

注 (note): AE, 不良事件 (adverse event); ARR, 给药相关反应 (administration-related reaction); CLL, 慢性淋巴细胞性白血病 (chronic lymphocytic leukemia); CR, 完全缓解 (complete response); DLBCL, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma); DOR, 缓解持续时间 (duration of response); FL, 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma); HER2, 人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2); ISR, 注射部位反应 (injection site reaction); IV, 静脉注射 (intravenous); mCR, 骨髓完全缓解 (marrow complete remission); MDS, 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome); MM, 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma); mOS, 中位总生存期 (median overall survival); mPFS, 中位无进展生存期 (median progression-free survival); mTTP, 中位至疾病进展时间 (median time to disease progression); EFS, 无事件生存率 (event-free survival); NE, 不可评估 (not evaluable); n.s., 无显著差异 (no significance); ORR, 总体缓解率 (overall response rate); OS, 总生存期 (overall survival); pCR, 病理完全缓解 (pathological complete response); PN, 周围神经病变 (peripheral neuropathy); PR, 部分缓解 (partial response); RA, 难治性贫血 (refractory anemia); RAEB, 难治性贫血伴原始细胞增多 (refractory anaemia with excess blasts); RAEB-T, 难治性贫血伴原始细胞增多-转化型 (refractory anemia with excess blasts in transformation); RARS, 难治性贫血伴环形铁粒幼细胞 (refractory anemia with ringed sideroblasts); SC, 皮下注射 (subcutaneous); sCR, 严格意义的完全缓解 (stringent complete response); TEAE, 治疗期间出现的不良事件 (treatment-emergent adverse event); VGPR, 非常好的部分缓解 (very good partial response)。

### 3 抗肿瘤药物创新皮下制剂的合理使用

3.1 抗肿瘤药物创新皮下制剂的规格、适应证与用法用量 抗肿瘤药物皮下制剂的规格、适应证及用法用量可能与其静脉制剂不同, 因此医务人员应严格按照药品说明书用药。例如, 硼替佐米皮下给药的浓度为  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 而其静脉给药浓度为  $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 这要求医务人员在使用不同给药途径时必须仔细核对所需的药物体积。对于既有静脉制剂也有皮下制剂的抗肿瘤药物可能存在适应症差异, 以达雷妥单抗为例, 其皮下制剂不仅涵盖了静脉制剂的所有适应症, 还扩展了与泊马度胺和地塞米松联合用于治疗至少接受过一线治疗 (包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂) 的多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者, 以及在中国附条件批准用于治疗原发性轻链型淀粉样变的患者。

目前全球上市的 8 种抗肿瘤药物创新皮下制剂的规格、注射速度/注射时间以及留观时间、获批的适应症、用法用量等信息见中国知网本文增强出版附加材料, 其中国内已获批上市的皮下制剂 (硼替佐米、阿扎胞苷、达雷妥单抗、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗以及恩沃利单抗) 信息参考自 NMPA 公布的药品说明书, 利妥昔单抗皮下制剂的信息参考自 FDA 公布的药品说明书, 阿替利珠单抗皮下制剂的信息参考自 MHRA 公布的药品说明书。这些信息为医务人员提供了关于如何合理使用这些创新皮下制剂的重要指导, 以确保患者安全并提升疗效。

3.2 抗肿瘤药物创新皮下制剂的给药部位 给药部位对于皮下注射药物的吸收速度可能有显著影响。GAIN-2 研究发现, 与腹壁部位相比, 在大腿皮下注射曲妥珠单抗的生物利用度约高出 30%, 不同部位注射的安全性特征相似<sup>[30]</sup>。该研究结果支持将大腿作为曲妥珠单抗皮下给药的标准部位。硼替佐米允许在大腿或腹部皮下给药。然而, 日本的一项小型回顾性研究发现, 在大腿皮下注射硼替佐米后的 2 级 ISR 相比在腹部注射更为常见 (9.2% vs. 1.1%), 研究者推测这可能与大腿相对腹部的脂肪组织较少有关。各抗肿瘤药物皮下制剂药品说明书中推荐的给药部位见中国知网本文增强出版附加材料。

需注意的是，当多次进行皮下注射或与其他皮下制剂同时注射时，应选择不同的注射部位，新旧注射部位之间应距离至少 2.5 cm。应在健康皮肤上注射，注射部位必须无活动性皮肤病，包括晒伤、皮疹、发炎、感染、牛皮癣活动区等，不可在红肿、挫伤、压痛、变硬、有痣、纹身或疤痕的皮肤区域进行注射。这些指导原则对于确保给药的安全性和有效性至关重要。

3.3 静脉制剂转为皮下制剂的剂量与时机同一抗肿瘤药物静脉制剂和皮下制剂转换的剂量和时机十分重要。前期检索发现，目前尚无阿扎胞苷和阿替利珠单抗静脉和皮下制剂转换的数据。然而，其他抗肿瘤药物皮下制剂的转换数据显示，从静脉制剂转换为皮下制剂不影响药物的疗效，且安全性相似，具体内容见表 2。因此，对于目前正在使用抗肿瘤药物静脉制剂治疗的患者，一般可在下一次计划给药时安全转换为皮下制剂，转换后的剂量应依据药品说明书的推荐进行调整（见中国知网本文增强出版附加材料）。对于已接受帕妥珠单抗静脉制剂和曲妥珠单抗静脉制剂治疗的患者，若需转换为帕妥珠单抗皮下制剂，转换时机距离静脉制剂末次给药时间 $<6$  周时，建议使用帕妥珠单抗皮下制剂的维持剂量（600 mg / 600 mg），否则，应使用初始剂量（1200 mg / 600 mg），随后采用维持剂量，每 3 周给药 1 次<sup>[31]</sup>。对于目前正在接受利妥昔单抗静脉注射治疗的患者，在转换为皮下制剂前，须确保所有患者已接受至少一次全剂量的静脉制剂治疗，且未出现严重不良反应<sup>[32]</sup>。此外，需注意的是，达雷妥尤单抗皮下制剂中含有山梨醇，对山梨醇不耐受的患者不应从达雷妥尤单抗静脉制剂转换为它的皮下制剂<sup>[33]</sup>。

表2 抗肿瘤药物静脉制剂转换为皮下制剂的临床结局对比

Tab 2 Clinical outcome comparison of antitumor drug intravenous preparation to subcutaneous preparation

抗肿瘤药物皮下制剂	研究人群 (患者例数)	转换剂量与时机	临床结局
注射用硼MM 替佐米	患者 (358 例) <sup>[34]</sup>	—	总缓解率 <sup>a</sup> (皮下 vs. 静脉): n.s (A 组: 90% vs. 80%, $P=0.118$ ; B 组: 65% vs. 64%, $P>0.9$ ; C 组: 56% vs. 47%, $P=0.513$ )。因 AE 停药的比例 <sup>a</sup> (皮下 vs. 静脉): n.s (A 组: 13% vs. 17%, $P=0.782$ ; B 组: 4% vs. 14%, $P=0.142$ ; C 组: 15% vs. 17%, $P=0.385$ )
达雷妥尤单抗注射液 (皮下注射)	患者 (135 例) <sup>[35]</sup>	试验可在任何周期的第 1 天从静脉制剂 ( $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 转换为皮下制剂 (固定剂量 1 800 mg)，已知对山梨醇不耐受的患者除外	仅 3 例 (2.2%) 报告有 ISR，且均为 1/2 级，转换为皮下制剂的患者安全性特征与 COLUMBA 试验基本一致
曲妥珠单抗注射液 (皮下注射)	HER2 阳性早期乳腺癌患者 (483 例) <sup>[36]</sup>	在完成手术和新辅助或辅助化疗后，随机接受 4 个周期的皮下制剂或静脉制剂治疗，随后再分别转换为 4 个周期的静脉制剂或皮下制剂治疗；其中皮下制剂每 3 周给药一次，固定剂量为 600 mg，无需负荷剂量，静脉制剂每 3 周一次，负荷剂量为 $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (如果患者尚未接受曲妥珠单抗治疗，并且随机接受静脉注射曲妥珠单抗作为第一个治疗周期)，然后维持剂量为 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	多数 AE 为 1 级或 2 级，各治疗组之间的 3 级 AE 均较低 (皮下转静脉: $<2\%$ ; 静脉转皮下: $<1\%$ )。各组间的 3 级 AE、严重 AE、导致停药 AE 或心脏相关 AE 的患者比例相似，且发生率都较低 ( $<5\%$ )，未报告 4 级或 5 级 AE，也未发现新的安全性信号
帕妥珠单抗注射液 (皮下注射)	HER2 阳性早期乳腺癌患者 (160 例) <sup>[6]</sup>	在完成新辅助帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗+手术后，随机接受 3 个周期的帕妥珠单抗+曲妥珠单抗的静脉制剂或帕妥珠单抗皮下制剂或帕妥珠单抗+曲妥珠单抗的静脉制剂，然后再继续接受治疗至第 18 个周期	多数 AE 为 1/2 级，未报告 4/5 级 AE，严重 AE 发生率较低 (6.3%)，转换前后 AE 的发生率相似，反之亦然 (静脉转皮下: 77.5% vs. 72.5%; 皮下转静脉: 77.5% vs. 63.8%)
利妥昔单抗注射液 (皮下注射)	DLBCL (29 例) 或 FL (111 例) <sup>[37]</sup>	所有患者均从静脉制剂 ( $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 转换为皮下制剂 (固定剂量或 1400 mg)，诱导治疗期间，接受皮下制剂+标准诱导化疗 4~7 个周期，诱导治疗后第 4~6 周达到至少部分缓解的 FL 患者可接受皮下制剂问题，患者的满意度和生活质量得到改善	剂单药维持治疗，每 2 个月 1 次，持续 2 年

注 (note): -, 暂无相关数据 (no relevant data available); <sup>a</sup>A 组为接受 VTD (硼替佐米、沙利度胺、地塞米松) 或 VD (硼替佐米、地塞米松) 方案的适合移植的患者 (group A were transplant-eligible patients who received VTD [bortezomib, thalidomide, dexamethasone] or VD [bortezomib, dexamethasone] regimens), B 组为接受 VMP (硼替佐米、美法仑、泼尼松) 方案的不适合移植的患者 (group B were transplant-ineligible patients who received the VMP regimen [bortezomib, melphalan, prednisone]), C 组为接受 VD (硼替佐米、地塞米松) 方案的复发/难治患者 (group C were relapsed/refractory patients who received the VD regimen [bortezomib, dexamethasone]); AE, 不良事件 (adverse event); DLBCL, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma); FL, 滤泡性淋巴瘤 (follicular lymphoma); HER2, 人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2); MM, 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma); n.s., 无显著差异 (no significance)。

3.4 药物错用或漏用的防范与处理皮下注射制剂仅可通过皮下途径给药，严禁通过静脉、肌内或

鞘内等途径给药。为防止错误用药,使用前应仔细核对药品名称、剂型、规格等基本信息,使用时再确定剂量,以确保使用的药物为正确品规和剂型。

若未按计划完成抗肿瘤药物皮下制剂,应根据各药品的具体要求进行补充,并对给药方案做出相应调整,以维持治疗的给药间隔。例如,患者漏用曲妥珠单抗,建议尽快对其给予一次 600 mg 剂量(即漏用剂量),后续给药的时间间隔应不得 $<3$ 周。对于接受帕妥珠单抗治疗的患者,若发生延迟或漏用,当两次用药时间间隔 $<6$ 周,则应尽快给予帕妥珠单抗的维持剂量(600 mg/600 mg),请勿等到下一次计划用药的时间点;当两次用药时间间隔 $\geq 6$ 周时,则重新给予帕妥珠单抗的负荷剂量(1 200 mg/600 mg),此后每 3 周 1 次给予维持剂量(600 mg/600 mg)<sup>[31]</sup>。

#### 4 抗肿瘤药物创新皮下制剂的药事管理要点

4.1 药物存储不同抗肿瘤药物皮下制剂的存储对光线和温度有不同要求,需要严格根据药品说明书在特定的光线要求和温度范围内存储,以确保药物的稳定性。例如,注射用硼替佐米的贮藏要求为不超过 30°C 避光,而注射用阿扎胞苷的贮藏要求为 25°C 以下。其他抗肿瘤药物皮下制剂(单克隆抗体)的贮藏要求一般为 2~8°C 避光保存,不得冰冻和摇晃。

对于需要冷藏保存的药物,在使用前需将药物恢复至室温。当药物从药瓶转移至注射器中后应立即使用,若不能立即使用,需贴上标签备注,按照药品说明书规定的存储条件进行保存,并在规定期限内使用。

4.2 处方审核对开具抗肿瘤药物皮下制剂的处方进行审核时,药师应参考药品说明书、《医疗机构处方审核规范》和《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》等指导原则或权威指南<sup>[38-39]</sup>,对处方的合法性、规范性和适宜性进行审核,并特别注意审核处方剂量和用法是否适宜(见中国知网本文增强出版附加材料),选用剂型与给药途径是否适宜,是否存在配伍禁忌或用药禁忌(见中国知网本文增强出版附加材料)等。在抗肿瘤药物皮下制剂的选择方面,对于抗肿瘤药物联合给药方案,如果方案中部分药物只有静脉制剂,且患者已埋置输液港或经外周静脉置入的中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)时,建议综合评估是否选择其他药物的皮下制剂。

4.3 药物配置抗肿瘤药物创新皮下制剂应由经过专业培训的药师或护士进行配置。药物配置时应遵循无菌原则,确保药物的纯度和无菌性<sup>[40]</sup>。对于需要调配的药物,医务人员在调配中需注意核对处方中药物浓度,由于静脉给药与皮下给药途径的药物浓度不同,在计算给药体积时需格外仔细,避免浓度过大引起安全性问题<sup>[41-42]</sup>。对于不需调配的单抗类药物,医务人员在配置时需再次核对药物标签是否为皮下制剂,内容物是否有变色、杂质或沉淀;应注意每个药瓶仅限单次使用,在使用过程中不可稀释或与其他药物混合。

4.4 废弃处理抗肿瘤药物皮下制剂及其注射用品均为一次性使用,不可重复利用;使用过的针头和注射器应放在防刺穿的一次性收纳盒中,并与未使用完的药品或过期药品按照规定程序进行回收或处理,不可随意丢弃。

#### 5 抗肿瘤药物创新皮下制剂的药学监护要点

5.1 疗效与安全性抗肿瘤药物皮下制剂的疗效监测有助于及时判断治疗效果,保障患者获益。监测内容主要包括抗肿瘤药物皮下制剂对患者总生存期、疾病进展等影响,与病情有关的实验室指标变化以及肿瘤缓解情况等。

虽然既往临床研究显示,抗肿瘤药物皮下制剂与其静脉制剂的安全性特征基本相似(表 1),但是由于抗肿瘤药物皮下制剂上市时间短,监测内容和监测频率可能存在差异,因此推荐使用过程中专科药师制定抗肿瘤药物皮下制剂不良反应监测记录并与其静脉制剂进行对比分析,以更具针对性的实施安全性监测及处理。为提高用药安全性,对于使用抗肿瘤药物皮下制剂的患者开展监测,其监测要点如表 3 所示。此外,对于抗肿瘤药物皮下制剂不良反应监测周期建议以每个给药周期为准。



表3抗肿瘤药物皮下制剂的监测要点  
Tab 3 Key points of monitoring subcutaneous antitumor drug preparations

抗肿瘤药物皮下制剂	监测要点
注射用硼替佐米 <sup>[41]</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 全血细胞计数：于每次给药前监测血小板计数，当血小板计数<math>&lt;25000\mu\text{L}^{-1}</math>，应停止治疗。</li> <li>2. 神经病变的症状：曾出现周围神经病变症状或体征的患者在硼替佐米治疗期间神经病变的症状（包括<math>\geq 3</math>级）可能加重。建议监测此类患者神经病变的症状。</li> <li>3. 需密切监测的患者：（1）存在心脏疾病风险或有心脏疾病的患者；（2）高肿瘤负荷的患者；（3）中重度肝功能损伤；（4）正在使用CYP3A4抑制剂的患者；（5）口服降糖药的糖尿病患者。</li> </ol>
注射用阿扎胞苷 <sup>[42]</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 全血细胞计数：至少在每个给药周期前进行监测，以评估缓和/或毒性，调整后续周期的剂量。</li> <li>2. 肾脏毒性：应在治疗前和治疗期间的每个周期监测血清肌酐和电解质，若发生无法解释的血清碳酸氢盐降低<math>&lt;20\text{ mEq}\cdot\text{L}^{-1}</math>或尿素氮或血肌酐升高，则应减小剂量或暂停给药。</li> </ol>
恩沃利单抗注射液（皮下注免疫相关不良反应：可发生在治疗期间及停药以后，可能累及任何组织器官；应定期、持续进行监测（至少至末次给药后5个月）；射） <sup>[43]</sup>	在接受恩沃利单抗、阿替利珠单抗治疗的患者中报告有免疫相关性肺炎、免疫相关性腹泻、免疫相关性肝炎、免疫相关性肾炎、免疫阿替利珠单抗相关性内分泌疾病、免疫相关性胰腺炎、免疫相关性血小板减少症、免疫相关性心肌炎等免疫相关不良反应，需注意监测患者的相关注射液（皮下临床症状和体征。注射） <sup>[44]</sup>
达雷妥尤单抗注射液（皮下注） <sup>[32]</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 超敏反应和其他输注反应：预先给予患者组胺-H1受体拮抗剂、对乙酰氨基酚和皮质类固醇。监测患者是否出现给药相关全身性反应，尤其是在首次和第2次注射后。对于速发过敏反应或危及生命（4级）的给药相关反应，应立即停药并永久终止本品治疗。根据给药方案和病史，考虑在本品给药后给予皮质类固醇和其他药物，以尽量减少延迟（定义为给药后第2天发生）给药相关全身性不良反应的风险。</li> <li>2. 局部反应：监测是否出现局部反应并考虑对症治疗。</li> <li>3. 全血细胞计数：可能会增加联合方案中其他药物引起的中性粒细胞减少症和血小板减少症的发生率，应根据联合方案中其他药物的处方信息，在治疗期间定期监测全血细胞计数。对中性粒细胞减少症患者，应监测其是否出现感染体征。</li> <li>4. 心脏不良反应：对心脏受累的原发性轻链型淀粉样变患者，应更频繁地监测原发性轻链型淀粉样变心脏不良反应，并酌情给予支持性治疗。</li> </ol>
帕妥珠单抗注射液（皮下注） <sup>[45]</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 超敏反应和其他输注反应：预先给予患者组胺-H1受体拮抗剂、对乙酰氨基酚和皮质类固醇。监测患者是否出现给药相关全身性反应，尤其是在首次和第2次注射后。对于速发过敏反应或危及生命（4级）的给药相关反应，应立即停药并永久终止本品治疗。根据给药方案和病史，考虑在本品给药后给予皮质类固醇和其他药物，以尽量减少延迟（定义为给药后第2天发生）给药相关全身性不良反应的风险。</li> <li>2. 局部反应：监测是否出现局部反应并考虑对症治疗。</li> <li>3. 全血细胞计数：可能会增加联合方案中其他药物引起的中性粒细胞减少症和血小板减少症的发生率，应根据联合方案中其他药物的处方信息，在治疗期间定期监测全血细胞计数。对中性粒细胞减少症患者，应监测其是否出现感染体征。</li> <li>4. 心脏不良反应：对心脏受累的原发性轻链型淀粉样变患者，应更频繁地监测原发性轻链型淀粉样变心脏不良反应，并酌情给予支持性治疗。</li> </ol>
帕妥珠单抗注射液（皮下注） <sup>[31]</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 超敏反应和其他输注反应：发生速发型过敏反应或重度超敏反应的患者永久停用。注射期间或留观期间如果出现明显的注射相关不良反应，应减缓或暂停注射，并采取适当的医疗措施。对患者进行评估和仔细监测，直至体征和症状完全消失。</li> <li>2. 心脏不良反应：治疗之前进行全面的心脏评估，治疗期间定期评估LVEF（每12周1次）；若在大约3周内重复评估后，LVEF没有改善或进一步下降和/或患者有症状，则永久停用。完成治疗后，继续监测心肌病，并每6个月评估1次LVEF，至少持续2年。</li> </ol>
利妥昔单抗注射液（皮下注） <sup>[32]</sup>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 超敏反应和其他输注反应：局部皮肤反应可能在给药后超过24h发生，注意在注射前预防，如果出现严重反应，则中断注射。</li> <li>2. 肿瘤溶解综合征：积极给予静脉补液，抗高尿酸血症药物，监测肾功能。</li> <li>3. 感染：暂停并采取适当的抗感染治疗。HBV再激活可发生在接受利妥昔单抗治疗的患者中，在某些情况下可导致暴发性肝炎、肝衰竭和死亡。因此，建议在治疗开始前筛查患者的HBV感染，并在治疗期间和治疗后监测HBV感染。如果发生HBV再激活，应停用利妥昔单抗。</li> <li>4. 需密切监测以下患者：原有心脏或肺部疾病者、曾出现过心肺不良反应者以及循环中恶性细胞数量较多者（<math>\geq 25\ 000\ \text{个}\cdot\text{mm}^{-3}</math>）。</li> </ol>

注（note）：CYP，细胞色素P450（cytochrome P450）；HBV，乙型肝炎病毒（hepatitis B virus）；LVEF，左心室射血分数（left ventricular ejection fraction）。

5.2 药物相互作用 药物相互作用可能减弱有效的药物剂量，引发与剂量无关的不良反应，导致产生药物相关的毒性反应<sup>[46]</sup>。药师应熟练掌握各种抗肿瘤药物皮下制剂的潜在相互作用，对同时使用2种以上有明确相互作用药物的患者，应加强监护（表4）。



表4 抗肿瘤药物皮下制剂的药物相互作用  
Tab 4 Drug interactions of subcutaneous antitumor drug preparations

抗肿瘤药物皮下制剂	潜在药物相互作用
注射用硼替佐米 <sup>[41]</sup>	1. 与 CYP3A4 抑制剂（如酮康唑、利托那韦）合用时应对患者进行密切的监测，不推荐其与 CYP3A4 强诱导剂合用。 2. 治疗期间应密切监测糖尿病患者的血糖水平，并注意调节降糖药的剂量。 3. 告知患者应谨慎合用可能会引起周围神经病变的药物（如胺碘酮、抗病毒药、异烟肼、呋喃妥因或他汀类）及引起血压降低的药物。
注射用阿扎胞苷 <sup>[42]</sup>	尚未进行药物-药物相互作用的正式临床试验。
恩沃利单抗注射液	应避免在开始恩沃利单抗治疗前使用系统性皮质类固醇激素及其他免疫抑制剂。但是如果为了治疗免疫相关不良反应，可在（皮下注射） <sup>[43]</sup> 开始恩沃利单抗治疗后使用系统性皮质类固醇激素及其他免疫抑制剂。
阿替利珠单抗注射液	应避免在开始阿替利珠单抗治疗前使用系统性皮质类固醇或免疫抑制剂。但在开始阿替利珠单抗治疗后，可使用全身性皮质类固醇或其他免疫抑制剂治疗免疫介导的不良不良反应。 <sup>[44]</sup>
达雷妥尤单抗注射液（皮下注射） <sup>[32]</sup>	尚未进行药物相互作用研究。作为 IgG1k 单克隆抗体，达雷妥尤单抗原型的肾排泄和肝酶介导的代谢并非主要的清除途径。因而预计药物代谢酶的变化不会影响达雷妥尤单抗的清除。由于对 CD38 独特表位的高亲和力，预计达雷妥尤单抗不会改变药物代谢酶。
曲妥珠单抗注射液（皮下注射） <sup>[45]</sup>	1. 曲妥珠单抗可能增加一种多柔比星代谢物（7-脱氧-13-二羟基多柔比星酮，D7D）的总暴露量，D7D 的生物活性和该代谢物浓度升高的临床意义尚不明确。 2. 与曲妥珠单抗合用并用药时，卡培他滨显示出更高浓度和更长的半衰期。
帕妥珠单抗注射液	由于帕妥珠单抗的洗脱期较长，停用帕妥珠单抗后接受蒽环类药物可能增加心脏功能障碍的风险，在停止注射液（皮下注射） <sup>[31]</sup> 帕妥珠单抗治疗后的 7 个月内应尽可能避免使用蒽环类药物；如果使用蒽环类药物，应密切监测患者的心脏功能。
利妥昔单抗注射液（皮下注射） <sup>[32]</sup>	利妥昔单抗和人透明质酸酶的药物相互作用潜力尚不清楚。

注（note）：CD38，白细胞分化抗原 38（cluster of differentiation 38）；CYP，细胞色素 P450（cytochrome P450）。

5.3 特殊人群目前尚未确定抗肿瘤药物皮下制剂在儿童患者中的安全性和疗效。对于老年人、妊娠期或哺乳期女性、肝肾功能不全患者等特殊人群，在使用抗肿瘤药物皮下制剂时，药师应加强监测，指导个体化剂量调整，以减少不良事件的发生，保障用药的有效性和安全性（表 5）<sup>[46]</sup>。

表5 特殊人群中抗肿瘤药物皮下制剂的剂量调整及注意事项  
Tab 5 Dose adjustment and precautions of subcutaneous antitumor drug preparations in special population

抗肿瘤药物皮下制剂	老年人	妊娠期或哺乳期女性	肝功能不全	肾功能不全
注射用硼替佐米 <sup>[41]</sup>	≥65 岁与年轻患者在安全性和疗效上没有总体差异；但不排除一些 MM 和 MCL 老年患者对硼替佐米的敏感性更高	治疗期间使用有效的避孕措施，并且避免哺乳。	1. 轻度肝功能损伤患者不需要调整起始剂量并按推荐剂量治疗 2. 中重度肝功能不全患者起始剂量应降为 $0.7 \text{ mg} \cdot \text{m}^2$ ，根据第一个周期的耐受性，随后的治疗剂量增加至 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^2$ 或进一步降至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^2$	无需调整剂量，但须在透析结束后用药
注射用阿扎胞苷 <sup>[42]</sup>	≥65 岁与年轻患者未观察到疗效和不良反应发生率治疗期间的差异；但老年患者更易治疗的男性患者的女性伴侣），并且避免哺乳。监测这些患者的肾功能	并且避免哺乳。	1. 在既往患有重度肝损害的患者中具有潜在肝毒性，因而肝疾病患者用药需谨慎 2. 肝损害患者使用前和使用的外，阿扎胞苷及其代谢产物主要经肾脏排泄，每个周期应监测肝脏生化指标 3. 禁用于晚期肝肿瘤患者	肾损害患者发生肾毒性的风险可能增加。此外，阿扎胞苷及其代谢产物主要经肾脏排泄，应当密切监测肾毒性
恩沃利单抗注射液（皮下注射） <sup>[43]</sup>	不同年龄人群间的安全性未发现明显差别。≥65 岁的老年患者建议在医生的采用有效避孕措施，停止哺乳指导下慎用，如需使用，无需剂量调整	1. 治疗期间和末次给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施，除非女性的临床状况需要阿替利珠单抗治疗 2. 不建议在妊娠期间使用 3. 不能排除阿替利珠单抗对新生儿/婴儿的风险，决定停止母乳喂养还是停止治疗前，必须考虑母乳喂养对儿童的益处以及	1. 轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用，如需使用，无需剂量调整 2. 中度或重度肝功能不全患者不推荐使用	1. 轻度肾功能不全患者应在医生指导下慎用，如需使用，无需剂量调整 2. 中度或重度肾功能不全患者不推荐使用
阿替利珠单抗注射液（皮下注射） <sup>[44]</sup>	≥65 岁的老年患者无需调整剂量	1. 治疗期间和末次给药后至少 5 个月内应采用有效避孕措施 2. 不建议在妊娠期间使用，除非女性的临床状况需要阿替利珠单抗治疗 3. 不能排除阿替利珠单抗对新生儿/婴儿的风险，决定停止母乳喂养还是停止治疗前，必须考虑母乳喂养对儿童的益处以及	1. 轻度或中度肝损害患者无需调整剂量 2. 暂无重度肝损害患者的相关研究数据	1. 轻度或中度肾损害患者无需调整剂量 2. 暂无重度肾损害患者的相关研究数据

治疗对哺乳期女性对益处			
达雷妥尤单抗注射液（皮下注射） <sup>[32]</sup>	老年患者无需调整剂量	1. 治疗期间和治疗后 3 个月内采取有效的避孕措施 2. 妊娠期间不得使用，除非认为对母亲的治疗获益超过对胎儿的潜在风险 3. 对新生儿/婴儿的影响尚不明确，应在权衡母乳喂养对婴儿的获益以及治疗对母亲的获益后，再决定停止哺乳或终止治疗	肝损害患者无需调整剂 肾损害患者无需调整剂 量
曲妥珠单抗注射液（皮下注射） <sup>[45]</sup>	曲妥珠单抗的处置不因年龄而改变	1. 治疗期间以及治疗结束后 7 个月内应采取有效的避孕措施 2. 妊娠期间应避免使用，只有在对母体的潜在获益远大于对胎儿的潜在危险时才可使用；如果孕妇使用曲妥珠单抗治疗，或者患者在治疗期间或最后一剂治疗 7 个月内怀孕，多学科专业人员要对其进行密切监测 3. 治疗期间应避免哺乳	肾功能不全对曲妥珠单抗在患者体内的处置无影响
帕妥珠单抗注射液（皮下注射） <sup>[31]</sup>	暂无足够数量的 65 岁以上老年患者的数据	1. 治疗期间以及治疗结束后 7 个月内应采取有效的避孕措施 2. 对于哺乳期女性，需考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、母亲对治疗的临床需求，药物或潜在的母体疾病对婴儿的任何潜在不利影响，帕妥珠单抗的消除半衰期和曲妥珠单抗 7 个月的洗脱期	—
利妥昔单抗注射液（皮下注射） <sup>[32]</sup>	老年患者和年轻患者之间疗效和安全性无总体差异，但不能排除一些老年患者的敏感性更高	1. 治疗期间和末次给药后 12 个月内采取有效的避孕措施 2. 治疗期间和末次给药后 6 个月避免哺乳	—

注 (note)：—，暂无相关数据 (no relevant data available)；MM，多发性骨髓瘤 (multiple myeloma)；MCL，套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma)。

5.4 用药教育为增强患者对抗肿瘤药物皮下制剂的了解，提高患者用药依从性，并减少药物错用、漏用风险，药师应对患者进行合理的用药指导，为患者普及合理用药知识。药师应根据患者受教育程度、疾病类型以及对药物熟悉程度等情况，制定个体化的用药教育方案并做好记录。针对抗肿瘤药物皮下制剂，用药教育内容应重点包括：药物名称（通用名和商品名），皮下制剂和静脉制剂等效替换原则，药物剂量与疗程，皮下制剂的注射部位和留观时间，一般和严重不良反应及其应对措施，用药错误可能产生的结果及应对措施等。

## 6 总结

皮下制剂相较其静脉制剂具有诸多优势和价值：从患者角度，皮下制剂可以缩短输注时间，减少疼痛和不适感，提高用药依从性；从医护角度，皮下制剂的疗效和安全性与其静脉制剂相当，单克隆抗体的皮下制剂为固定剂量给药，能有效减少剂量计算和药物配置的时间，因而可以节约医护人员的时间；从医院角度，皮下制剂的应用可以减少医疗资源的占用，提高临床管理效率，降低医疗成本。抗肿瘤药物创新皮下制剂上市时间短，用药经验有限，鼓励医院、临床专家和药学专家积极开展临床研究和综合评价，合理有效地评估这类药物的安全性和有效性，以及个体差异性，促进患者更安全、合理地用药。这将从多个方面推动医院药物治疗的不断改进和更新，改善患者获益，提高医院的临床质量水平。本共识基于现有的循证医学证据，对目前全球已上市的 8 种抗肿瘤药物皮下制剂的合理使用以及药事管理和药学监护要点进行了全面的梳理与总结，随着未来临床证据的不断更新以及用药经验的不断积累，本共识也将适时更新。

利益冲突声明:所有参与本共识制订的人员均声明不存在利益冲突

### 《抗肿瘤药物创新皮下制剂临床应用的药事服务专家共识》编写组

指导专家：

张玉（华中科技大学同济医学院附属协和医院）

专家组（按姓氏笔画排序）：

王永庆（江苏省人民医院）；王婧雯（空军军医大学西京医院）；卞晓岚（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；方罗（浙江省肿瘤医院）；左笑丛（中南大学湘雅三医院）；卢晓阳（浙江大学医学院附属第一医院）；史琛（华中科技大学同济医学院附属协和医院）；刘安昌（山东大学齐鲁医院）；刘继勇（复旦大学附属肿瘤医院）；刘韶（中南大学湘雅医院）；李国辉（中国医学科学院肿瘤医院）；李晓宇（复旦大学附属中山医院）；肖洪涛（四川省肿瘤医院）；何金汗（四川大学华西医院）；沈爱宗（中国科学技术大学附属第一医院）；张文周（河南省肿瘤医院）；张玉（华中科技大学同济医学院附属协和医院）；张毕奎（中南大学湘雅二医院）；张波（北京协和医院）；陈万一（重庆市肿瘤医院）；陈孝（中山大学附属第一医院）；陈珉愷（上海市卫生和健康发展研究中心）；金春林（上海市卫生和健康发展研究中心）；周红（华中科技大学同济医学院附属协和医院）；赵荣生（北京大学第三医院）；侯锐钢（山西医科大学第二医院）；夏凡（中山大学附属第七医院）；黄欣（山东第一医科大学第一附属医院）；黄品芳（福建医科大学附属第一医院）；黄萍（江苏省人民医院）；蔡爽（中国医科大学附属第一医院）；缪丽燕（苏州大学附属第一医院）；魏继福（江苏省肿瘤医院）

秘书组（按姓氏笔画排序）：

王冬园、胡敏、郭维（华中科技大学同济医学院附属协和医院）

#### 参考文献：

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2022 年度药品审评报告 [2023-11-14]. Available from : <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/849b5a642142fc00738aff200077db11>.
- [2] Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous administration of biotherapeutics: an overview of current challenges and opportunities[J]. *BioDrugs*, 2018, 32(5): 425-440.
- [3] Eisenberg S. Subcutaneous administration: evolution, challenges, and the role of hyaluronidase[J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2021, 25(6): 663-671.
- [4] Pivot X, Gligorov J, Müller V, *et al.* Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PRefHer study[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(10): 1979-1987.
- [5] Pivot X, Gligorov J, Müller V, *et al.* Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PRefHer): an open-label randomised study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 962-970.
- [6] O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, *et al.* Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): a randomised, open-label phase II study[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 152: 223-232.
- [7] Parra A, Hernández C, Prieto-Pinto L. Evaluation of the economic benefits, administration times, and patient preferences associated with the use of biotechnological drugs administered subcutaneously and intravenously in patients with cancer: a systematic review[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2023, 23(9): 1017-1026.
- [8] Viola M, Sequeira J, Seïça R, *et al.* Subcutaneous delivery of monoclonal antibodies: how do we get there?[J]. *J Control Release*, 2018, 286: 301-314.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 信息公开. 受理品种信息 2022 [Available from : <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/b40868b5e21c038a6aa8b4319d21b07d>].
- [10] Turner MR, Balu-Iyer SV. Challenges and opportunities for the subcutaneous delivery of therapeutic proteins[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(5): 1247-1260.
- [11] Wright JM, Jones G. Developing the subcutaneous drug delivery route[J]. *Euro Society Med*, 2017,5(12):1-12.
- [12] Locke KW, Maneval DC, LaBarre MJ. ENHANZE® drug delivery technology: a novel approach to subcutaneous administration using recombinant human hyaluronidase PH20[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 98-106.
- [13] Tan AR, Im SA, Mattar A, *et al.* Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 85-97.
- [14] Burotto M, Zvirbulė Z, Mochalova A, *et al.* IMscin001 Part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(8): 693-702.
- [15] Gutierrez L, Cauchon NS, Christian TR, *et al.* The confluence of innovation in therapeutics and regulation: recent CMC considerations[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(12): 3524-3534.
- [16] Davies A, Merli F, Mihaljević B, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(6): e272-e282.
- [17] Assouline S, Buccheri V, Delmer A, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial[J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(3): e128-e138.
- [18] Davis JD, Bravo Padros M, Conrado DJ, *et al.* Subcutaneous administration of monoclonal antibodies: pharmacology, delivery, immunogenicity, and learnings from applications to clinical development[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 115(3): 422-439.
- [19] Homšek A, Spasić J, Nikolić N, *et al.* Pharmacokinetic characterization, benefits and barriers of subcutaneous administration of monoclonal antibodies in oncology[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(2): 431-440.



- [20] Li J, Deng YH, Zhang WJ, *et al.* Subcutaneous envafolelimab monotherapy in patients with advanced defective mismatch repair/microsatellite instability high solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 95.
- [21] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(5): 431-440.
- [22] Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2012, 97(12): 1925-1928.
- [23] Uchida T, Ogawa Y, Kobayashi Y, *et al.* Phase I and II study of azacitidine in Japanese patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(9): 1680-1686.
- [24] Burotto M, Zvirbulis Z, Alvarez R, *et al.* 1447P IMscin001 part 2 updated results: efficacy, safety, immunogenicity and patient-reported outcomes (PROs) from the randomised phase III study of atezolizumab (atezo) subcutaneous (SC) vs intravenous (IV) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S823.
- [25] Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, *et al.* Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2022, 107(10): 2408-2417.
- [26] Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(9): 869-878.
- [27] Jackisch C, Stroyakovskiy D, Pivot X, *et al.* Subcutaneous vs intravenous trastuzumab for patients with ERBB2-positive early breast cancer: final analysis of the HannaH phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(5): e190339.
- [28] Shao Z, Huang T, Fan Z, *et al.* IMO The fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection (PH FDC SC) in Chinese patients (pts) with HER2-positive early breast cancer (EBC): primary analysis of the phase III, randomised FDC China study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1431.
- [29] Lugtenburg P, Avivi I, Berenschot H, *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study[J]. *Haematologica*, 2017, 102(11): 1913-1922.
- [30] Reinisch M, Untch M, Mahlberg R, *et al.* Subcutaneous injection of trastuzumab into the thigh versus abdominal wall in patients with HER2-positive early breast cancer: Pharmacokinetic, safety and patients' preference - Substudy of the randomised phase III GAIN-2 study[J]. *Breast*, 2022, 66: 110-117.
- [31] 帕妥珠单抗注射液 NMPA 说明书. 修改日期: 2024 年 2 月.
- [32] 利妥昔单抗注射液 (皮下注射) FDA 说明书. 修改日期: 2022 年 11 月.
- [33] 达雷妥尤单抗注射液 (皮下注射) NMPA 说明书. 修改日期: 2023 年 6 月.
- [34] Mangiacavalli S, Cocito F, Ferretti VV, *et al.* The advantages of switch to subcutaneous bortezomib in the real life[J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(6): 1505-1507.
- [35] Mateos MV, Rigaudeau S, Basu S, *et al.* Switching to daratumumab SC from IV is safe and preferred by patients with multiple myeloma[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(5): 1172-1177.
- [36] Gligorov J, Curigliano G, Müller V, *et al.* Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: safety results from the PrefHer trial[J]. *Breast*, 2017, 34: 89-95.
- [37] García-Muñoz R, Quero C, Pérez-Persona E, *et al.* Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study[J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(5): 661-673.
- [38] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室, 中央军委后勤保障部办公厅. 关于印发医疗机构处方审核规范的通知 (国卫办医发〔2018〕14号) [EB/OL]. (2018-06-29). <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201807/de5c7c9116b547af819f825b53741173.shtmL>.
- [39] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2023年版)的通知(国卫办医政函〔2024〕1号) [EB/OL]. (2024-01-02). [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202401/content\\_6925043.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202401/content_6925043.htm).
- [40] Broadhurst D, Cooke M, Sriram D, *et al.* International consensus recommendation guidelines for subcutaneous infusions of hydration and medication in adults: an e-delphi consensus study[J]. *J Infus Nurs*, 2023, 46(4): 199-209.
- [41] 注射用硼替佐米 NMPA 说明书. 修改日期: 2022 年 7 月.
- [42] 注射用阿扎胞苷 NMPA 说明书. 修改日期: 2022 年 7 月.
- [43] 恩沃利单抗注射液 NMPA 说明书. 核准日期: 2021 年 11 月.
- [44] 阿替利珠单抗注射液 (皮下注射) MHRA 说明书. 修改日期: 2023 年 11 月.
- [45] 曲妥珠单抗注射液 (皮下注射) NMPA 说明书. 修改日期: 2022 年 10 月.
- [46] 中国医院协会药事专业委员会《医疗机构药学服务规范》编写组. 医疗机构药学服务规范[J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1535-1556.