

T/GDPA

广东省药学会团体标准

T/GDPA 3—2024

抗肿瘤药物皮下制剂全程化药学服务指引

Guidelines for Whole Process Pharmacy Service for Subcutaneous Preparations of
Antitumor Drugs

2024 - 5 - 11 发布

2024 - 5 - 18 实施

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	1
5 抗肿瘤药物皮下制剂临床合理使用	2
5.1 抗肿瘤药物皮下制剂临床合理使用总体说明	2
5.2 抗肿瘤药物静脉制剂与皮下制剂的转换流程	2
5.3 抗肿瘤药物皮下制剂适应证	3
5.3.1 大分子类抗肿瘤药物皮下制剂	3
5.3.2 小分子类抗肿瘤药物皮下制剂	7
5.4 抗肿瘤药物皮下制剂用法用量	7
5.5 抗肿瘤药物皮下制剂的配制与注射	9
6 抗肿瘤药物皮下制剂特殊人群使用	14
7 抗肿瘤药物皮下制剂不良反应综合管理	16
7.1 全程化评估与密切监测药物相关不良反应	16
7.2 掌握不良反应谱及基本处理原则	17
7.3 关注特殊人群患者	22
7.4 患者用药教育	22
附录 A（资料性） 抗肿瘤药物皮下制剂临床研发特点	25
A.1 抗肿瘤药物皮下制剂的药代动力学	25
A.2 抗肿瘤药物皮下制剂的固定剂量给药方案	26
A.3 抗肿瘤药物皮下制剂的相关辅料	26
A.4 抗肿瘤药物皮下制剂的疗效与安全性	27
附录 B（资料性） 其他相关研究	28
B.1 抗肿瘤药物皮下制剂的免疫原性	28
B.2 抗肿瘤药物皮下制剂的输液相关反应	28
B.3 抗肿瘤药物皮下制剂的注射部位反应	28
B.4 患者偏好	29
B.5 医疗成本	29
参考文献	30

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中山大学肿瘤防治中心药学部提出。

本文件由广东省药学会团体标准委员会归口。

本文件起草单位：中山大学肿瘤防治中心。

本文件主要起草人：刘韬，陈卓佳，张云惠，房财富，余柱立，袁璟，黄志远，潘莹。

本文件指导专家：黄红兵，李国辉，郑志华。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。



引 言

近年，国家卫健委先后印发《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的通知》《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》（国卫医函〔2020〕487号）、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》等文件，鼓励各医疗机构加强抗肿瘤药物全过程管理、促进抗肿瘤药物合理用药。

目前，应用于临床的生物大分子抗肿瘤药物，大多数选用静脉注射。静脉注射途径给药往往需要根据患者的体表面积或者体质量进行剂量计算，也需要在洁净环境条件下配置输液，并常常需要给患者放置中心静脉导管，药液输注时间一般比较长，容易出现输液反应，需要医护人员和家属全程巡视和陪护。因此，静脉输注给药作为一种传统常用的治疗方式，在给患者带来治疗获益的同时，也由于以上种种因素，不利于提高住院和日间诊疗的工作效率。为了给患者提供更加简便、快捷且更加安全的给药方式，提升患者的就医满意度，改善治疗体验和生活质量，皮下给药途径被认为是可有效补充或替代静脉注射的一种有价值的方法。皮下给药具有给药便捷、降低给药错误风险、减少住院和日间诊疗时间、节约医疗资源、提高患者依从性和提升医疗效率等多项优势。

随着抗肿瘤药物皮下制剂上市品种逐渐增加，以及在临床上逐渐推广应用，由于其制剂特征区别于传统的静脉输注剂型，因此其疗效和安全性应得到足够重视。目前国内外对于此类制剂的安全使用和用药监护尚缺乏系统和全面的临床应用管理与药学服务指引。为了帮助广大医疗、护理和药学人员充分掌握皮下制剂的剂型特点、使用方法、药代动力学和药效动力学特征，以及临床疗效和安全性，本文件主要从药物临床合理使用与不良反应综合管理两个方面进行阐述并撰写全程化药学服务指引，以期为临床医师在合理用药决策上提供参考依据，为临床护士规范执行护理操作提供明确指导，为药师进行处方医嘱审核及点评工作提供科学参照标准，同时也为广大医疗机构开展抗肿瘤药物新剂型综合评价研究奠定坚实基础。本文件将随着法律法规、研究成果、循证证据的更新而予以修订完善，以适应实际需要。

抗肿瘤药物皮下制剂全程化药学服务指引

1 范围

本文件描述了抗肿瘤药物皮下制剂的临床合理使用与不良反应综合管理，提供了全面的药学服务和临床应用管理指导。

本文件适用于开展抗肿瘤药物皮下给药治疗的各级各类医疗机构。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

皮下注射 subcutaneous injection

把药物注入皮肤与肌肉之间的一种给药方法。

3.2

皮下制剂 subcutaneous preparations

一种可通过皮下注射途径将少量药物注射于皮下组织的制剂。

3.3

不良反应 adverse reactions

按正常用法、用量应用药物预防、诊断或治疗疾病过程中，发生于治疗目的无关的有害反应。

3.4

药代动力学 pharmacokinetics

描述药物在体内随时间变化的规律的学科。主要研究机体如何处置药物的过程，包括药物的吸收、分布、代谢和排泄等。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

- ADA 抗药抗体 (anti-drug antibodies)
- ALK 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase)
- AUC 药时曲线下面积 (area under the plasma concentration-time curve)
- BID 每天2次 (twice daily)
- BIW 每周2次 (twice weekly)
- BSA 体表面积 (body surface area)
- CL 清除率 (clearance)
- C_{max} 最大血药浓度 (maximum plasma concentration)
- CT 电子计算机断层扫描 (computed tomography)
- dMMR 错配修复缺陷 (different mismatch repair)
- EGFR 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)
- F 生物利用度 (bioavailability)
- FDA 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration)
- HER-2 人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2)
- IRRs 输液相关反应 (infusion-related reactions)
- JMML 幼年型粒-单核细胞白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia)

- MHRA 英国药品监督管理机构 (medicines and healthcare products regulatory agency)
- MRI 磁共振成像 (magnetic resonance imaging)
- MSI-H 微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high)
- NK-1 RA 神经激肽1受体拮抗剂 (neurokinin-1 receptor antagonist)
- NMPA 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration)
- pCR 病理完全缓解 (pathologic complete response)
- PD-L1 程序性细胞死亡配体-1 (programmed cell death-ligand 1)
- QD 每天1次 (once a day)
- Q12W 每12周1次 (every 12 weeks)
- Q24W 每24周1次 (every 24 weeks)
- Q2W 每2周1次 (every two weeks)
- Q3W 每3周1次 (every three weeks)
- Q4W 每4周1次 (every four weeks)
- QW 每周1次 (once a week)
- RANKL 核因子- κ B受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand)
- $T_{1/2}$ 半衰期 (half life)
- T_{max} 达峰时间 (peak time)
- Vd 表观分布容积 (apparent volume of distribution)
- 5-HT₃RA 5-羟色胺3受体拮抗剂 (5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists)

5 抗肿瘤药物皮下制剂临床合理使用

5.1 抗肿瘤药物皮下制剂临床合理使用总体说明

以下所列抗肿瘤药物均指在国内或国外获批上市的皮下制剂。截至2024年4月，NMPA和FDA均已批准上市的抗肿瘤药物皮下制剂包括曲妥珠单抗、达雷妥尤单抗、地舒单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗、地加瑞克、亮丙瑞林、硼替佐米、阿糖胞苷、阿扎胞苷、博来霉素；恩沃利单抗获NMPA批准上市；高三尖杉酯碱获FDA批准上市；阿替利珠单抗获MHRA批准上市。

临床使用抗肿瘤药物皮下制剂时需注意以下要点：①皮下制剂获批的规格、适应证及用法用量可能与其静脉制剂不同，应根据相应的药品说明书用药。②部分皮下制剂同时获NMPA和FDA批准，但获批的适应证有所差异，临床使用时应注意区别。如果涉及超说明书用药，应严格按照医疗机构超说明书用药管理办法执行。③皮下制剂仅可通过皮下途径给药，不能通过静脉、肌内或皮内途径给药。④部分药企生产的抗肿瘤药物制剂可同时经静脉和皮下给药，例如硼替佐米（商品名：万珂）、阿糖胞苷（商品名：赛德萨）、博来霉素（商品名：BLEOCIN）。同制剂不同给药途径下的药液终浓度、治疗方案可能不同，临床工作者应根据患者实际情况合理选择给药方式。

5.2 抗肿瘤药物静脉制剂与皮下制剂的转换流程

同一通用名下静脉制剂和皮下制剂均获批上市的药物包括曲妥珠单抗、达雷妥尤单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗、阿替利珠单抗、高三尖杉酯碱。临床实践中，可能涉及静脉制剂与皮下制剂相互转换的情况。临床试验表明静脉制剂与皮下制剂的相互转换不影响其疗效，安全性特征相似^[1-5]。对于目前正在接受静脉制剂治疗的患者，可在下次计划给药时转换成皮下制剂。使用达雷妥尤单抗的静脉制剂和皮下制剂时均需给予注射前和注射后药品，以降低输注相关的全身或局部反应的风险。每次给予利妥昔单抗前应给予预防性药物，例如解热镇痛药、抗组胺药、糖皮质激素等。在利妥昔单抗皮下制剂治疗开始前，所有患者必须首先至少接受1剂完整剂量的利妥昔单抗静脉制剂输注且未发生重度不良反应；如果患者无法接受完整剂量的静脉输注，则应在后续疗程继续接受利妥昔单抗静脉输注，直至成功接受完整剂量的利妥昔单抗静脉制剂输注，在此之前患者不得换用利妥昔单抗皮下制剂。接受帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗静脉给药的患者转换成帕妥珠单抗皮下制剂时，若距离帕妥珠单抗和曲妥珠单抗静脉末次给药时间<6周，皮下制剂应以维持剂量给药（帕妥珠单抗600 mg和曲妥珠单抗600 mg）；若

距离静脉末次给药时间 ≥ 6 周，皮下制剂应以负荷剂量（帕妥珠单抗1200 mg和曲妥珠单抗600 mg）给药，随后每3周给予维持剂量。

5.3 抗肿瘤药物皮下制剂适应证

5.3.1 大分子类抗肿瘤药物皮下制剂

5.3.1.1 曲妥珠单抗（Trastuzumab）

曲妥珠单抗是一种靶向HER-2蛋白的人源化单克隆抗体，其获批适应证见表1。

表1 曲妥珠单抗适应证获批情况

FDA		NMPA	
涉及瘤种	适应证	涉及瘤种	适应证
转移性乳腺癌	本品适用于HER-2阳性的转移性乳腺癌，作为单一药物治疗已接受过1个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者	转移性乳腺癌	本品适用于HER-2阳性的转移性乳腺癌，作为单一药物治疗已接受过1个或多个化疗方案的转移性乳腺癌；与紫杉醇或者多西他赛联合，用于未接受化疗的转移性乳腺癌患者
乳腺癌辅助治疗	本品适用于HER-2阳性、淋巴结阳性或阴性（雌激素受体/孕激素受体阴性或有1个高危因素）的乳腺癌的辅助治疗	早期乳腺癌	本品适用于HER-2阳性的早期乳腺癌，接受了手术、含蒽环类抗生素辅助化疗和放疗（如果适用）后的单药辅助治疗
乳腺癌辅助治疗	与多柔比星、环磷酰胺和紫杉醇或多西他赛的辅助治疗	早期乳腺癌	多柔比星和环磷酰胺化疗后序贯本品与紫杉醇或多西他赛的联合辅助治疗
	与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗		与多西他赛和卡铂联合的辅助治疗
	含蒽环类抗生素化疗后的单药辅助治疗		与化疗联合新辅助治疗，继以辅助治疗，用于局部晚期（包括炎性）或者肿瘤直径 > 2 cm的乳腺癌

5.3.1.2 恩沃利单抗（Envorizumab）

恩沃利单抗是一种靶向PD-L1的人源化单克隆抗体，用于治疗不可切除或转移性MSI-H或dMMR的成人晚期实体瘤，包括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，以及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。

5.3.1.3 达雷妥尤单抗（Daratumumab）

达雷妥尤单抗是人源化、抗CD38的IgG1单克隆抗体，其与肿瘤细胞表达的CD38结合，通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和抗体依赖性细胞吞噬作用、以及Fc γ 受体等多种免疫相关机制诱导肿瘤细胞凋亡。达雷妥尤单抗国内、外获批适应证见表2。

表2 达雷妥尤单抗适应证获批情况

FDA		NMPA	
涉及瘤种	适应证	涉及瘤种	适应证
多发性骨髓瘤	与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药，治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者	多发性骨髓瘤	与来那度胺和地塞米松联合用药，或与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合用药，治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者
	与来那度胺和地塞米松联合用药，治疗既往至少接受过一线治疗的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者		与来那度胺和地塞米松联合用药，或与硼替佐米和地塞米松联合用药，治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者
	与硼替佐米和地塞米松联合用药，治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者		单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者，患者既往接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的治疗，且最后1次治疗时出现疾病进展
多发性骨髓瘤	与泊马度胺和地塞米松联合用药，治疗既往接受过至少一线治疗（包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂）的多发性骨髓瘤成年患者	多发性骨髓瘤	与泊马度胺和地塞米松联合用药，治疗既往接受过至少一线治疗（包括来那度胺和蛋白酶体抑制剂）的多发性骨髓瘤患者
	与卡非佐米和地塞米松联合用药，治疗既往至少接受过一线至三线治疗的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者		
	单药用于既往至少接受过三线治疗（包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂）的多发性骨髓瘤成年患者（包括复发难治的患者）		

5.3.1.4 地舒单抗（Denosumab）

地舒单抗是靶向RANKL的人IgG2单克隆抗体，用于预防实体肿瘤骨转移患者和多发性骨髓瘤患者中骨相关事件和治疗骨巨细胞瘤，详细适应证见表3。

表3 地舒单抗适应证获批情况

FDA		NMPA	
涉及瘤种	适应证	涉及瘤种	适应证
实体肿瘤骨转移/多发性骨髓瘤	用于实体肿瘤骨转移患者和多发性骨髓瘤患者中骨相关事件的预防	实体肿瘤骨转移/多发性骨髓瘤	用于实体肿瘤骨转移患者和多发性骨髓瘤患者中骨相关事件的预防
骨巨细胞瘤	用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤	骨巨细胞瘤	用于治疗不可手术切除或者手术切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤，包括成人和骨骼发育成熟（定义为至少1处成熟长骨且体质量≥45 kg）的青少年患者
恶性肿瘤所致的高钙血症	用于双膦酸盐疗法难治的恶性肿瘤所致的高钙血症		

5.3.1.5 利妥昔单抗 (Rituximab)

利妥昔单抗是靶向CD20蛋白的人源化单克隆抗体，用于治疗淋巴瘤，详细适应证见表4。

表4 利妥昔单抗适应证获批情况

FDA		NMPA	
涉及瘤种	适应证	涉及瘤种	适应证
滤泡性淋巴瘤	复发性或难治性滤泡性淋巴瘤单药治疗；既往未经治疗的滤泡性淋巴瘤与一线化疗联合治疗，以及利妥昔单抗与化疗联合治疗作为单药维持治疗达到完全或部分缓解的患者；一线环磷酰胺、长春新碱和泼尼松化疗后单药治疗的非进展性（包括疾病稳定）滤泡性淋巴瘤	滤泡性淋巴瘤	先前未经治疗的CD20阳性III-IV期滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者，应与化疗联合使用；初治滤泡性淋巴瘤患者经本品联合化疗后达完全或部分缓解后的单药维持治疗；复发或化疗耐药的滤泡性淋巴瘤
弥漫性大B细胞淋巴瘤	既往未经治疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤，与环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松或其他含蒽环类化疗方案联合治疗	弥漫性大B细胞淋巴瘤	CD20阳性弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤应与环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松方案，8个周期联合治疗
慢性淋巴细胞性白血病	既往未经治疗和既往接受过治疗的慢性淋巴细胞性白血病，与氟达拉滨和环磷酰胺联合治疗		

5.3.1.6 帕妥珠单抗

帕妥珠单抗由帕妥珠单抗和曲妥珠单抗以固定剂量组合。帕妥珠单抗和曲妥珠单抗均属于靶向HER-2蛋白的人源化单克隆抗体，用于治疗乳腺癌，详细适应证见表5。

表5 帕妥珠单抗适应证获批情况

FDA		NMPA	
涉及瘤种	适应证	涉及瘤种	适应证
早期乳腺癌	与化疗联合，用于早期乳腺癌完整治疗方案的一部分，HER-2阳性、局部晚期、炎症性或早期乳腺癌（直径>2 cm或淋巴结阳性）成人患者的新辅助治疗	早期乳腺癌	与化疗联合，用于HER-2阳性、局部晚期、炎症性或早期乳腺癌患者（直径>2 cm或淋巴结阳性）的新辅助治疗，作为早期乳腺癌整体治疗方案的一部分
	高复发风险的HER-2阳性早期乳腺癌成人患者的辅助治疗		与化疗联合，用于具有高复发风险HER-2阳性早期乳腺癌患者的辅助治疗
转移性乳腺癌	与多西他赛联合，治疗既往未接受过抗HER-2治疗或化疗的HER-2阳性、转移性乳腺癌成人患者	转移性乳腺癌	与多西他赛联合，用于HER-2阳性、转移性或不可切除的局部复发性乳腺癌患者。患者既往未接受过针对转移性乳腺癌的抗HER-2治疗或者化疗

5.3.1.7 阿替利珠单抗（Atezolizumab）

阿替利珠单抗是靶向PD-L1的人源化单克隆抗体，用于治疗尿路上皮癌、肺癌、乳腺癌和肝癌，详细适应证见表6。

表6 阿替利珠单抗适应证获批情况

涉及瘤种	适应证
尿路上皮癌	单药适用于治疗局部晚期或转移性尿路上皮癌成人患者既往含铂化疗后，或不适合顺铂治疗，且肿瘤PD-L1表达 $\geq 5\%$ 的患者。
非小细胞肺癌	单药适用于肿瘤PD-L1表达 $\geq 50\%$ 肿瘤细胞且在含铂辅助化疗后疾病未发生进展的II期至IIIA期（第7版UICC/AJCC-分期系统）非小细胞肺癌成人患者在完全切除后的辅助治疗
	联合贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂适用于转移性非鳞状非小细胞肺癌成人患者的一线治疗
	与贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂联合仅适用于适当靶向治疗失败后的治疗
	白蛋白结合型紫杉醇和卡铂联用，适用于无EGFR突变型或ALK阳性的转移性非鳞状非小细胞肺癌成人患者的一线治疗
	单药适用于肿瘤PD-L1表达 $\geq 50\%$ 肿瘤细胞或肿瘤浸润免疫细胞 $\geq 10\%$ 且无EGFR突变或ALK阳性非小细胞肺癌的成人转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗
小细胞肺癌	单药适用于既往化疗后的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者的治疗
三阴性乳腺癌	联合卡铂和依托泊苷适用于成人广泛期小细胞肺癌患者的一线治疗
三阴性乳腺癌	联合白蛋白结合型紫杉醇适用于治疗肿瘤PD-L1表达 $\geq 1\%$ 且既往未接受过化疗治疗转移性疾病的不可切除局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者
	与贝伐珠单抗联合适用于治疗既往未接受过全身治疗的晚期或不可切除肝细胞癌成人患者

5.3.2 小分子类抗肿瘤药物皮下制剂

5.3.2.1 地加瑞克 (Degarelix)

地加瑞克由FDA批准用于治疗晚期前列腺癌患者，在中国获批用于需要雄激素去势治疗的前列腺癌患者。

5.3.2.2 亮丙瑞林 (Leuprorelin)

亮丙瑞林适用于子宫内异位症、子宫肌瘤、前列腺癌、雌激素受体阳性的绝经前乳腺癌、中枢性性早熟。

5.3.2.3 硼替佐米 (Bortezomib)

硼替佐米适用于：①联合美法仑和泼尼松用于既往未经治疗的且不适合大剂量化疗和骨髓移植的多发性骨髓瘤患者的治疗；②单药用于至少接受过1种或1种以上治疗后复发的多发性骨髓瘤患者的治疗；③联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松，用于既往未经治疗的并且不适合接受造血干细胞移植的套细胞淋巴瘤成人患者或用于复发或难治性套细胞淋巴瘤患者的治疗。

5.3.2.4 阿糖胞苷 (Cytarabine)

阿糖胞苷主要适用于成人和儿童急性非淋巴细胞性白血病的诱导缓解和维持治疗，对其他类型的白血病也有治疗作用，如急性淋巴细胞性白血病和慢性髓细胞性白血病（急变期）。国产阿糖胞苷品种较多，适用于急性白血病的诱导缓解期及维持巩固期，其对急性非淋巴细胞性白血病效果较好，对慢性粒细胞白血病的急变期、恶性淋巴瘤也有效。

5.3.2.5 阿扎胞苷 (Azacitidine)

阿扎胞苷适用于以下成年患者：国际预后评分系统中的中危-2及高危骨髓增生异常综合征，慢性粒-单核细胞白血病，按照世界卫生组织分类的急性髓系白血病、骨髓原始细胞为20%~30%伴多系发育异常。FDA于2022年批准用于治疗新诊断的JMML儿科患者。

5.3.2.6 博来霉素 (Bleomycin)

博来霉素用于治疗皮肤恶性肿瘤、头颈部肿瘤（上颌窦癌、咽部癌、喉癌、口腔癌如舌癌和唇癌等）、肺癌（特别是原发和转移性鳞癌）、食道癌、恶性淋巴瘤、子宫颈癌、神经胶质瘤、甲状腺癌。国产注射用盐酸博来霉素用于治疗适用于头颈部、食管、皮肤、宫颈、阴道、外阴、阴茎的鳞癌，霍奇金病及恶性淋巴瘤，睾丸癌及癌性胸腔积液等。

5.3.2.7 高三尖杉酯碱 (Omacetaxine mepesuccinate)

高三尖杉酯碱适用于治疗对2种或2种以上酪氨酸激酶抑制剂耐药和/或不耐受的慢性或加速期慢性髓性白血病成人患者。

5.4 抗肿瘤药物皮下制剂用法用量

表7和表8为抗肿瘤药物经皮下给药的用法用量，给药剂量主要为按公斤体质量或者按固定剂量。

表7 大分子类抗肿瘤药物皮下制剂用法用量

药品名称	NMPA批准用法用量	FDA批准用法用量
曲妥珠单抗	推荐剂量为600 mg, Q3W	推荐剂量为600 mg, Q3W
恩沃利单抗	推荐剂量为150 mg, QW	/
达雷妥尤单抗	推荐剂量为1800 mg, QW或Q2W或Q3W或Q4W	推荐剂量为1800 mg, QW或Q2W或Q3W或Q4W

表7 大分子类抗肿瘤药物皮下制剂用法用量（续）

药品名称	NMPA批准用法用量	FDA批准用法用量
地舒单抗	1. 实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤：推荐剂量为 120 mg，Q4W 2. 骨巨细胞瘤：推荐剂量为120 mg，Q4W，治疗第1个月的第8日和第15日分别给予120 mg额外给药	1. 实体肿瘤骨转移和多发性骨髓瘤：推荐剂量为120 mg，Q4W 2. 骨巨细胞瘤和恶性肿瘤高钙血症：推荐剂量为120 mg，Q4W；治疗第1个月的第8日和第15日分别给予120 mg额外给药
利妥昔单抗	滤泡性淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤：推荐剂量为1400 mg，治疗周期以具体治疗为准	滤泡性淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤：推荐剂量为1400 mg，治疗周期以具体治疗为准 慢性淋巴细胞性白血病：推荐剂量为1600 mg，治疗周期以具体治疗为准
帕妥珠单抗	负荷剂量(15 mL)：帕妥珠单抗1200 mg与曲妥珠单抗600 mg，首次给药 维持剂量(10 mL)：帕妥珠单抗600 mg与曲妥珠单抗600 mg，Q3W	初始剂量(15 mL)：1200 mg帕妥珠单抗、600 mg曲妥珠单抗，首次给药 维持剂量(10 mL)：600 mg帕妥珠单抗、600 mg曲妥珠单抗，Q3W
阿替利珠单抗	推荐剂量为1875 mg，Q3W（MHRA批准用法用量）	

表8 小分子类抗肿瘤药物皮下制剂用法用量

药品名称	NMPA批准用法用量	FDA批准用法用量
地加瑞克	初始剂量：240 mg，分2次连续皮下注射，每次120 mg 维持剂量：80 mg，Q4W	初始剂量：240 mg，分2次连续皮下注射，每次120 mg 维持剂量：80 mg，Q4W
亮丙瑞林	子宫内膜异位症：3.75 mg，Q4W 子宫肌瘤：1.88 mg，Q4W 前列腺癌：3.75 mg，Q4W 乳腺癌：3.75 mg，Q4W	前列腺癌：1 mg，QD；7.5 mg，Q4W；42 mg，Q24W 乳腺癌：11.25 mg，Q12W
硼替佐米	推荐起始剂量为1.3 mg/m ² ，BIW，连续注射两周后停药10天 肝损伤患者初始剂量将为0.7 mg/m ²	推荐起始剂量为1.3 mg/m ² ，中度或重度肝功能损害患者使用较低的起始剂量（起始剂量应降为0.7 mg/m ² ）
阿糖胞苷	诱导缓解（小剂量）：100~200 mg/m ² ，QD，以5~10日为1疗程 维持剂量：70~200 mg/m ² ，连续5天，Q4W（说明书上只有维持治疗可采用皮下注射）	诱导缓解：2 mg/kg（或1~3 mg/kg），QD，连用10~14日 维持治疗：1 mg/kg，每日1~2次，连用7~10日
阿扎胞苷	首个治疗周期的推荐起始剂量为 75 mg/m ² ，QD，共7天 后续治疗周期：75 mg/m ² ，每4周为一治疗周期。建议患者至少接受6个周期的治疗 儿童患者用量：应根据儿童的年龄、体质量或体表面积等因素来进行剂量调整	1. 成人首个治疗周期：75 mg/m ² ，QD，持续7天 2. 成人后续治疗周期：Q4W 3. 对于JMML儿童患者，年龄1个月至1岁或体质量<10 kg推荐剂量为2.5 mg/kg；年龄>1岁且体质量≥10 kg推荐剂量为75 mg/m ²
博来霉素	15~30 mg，Q2W，根据病情可QD或QW，以肿瘤消失为目标，总剂量300 mg（效价）或以下	0.25~0.5 U/kg（10~20 U/m ² ），QW或BIW，总剂量应不超过400 U
高三尖杉酯碱	/	诱导剂量：1.25 mg/m ² ，BID，连续14天，28天为1个周期 维持剂量：1.25 mg/m ² ，BID，连续7天，28天为1个周期
注：“/”指未获NMPA批准用法用量。		

5.5 抗肿瘤药物皮下制剂的配制与注射

抗肿瘤药物皮下制剂最好现用现配。药物大多不含抗微生物防腐剂，因此，配制时必须遵循无菌技术。不同药物的规范配制方法以及具体操作步骤详见表9和表10。皮下注射给药应定期在规定区域内改变注射部位，其他皮下注射药品最好在不同部位注射。请勿在皮下组织坚韧或纤维性区域、压痛/擦伤/红斑/红肿/疼痛区域、有痣或有疤区域、可能被摩擦或压迫的部位（即腰带或衣服）注射。



表9 大分子类抗肿瘤药物皮下制剂配制要点和流程

通用名	商品名	规格	曲妥珠单抗	恩沃利单抗	达雷妥尤单抗	地舒单抗	利妥昔单抗	帕妥珠单抗	阿替利珠单抗
	赫赛汀®	5 mL:600 mg	赫捷康®	美罗华®	安加维®	兆珂速®	恩维达®	达雷妥尤单抗	恩沃利单抗
规格									
成分									
配置前复温									

表9 大分子类抗肿瘤药物皮下制剂配制要点和流程（续）

通用名	曲妥珠单抗	恩沃利单抗	达雷妥尤单抗	地舒单抗	利妥昔单抗	帕妥珠单抗	阿替利珠单抗
配置溶液前测目测	无色至浅黄色，澄清至乳光溶液	透明溶液	澄清至乳白色和无色至黄色溶液	澄清、无色至淡黄色溶液，可能含微量半透明至白色蛋白质颗粒	澄清至乳白色，无色至淡黄色液体	澄清至乳光、无色至浅褐色溶液	无色至微黄色液体
配置溶液	/	/	/	/	/	/	/
步骤	将本品抽入注射器后准备注射。	将本品抽入用1 mL注射器后准备注射	将本品抽入注射器后准备注射	使用4号针吸取并注射本品	使用20 mL注射器抽取所需体积后准备注射	使用4~5号针吸取并注射本品	将本品抽入注射器后准备注射
终浓度	120 mg/mL	200 mg/mL	120 mg/mL	70.6 mg/mL	119.7 mg/mL 119.4 mg/mL	/	125 mg/mL
配置后存放时间	2~8℃下<24 h； 20℃~25℃照明条件下<4 h	/	冷藏条件下<24 h； 15℃~25℃环境温度光照下<12 h	室温（<25℃）下<14天，勿阳光直射	2℃~8℃下<48 h； 室温（<30℃）下<8 h	2℃~8℃下<24 h； 20℃~25℃下<4 h	/
注射部位	注射部位应在左右大腿之间交替选择，新注射部位应离先前部位至少2.5 cm。本品治疗期间，其他皮下给药药物应选择不同部位注射	推荐上臂皮下给药，具体部位为肘部和肩膀中线区域，注射时轻轻用拇指和食指中指捏起后臂皮肤，捏紧2.5~5 cm的皮肤	3~5 min内将15 mL本品皮下注射至肚脐右侧或左侧约7.5 cm腹部皮下组织中	于上臂、大腿上部或腹部皮下给药	约5~7 min内将本品注射至腹部皮下组织内	仅在左大腿和右大腿之间交替注射，新注射部位应离先前部位至少2.5 cm，请勿在2个注射器之间或2个给药部位之间分开给药	约7 min内将本品注射至大腿，注射部位应仅在左大腿和右大腿之间交替，新注射部位应离先前部位至少2.5 cm
注：“/”指说明书中未提及；配置后存放时间包括药液贮存时间以及给药时间。							

表 10 小分子类抗肿瘤药物皮下制剂配制要点及流程

通用名	地加瑞克	亮丙瑞林	硼替佐米	阿糖胞苷	阿扎胞苷	博来霉素	高三尖杉酯碱
商品名	费蒙格	抑那通	万珂	赛德萨	维达莎	BLEOICIN	SYNRIBO
规格	80 mg; 120 mg	1.88 mg; 3.75 mg	3.5 mg	0.1 g; 0.5 g	100 mg	15 mg	3.5 mg
成分	活性成分：地加瑞克 辅料：①粉针：甘露醇；②溶剂：注射用水	活性成分：亮丙瑞林 辅料：①注射用无菌粉末：共聚物(DL-乳酸/羟基乙酸)(3:1)和D-甘露醇；②注射用溶剂：D-甘露醇、吐羧甲基纤维素钠、吐温80、注射用水	活性成分：硼替佐米 辅料：甘露醇	活性成分：阿糖胞苷 辅料：盐酸、氢氧化钠	活性成分：阿扎胞苷 辅料：甘露醇	活性成分：博来霉素 A ₂ 辅料：无	活性成分：高三尖杉酯碱 辅料：盐酸、甘露醇、碳酸氢钠
配置前复温	无需复温	无需复温	无需复温	无需复温	无需复温	将药瓶恢复至室温	无需复温
配置后液前测	粉针为白色至类白色冻干块状物；溶液为无色澄明液体	粉针为白色粉末；溶液为类白色至淡黄色乳剂	粉针为白色或类白色块状物或粉末；溶液为澄清无色液体	粉针为白色或类白色块状物或粉末；溶液为澄清无色液体	粉针为白色疏松块状物或粉末；混悬液均匀、浑浊	粉针为白色至淡黄色疏松块状物；溶液为澄清无色液体	粉针为白色至类白色冻干粉末，溶液为无色澄清溶液
配置溶媒	无菌注射用水	附带溶媒组成：D-甘露醇、羧甲基纤维素钠、吐温80、注射用水	0.9%氯化钠	无菌注射用水、5%葡萄糖	无菌注射用水	无菌注射用水、0.9%氯化钠、5%葡萄糖	0.9%氯化钠

表10 小分子类抗肿瘤药物皮下制剂配制要点及流程（续）

通用名	地加瑞克	亮丙瑞林	硼替佐米	阿糖胞苷	阿扎胞苷	博来霉素	高三尖杉酯碱
步骤	1. 将药瓶适配器连接到药瓶上，装配注射器 2. 将无菌注射用水由注射器注入药瓶内，轻轻旋动，复溶注射剂 3. 将液体转移至注射器准备注射	1. 用附有7号针头的注射器抽取1 mL溶液，注入药瓶中 2. 充分振荡药瓶，混合成均匀的悬浊液，液体将成乳状 3. 将液体转移至注射器准备注射	1. 取适量0.9%氯化钠注入药瓶，静置1 min 2. 以圆周运动轻轻涡旋小瓶30 s。将小瓶直立放置30 s 3. 如果观察到未溶解的粉末，重复步骤2，直至粉末完全溶解	取适量溶剂缓慢注入药瓶，转动小瓶直至获得均质溶液	每瓶使用4 mL无菌注射用水复溶。稀释放液缓慢注射至小瓶中。剧烈振荡或转动小瓶，直至获得均质混悬液	使用1~5 mL溶媒复溶。稀释放液缓慢注射至小瓶。转动小瓶，直至获得均质溶液	使用1 mL 0.9%氯化钠复溶。加入稀释剂后，轻轻涡旋，直至获得澄清溶液。冻干粉应在1 min内完全溶解
终浓度	起始剂量： 40 mg/mL 维持剂量： 20 mg/mL	/	2.5 mg/mL	/	25 mg/mL	/	3.5 mg/mL
配置后存放时间	室温下<1 h	立即给药	室温下<8 h	室温下<24 h	1. 室温下<1 h 2. 未经冷藏的注射用水复溶：2°C~8°C下<8 h 3. 冷藏的注射用水复溶：2°C~8°C下<22 h	溶于0.9%氯化钠后室温下<24 h	2°C~8°C下<6天（144 h）； 室温下<12 h
注射部位	腹部区域	上臂、腹部、臀部	每次注射部位应轮换（大腿或腹部）	/	给药前30 min内需复温，重悬混悬液后立即给药。每次注射部位应轮换（大腿、腹部或上臂）。应在距离旧部位至少2.5 cm处进行新注射	病变周边皮下注射时，以不低于1 mg/mL为宜	每次注射部位应轮换（大腿、腹部或上臂）。应在距离旧部位至少2.5 cm处进行新注射
注： “/”指说明书中未提及；配置后存放时间包括药液贮存时间以及给药时间。							

6 抗肿瘤药物皮下制剂特殊人群使用

抗肿瘤药物临床试验中各种事件的发生率与严重程度可能不能反映在临床实践中观察到的发生率和发生情况。同时由于上市前临床数据有限，抗肿瘤药物某些潜在的罕见或严重的安全问题无法完全暴露出来，特别是针对特殊人群的安全性。特殊人群存在潜在不良事件风险或其他非预期的不良反应风险，用药前应权衡利弊并谨慎选择。抗肿瘤药物皮下制剂在特殊人群的用药情况详见表11和表12。

表11 大分子抗肿瘤药物皮下制剂特殊人群使用情况

特殊人群	使用情况
儿童	<ul style="list-style-type: none"> ●曲妥珠单抗、恩沃利单抗、达雷妥尤单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗、阿替利珠单抗：18岁以下少年儿童的安全性和疗效尚未确立 ●地舒单抗：除骨骼成熟的青少年骨巨细胞瘤患者以外，尚未确定其用于儿童患者的安全性和有效性。地舒单抗可能会抑制生长板开放的儿童的骨骼生长，并抑制牙齿萌出
老人	<ul style="list-style-type: none"> ●曲妥珠单抗、达雷妥尤单抗、地舒单抗、利妥昔单抗、阿替利珠单抗：无需调整剂量 ●恩沃利单抗：应在医生指导下慎用，如需使用，无需调整剂量 ●帕妥珠单抗：部分老年患者的不良反应率增加基于静脉给药研究，皮下注射制剂未有相关研究
肾功能不全	<ul style="list-style-type: none"> ●曲妥珠单抗、达雷妥尤单抗：无需调整剂量 ●恩沃利单抗：中度或重度肾功能不全患者不推荐使用。轻度肾功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整 ●地舒单抗、帕妥珠单抗：说明书未提及 ●利妥昔单抗：给药后可能发生重度（包括致死性）肾毒性。应密切监测肾功能衰竭的体征和在血清肌酐升高或少尿的患者中停用 ●阿替利珠单抗：轻度或中度肾功能损害患者无需调整剂量。重度肾损害患者的数据有限，无法对该人群得出结论
肝功能不全	<ul style="list-style-type: none"> ●曲妥珠单抗、阿替利珠单抗：轻度或中度肝功能损害患者无需调整剂量，没有重度肝损害者使用研究数据 ●恩沃利单抗：中度或重度肝功能不全患者不推荐使用。轻度肝功能不全患者应在医生指导下慎用本品，如需使用，无需进行剂量调整 ●达雷妥尤单抗：无需调整剂量 地舒单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗：说明书未提及
妊娠期	<ul style="list-style-type: none"> ●曲妥珠单抗：禁用，建议有生育能力的女性在治疗期间和末次给药后7个月内采取有效的避孕措施 ●恩沃利单抗：禁用，建议有生育能力的女性在治疗期间和末次给药后5个月内采取有效的避孕措施 ●达雷妥尤单抗：禁用，建议有生育能力的女性在治疗期间和末次给药后3个月内采取有效的避孕措施 ●地舒单抗：孕妇使用地舒单抗可能会对胎儿造成损害，应当告知妊娠女性对胎儿的潜在风险 ●利妥昔单抗：禁用，建议有生育能力的女性在治疗期间和末次给药后12个月内采取有效的避孕措施 ●帕妥珠单抗：禁用，建议有生育能力的女性在治疗期间和末次给药后7个月内采取有效的避孕措施 ●阿替利珠单抗：基于其机制，在妊娠期间用药可能导致胎儿损害，包括流产或死产率增加的潜在风险

表11 大分子抗肿瘤药物皮下制剂特殊人群使用情况（续）

特殊人群	使用情况
哺乳期	<ul style="list-style-type: none"> ● 曲妥珠单抗：建议用药期间停止哺乳 ● 恩沃利单抗：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 ● 达雷妥尤单抗、地舒单抗、阿替利珠单抗：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本品治疗 ● 利妥昔单抗：建议哺乳期妇女在接受本品治疗期间及末次给药后至少6个月内停止哺乳 ● 帕妥珠单抗：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本品治疗。还应考虑帕妥珠单抗的消除半衰期和7个月的洗脱期
感染者	<ul style="list-style-type: none"> ● 曲妥珠单抗、恩沃利单抗、达雷妥尤单抗、地舒单抗、帕妥珠单抗、阿替利珠单抗：说明书未提及 ● 利妥昔单抗：不得用于治疗同时患有严重活动性感染的患者
免疫应答严重损害者	曲妥珠单抗、恩沃利单抗、达雷妥尤单抗、地舒单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗、阿替利珠单抗：说明书未提及
心血管疾病患者	<ul style="list-style-type: none"> ● 曲妥珠单抗：心脏风险高（如高血压、冠状动脉疾病、心力衰竭、舒张功能不全、老年人）的患者慎用 ● 恩沃利单抗、地舒单抗、阿替利珠单抗：说明书未提及 ● 达雷妥尤单抗：本品联合硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松方案不适合也不推荐用于患有NYHA III级或IV级心脏疾病或Mayo III期的原发性轻链型淀粉样变患者 ● 利妥昔单抗：密切监测具有心脏病史的患者 ● 帕妥珠单抗：可能导致亚临床和临床型心力衰竭，在接受其联合含蒽环类化疗方案的患者中，发生率和严重程度最高。定期评估帕妥珠单抗治疗前和治疗期间的心脏功能，对于出现临床显著性左心室功能不全的患者应停用帕妥珠单抗

表12 小分子抗肿瘤药物皮下制剂特殊人群使用情况

特殊人群	使用情况
儿童	<ul style="list-style-type: none"> ● 阿糖胞苷：本品在儿童中的应用同成人，但应根据年龄、体质量、体表面积等因素做调整 ● 地加瑞克、亮丙瑞林、硼替佐米、博来霉素、高三尖杉酯碱：<18岁儿童的安全性和疗效尚未确立 ● 阿扎胞苷：尚未确定阿扎胞苷在骨髓增生异常综合征儿童患者、新诊断的幼年型粒单核细胞白血病<1个月儿童患者中的安全性和有效性
老人	<ul style="list-style-type: none"> ● 地加瑞克、亮丙瑞林、硼替佐米、阿扎胞苷：无需调整剂量 ● 阿糖胞苷、博来霉素：≥60岁慎用 ● 高三尖杉酯碱：≥65岁的患者更有可能发生毒性，特别是血液学毒性
肾功能不全	<ul style="list-style-type: none"> ● 地加瑞克：尚未在肾功能受损患者中进行药代动力学研究，肌酐清除率<50 mL/min的患者应慎用地加瑞克 ● 亮丙瑞林、阿糖胞苷、博来霉素、高三尖杉酯碱：慎用 ● 硼替佐米：不建议调整起始剂量 ● 阿扎胞苷：肾损伤患者发生肾毒性的风险可能增加，应密切监测。尚未在肾损害的骨髓增生异常综合征患者中研究阿扎胞苷的安全性和有效性

表12 小分子抗肿瘤药物皮下制剂特殊人群使用情况（续）

特殊人群	使用情况
肝功能不全	<ul style="list-style-type: none"> ●地加瑞克：轻度或中度肝功能损害患者无需调整剂量，重度肝损害者慎用 ●硼替佐米：中度或重度肝损害患者，建议采用较低的起始剂量 ●亮丙瑞林、阿糖胞苷、博来霉素、高三尖杉酯碱：慎用 ●阿扎胞苷：在既往患有重度肝损害的患者中阿扎胞苷具有潜在肝毒性，应慎用。尚未在肝损害的骨髓增生异常综合征患者中研究阿扎胞苷的安全性和有效性
妊娠期	<ul style="list-style-type: none"> ●地加瑞克、亮丙瑞林、阿糖胞苷：禁用，育龄妇女治疗期间必须采取有效的避孕措施 ●硼替佐米：禁用，建议有生育能力的女性在治疗期间和末次给药后7个月内采取有效的避孕措施 ●阿扎胞苷、博来霉素：建议育龄女性在治疗期间避免妊娠 ●高三尖杉酯碱：禁用，建议有生育能力的女性在治疗期间和末次给药后6个月内使用有效的避孕措施
哺乳期	<ul style="list-style-type: none"> ●地加瑞克、亮丙瑞林、阿糖胞苷、博来霉素：建议用药期间停止哺乳 ●硼替佐米：建议哺乳期女性在治疗期间和治疗后2个月内不要哺乳 ●阿扎胞苷：建议在治疗期间和末次给药后1周内不要哺乳 ●高三尖杉酯碱：建议在治疗期间和末次给药后2周内不建议哺乳
感染者	地加瑞克、亮丙瑞林、硼替佐米、阿糖胞苷、阿扎胞苷、博来霉素、高三尖杉酯碱：说明书未提及
免疫应答严重损害者	<ul style="list-style-type: none"> ●地加瑞克、亮丙瑞林、阿扎胞苷、博来霉素、高三尖杉酯碱：说明书未提及 ●硼替佐米：建议免疫应答严重损害的患者不应使用 ●阿糖胞苷：对于接受化疗药物包括阿糖胞苷而导致免疫抑制的患者，接种活疫苗或减毒活疫苗可能导致严重或致命的感染。建议避免接种活疫苗
心血管疾病患者	<ul style="list-style-type: none"> ●阿糖胞苷、阿扎胞苷：说明书未提及 ●地加瑞克、亮丙瑞林、硼替佐米：慎用 ●高三尖杉酯碱：原有心律失常及各类器质性心血管疾病患者应慎用或不用。严重或频发的心律失常及器质性心血管疾病患者则不使用 ●博来霉素：严重心脏疾病者禁用

7 抗肿瘤药物皮下制剂不良反应综合管理

7.1 全程化评估与密切监测药物相关不良反应

包括治疗前、治疗中和治疗后3个环节。

治疗前：必须对患者进行药物不良反应易感性的评估，包括：疾病史和家族史、一般状况、自身免疫性疾病、基线实验室检查和影像学检查（大多数情况下为胸、腹、盆腔CT和头颅MRI），以及既往治疗的后遗不良反应症状。

治疗中：应密切监测，对新出现的症状及时进行评估；治疗中发生的不良事件，应考虑3种可能：疾病进展、偶然事件或药物不良反应。治疗期间出现的不良事件还应注意与其它药物联合治疗产生的不良反应或与疾病本身的症状进行鉴别。

治疗后：疾病稳定时，仍要考虑药物不良反应。

抗肿瘤药物皮下制剂相关不良反应监测包括治疗中监测和治疗后随访。治疗中监测是指正在接受药物治疗期间，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现不良反应。

治疗后随访是指药物治疗结束后一段时间内，定期或不定期通过对某些检验指标和脏器功能进行检测，从而早期、及时发现一些延迟性不良反应。抗肿瘤药物不良反应监测项目详见表13。

表13 抗肿瘤药物相关不良反应监测项目

监测项目	具体内容
一般情况	在每次随访时均应进行临床症状级不良事件的评估，包括体格检查（含神经系统检查）、排便习惯等
影像学检查	治疗期间，每4~6周复查胸、腹、盆腔CT等，根据特定症状，不定期进行特定部位的CT检查。每半年至1年，复查脑MRI、全身扫描
一般血液学检查	治疗期间，每2~3周复查1次或根据指征复查血常规、血生化（全套）。如有指征，不定期对糖化血红蛋白、乙肝病毒表面抗原、乙肝病毒表面抗体、乙肝病毒核心抗体、丙肝病毒抗体、巨细胞病毒抗体、HIV抗原（p24）进行检测。如有指征，不定期对乙肝脱氧核苷酸、丙肝核糖核酸进行监测
皮肤、黏膜	每次查房，均进行皮肤、黏膜检查，尤其针对具有自身免疫性皮肤病史的患者。监测受累的体表面积与病变类型，摄影记录。如有指征，行皮肤活检
胰腺	如无症状，无需常规监测 有症状者，及时行血、尿淀粉酶以及胰腺影像学检查
甲状腺	治疗期间，每4~6周复查1次甲状腺功能，根据症状每12周复查1次 如果促甲状腺激素高，不定期查甲状腺过氧化物酶抗体 如果促甲状腺激素低，不定期查促甲状腺受体抗体
肺	治疗期间，每4~6周复查静息或活动时血氧饱和度，以及常规肺部影像学检查。既往肺部疾病（如：慢性阻塞性肺疾病、非特异性间质性肺炎、结节病或肺纤维化）的患者，不定期行肺功能和6分钟步行实验。必要时行肺活检
心血管	在小分子药物治疗期间，每2~4周复查心电图、心肌酶谱等。不定期复查心梗标志物（如肌钙蛋白I或T等）、脑钠肽或脑钠肽前体。必要时复查24小时动态ECG
类风湿性/骨骼肌	如无症状，无需常规监测 如先前存在疾病的患者，不定期进行关节检查/功能评估

7.2 掌握不良反应谱及基本处理原则

抗肿瘤药物皮下制剂的安全性与其静脉给药制剂大体一致，但存在一定的注射部位反应，主要表现为疼痛、红斑、肿胀、瘙痒等，多数为1~2级，可自我缓解。不同类别的皮下抗肿瘤药物皮下制剂具有特殊的不良反应谱（见表14），其处理原则应根据相应类别的不良反应及严重程度进行合理治疗，综合评估后对抗肿瘤药物治疗方案、周期、剂量等进行适宜的调整（见表15）。针对抗肿瘤药物常见的皮肤不良反应、胃肠道不良反应及血小板减少进行分级管理，详见表16~表18。

表14 抗肿瘤药物皮下制剂不良反应汇总

药物	分类	主要不良反应
曲妥珠单抗	抗HER-2单抗	心功能不全、给药相关反应、血液学毒性（特别是中性粒细胞减少症）、感染、肺部不良反应
帕妥珠单抗	抗HER-2单抗	
恩沃利单抗	抗PD-L1单抗	肝功能异常、骨髓抑制、皮疹、体质量降低、乏力、甲状腺功能减退症、食欲下降
阿替利珠单抗	抗PD-L1单抗	疲乏、食欲下降、皮疹、恶心、腹泻、发热、咳嗽、关节痛、呼吸困难、瘙痒、无力、背痛、呕吐、尿路感染、头痛
达雷妥尤单抗	抗CD38单抗	骨髓抑制、上呼吸道感染、腹泻、便秘、疲乏

表14 抗肿瘤药物皮下制剂不良反应汇总（续）

药物	分类	主要不良反应
地舒单抗	RANKL 抑制剂	实体肿瘤骨转移患者：疲劳/乏力、低磷血症、恶心； 多发性骨髓瘤患者：腹泻、恶心、贫血、背痛、血小板减少、外周性水肿、低钙血症、上呼吸道感染、皮疹、头痛
利妥昔单抗	抗 CD20 单抗	感染、中性粒细胞减少症、恶心、便秘、咳嗽、脱发、贫血、发热、疲乏
地加瑞克	GnRH 拮抗剂	注射部位反应、潮热、体质量增加、疲乏、血清转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶升高
亮丙瑞林	GnRH 拮抗剂	潮热、高血压、注射部位反应、上呼吸道感染、疼痛、疲乏
硼替佐米	26S 蛋白酶体抑制剂	恶心、腹泻、骨髓抑制、周围神经病变、疲乏、神经痛、便秘、呕吐、皮疹、发热、厌食
阿糖胞苷	嘧啶类抗代谢药物	骨髓抑制、感染、口腔溃疡、恶心呕吐、腹泻、腹痛、肝功能异常、脱发、皮疹、阿糖胞苷综合征、发热
阿扎胞苷	嘧啶类抗代谢药物	恶心呕吐、骨髓抑制、发热、腹泻、便秘、注射部位红斑
博来霉素	细胞毒类药物	肺纤维化或间质性肺炎、皮肤硬化或色素沉着、发热寒战、脱发、厌食和体质量减轻、乏力、恶心呕吐、口腔炎、指甲改变
高三尖杉酯碱	周期特异性药物	骨髓抑制、腹泻、恶心、疲乏、注射部位反应、发热、感染

表15 根据不良反应进行剂量调整

药物	不良反应	措施
曲妥珠单抗	临床显著的左心室功能下降、过敏反应、血管性水肿、间质性肺炎或者急性呼吸窘迫综合征	暂停给药
恩沃利单抗	2 级肺炎、2 级或 3 级腹泻及结肠炎、2 级肝炎、2 级肾炎和肾功能障碍、 ≥ 2 级甲状腺功能亢进、 ≥ 2 级高血糖症或 1 型糖尿病、 ≥ 2 级垂体炎、 ≥ 2 级肾上腺功能不全、3 级或者疑似史蒂文斯-约翰逊综合征或中毒性表皮坏死松解症的皮肤不良反应、1 级心肌炎、3 级血小板减少症、1 级脑炎、2 级或 3 级胰腺炎、2 级重症肌无力、3 级或 4 级血淀粉酶升高或脂肪酶升高、2 级或 3 级首次发生的其他免疫相关不良反应、2 级超敏反应	暂停给药
	3 级或 4 级或复发性 2 级肺炎、4 级腹泻及结肠炎、 ≥ 3 级肝炎、 ≥ 3 级肾炎和肾功能障碍、4 级皮肤不良反应或者确认史蒂文斯-约翰逊综合征或中毒性表皮坏死松解症、 ≥ 2 级心肌炎、4 级血小板减少症、 ≥ 2 级脑炎、4 级胰腺炎、3 级或 4 级重症肌无力、格林巴利综合征、4 级首次发生的其他免疫相关不良反应、复发性 3 级或 4 级（除外内分泌疾病）、3~4 级注射部位反应、3~4 级超敏反应	永久停药
达雷妥尤单抗	4 级血液学毒性（贫血，中性粒细胞减少症或血小板减少症）、3 级以上血小板减少症伴出血、任何等级的发热性中性粒细胞减少症、出现任何等级感染的中性粒细胞减少症、评估后会对患者造成更多风险的 3 级或 4 级毒性	暂停给药
	速发过敏反应或危及生命（4 级）的给药相关反应	永久停药
地舒单抗	速发过敏反应或其他具有临床意义的严重变态反应	永久停药
利妥昔单抗	乙型肝炎病毒重新激活、进行性多灶性脑白质病、超敏反应、严重或危及生命的心律失常、血清肌酐升高或少尿	暂停给药
帕妥珠单抗	注射相关反应、左心室功能不全	暂停给药
	严重超敏反应	永久停药

表15 根据不良反应进行剂量调整（续）

药物	不良反应	措施
阿替利珠单抗	2级肺炎、2级或3级腹泻及结肠炎、2级肝炎、症状性甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进、症状性肾上腺功能不全、2级或3级垂体炎、1型糖尿病患者3级或4级高血糖、3级或者疑似史蒂文斯-约翰逊综合征或中毒性表皮坏死松解症的皮肤不良反应、1级或2级面部轻瘫、3级或4级血清淀粉酶或脂肪酶水平升高或2级或3级胰腺炎、2级肾炎、2级或3级肌炎、1级心包炎、2级或3级免疫介导的不良反应、1级或2级输注相关反应	暂停给药
	3级或4级肺炎、4级腹泻及结肠炎、3级或4级肝炎、4级垂体炎、4级皮肤不良反应或者确认史蒂文斯-约翰逊综合征或中毒性表皮坏死松解症、所有级别的肌无力综合征/重症肌无力或格林巴利综合征和脑膜脑炎或3级或4级面部轻瘫、2~4级脊髓炎、4级或任何级别的复发性胰腺炎、2级或以上心肌炎、3级或4级肾炎、4级或3级复发性肌炎肌炎、2级或以上心包炎、4级或复发性3级免疫介导的不良反应、3级或4级输注相关反应	永久停药
地加瑞克	严重过敏反应	停止给药
亮丙瑞林	血栓栓塞事件：如心肌梗死、脑梗死、肺栓塞等 过敏反应：如呼吸困难、哮喘、鼻炎、血管神经性水肿、低血压、荨麻疹、皮疹、瘙痒或间质性肺炎	停止给药
硼替佐米	血液毒性： ≥ 3 级中性粒细胞减少症伴有发热，4级中性粒细胞减少症持续超过7天，血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$	暂停给药，最多停药2周
	血液毒性：如果给予本品当日的血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$ ，或者中性粒细胞绝对计数 $< 0.75 \times 10^9/L$	暂停给药
	≥ 3 级非血液学毒性	暂停给药
阿糖胞苷	出现严重的血象降低：外周血小板 $< 50000/mm^3$ 或多形核粒细胞 $< 1000/mm^3$	剂量调整或暂停治疗
阿扎胞苷	根据血液学实验室检查值、血清电解质和肾毒性	剂量调整
高三尖杉酯碱	血液学毒性：在一个周期内发生4级中性粒细胞减少症（中性粒细胞绝对计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ ）或3级血小板减少症（血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ）	推迟下一周期治疗，在下一个周期给药天数减少2天
	非血液学毒性	中断和/或延迟给药

表16 皮肤不良反应处理

分级	临床症状	处理建议	评估和检查
斑丘疹/皮疹			
1级	斑疹/丘疹区域<10%全身表面积(BSA), 伴或不伴症状(如: 瘙痒、灼痛或紧绷)	1. 继续药物治疗 2. 伴有干燥及瘙痒症者, 使用皮肤保湿擦剂, 同时可酌情使用一代或二代抗过敏药	1. 评估2周, 密切观察皮疹严重程度的变化; 如病情无改善则按下一级处理 2. 继续目前剂量, 密切观察皮疹的变化 3. 必要时进行血常规、肝肾功能检查
2级	斑疹/丘疹区域 10%~30% BSA, 伴或不伴症状(如: 瘙痒、灼痛或紧绷); 日常使用工具受限; 无局部感染症状	1. 加用他克莫司软膏, 口服多西环素或米诺环素; 口服抗组胺药 2. 在皮疹表面涂以痤疮平软膏; 可用呋喃西林面膜湿敷; 缓解皮肤瘙痒, 可使用抗组胺药, 如左西替利嗪、地氯雷他定、苯海拉明等药物	1. 继续目前剂量, 密切观察皮疹的变化 2. 必要时进行血常规、肝肾功能检查, 考虑转诊皮肤科并进行皮肤活检
3级	斑疹/丘疹区域>30% BSA, 伴或不伴症状(如: 红斑、紫癜或表皮脱落), 对日常活动有明显影响, 有潜在局部感染可能	1. 考虑暂停药物治疗 2. 必要时需行细菌/真菌/病毒培养; 除维持2级治疗外, 需加用强的松 3. 使用氢化可的松软膏或金霉素软膏涂抹, 可配合强力霉素或二甲胺四环素口服 4. 面部的皮疹使用地奈德乳膏或消炎止痒霜涂抹	1. 评估2周, 如病情无改善, 则需停药 2. 停药后继续治疗皮疹, 必要时可咨询皮肤科医生。当皮疹恢复至≤2级, 可重新下调剂量用药, 治疗同2级治疗 3. 必要时进行血常规、肝肾功能检查
瘙痒			
1级	轻微或局限	1. 继续药物治疗 2. 口服抗组胺药 3. 使用中等强度糖皮质激素(局部外用)	必要时进行血常规、肝肾功能检查
2级	强烈或广泛; 间歇性; 抓挠致皮肤受损(如水肿、丘疹、脱屑、苔藓化、渗出/结痂); 日常使用工具受限	1. 在加强止痒情况下可继续药物治疗 2. 口服抗组胺药 3. 某些严重患者可以考虑停药	1. 请皮肤科会诊, 必要时转诊至皮肤科 2. 必要时进行血常规、肝肾功能检查
3级	强烈或广泛; 持续性; 日常生活自理明显受限或影响睡眠	1. 暂停药物治疗 2. 口服抗组胺药: γ -氨基丁酸激动剂(加巴喷丁、普瑞巴林) 3. 难治性瘙痒可给予阿瑞匹坦或奥马珠单抗(如血IgE水平增高)	1. 考虑住院治疗, 请皮肤科急会诊, 皮肤组织活检 2. 必要时进行血常规、肝肾功能检查, 必要时取活检

表17 胃肠道不良反应处理

分级	临床症状	处理建议	评估和检查
腹痛/腹泻			
1级	无症状；只需临床观察或诊断性观察（1级腹泻： ≤ 4 次/日）	1. 继续药物治疗 2. 必要时口服补液、使用止泻药物对症处理 3. 避免高纤维/乳糖饮食	1. 鉴别感染性腹泻与药物相关性腹泻，手段包括粪便常规、粪便培养、全身感染指标监测等 2. 需注意：恩沃利单抗和阿替利珠单抗为抗PD-L1单抗，引起的腹痛/腹泻应按照国家免疫检查点抑制剂毒性管理指南进行处理
2级	腹痛；大便黏液或带血（2级腹泻：4~6次/日）	1. 暂停药物治疗 2. 积极对症处理	
3级	剧烈腹痛；大便习惯改变；需要药物干预治疗；腹膜刺激征（3级腹泻： ≥ 7 次/日）	1. 暂停药物治疗 2. 给予补液防止或治疗脱水，饮食指导（禁食、流食、全肠外营养），并密切监测电解质平衡的变化	
呕吐			
1级	不需要进行干预	1. 预防为主 2. 根据拟行抗肿瘤治疗方案的致吐风险、患者自身的高危因素、既往发生恶心呕吐的严重程度，制订个体化的防治方案	1. 阿糖胞苷和阿扎胞苷为中度致吐风险，可用5-HT ₃ RA联合地塞米松的标准二联方案预防，对于有焦虑或抑郁倾向的患者，可加用奥氮平。对伴有其他风险因素或既往使用“皮质类固醇+5-HT ₃ RA”治疗失败的患者，应使用地塞米松+5-HT ₃ RA+NK-1RA联合方案 2. 阿替利珠单抗为低度致吐风险，可用单一止吐药物，推荐5-HT ₃ RA、地塞米松、多巴胺受体拮抗剂（如甲氧氯普胺）或氯丙嗪 3. 其余药物均为轻微致吐风险，对于无恶心呕吐史的患者，不必在化疗前常规给予止吐药物。如发生呕吐，后续治疗前参照低致吐性方案所致恶心呕吐的预防进行处理
2级	门诊静脉补液；需要进行医学干预		
3级	需要鼻饲，全胃肠外营养或住院治疗		

表18 血小板减少处理

分级	临床症状	处理建议	评估和检查
1级	$75 \times 10^9/L < PLT < 100 \times 10^9/L$	密切监测血小板计数及出血情况	1. 评估血小板减少原因，进行对症治疗 2. 应注意肿瘤患者自身状态对血小板水平的影响：年龄、美国东部肿瘤协作组评分、营养状况、合并疾病、癌症种类及其分期等
2级	$PLT < 75 \times 10^9/L$	给予重组人白介素-11或重组人血小板生成素或血小板生成素受体激动剂；当 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 或较用药前升高 $50 \times 10^9/L$ 时，停药	
3级	$PLT < 10 \times 10^9/L$	预防性输注血小板或输注血小板联合重组人白介素-11、重组人血小板生成素或血小板生成素受体激动剂，当 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 或较用药前升高 $50 \times 10^9/L$ 时，停药	

7.3 关注特殊人群患者

特殊人群患者包括高龄患者、儿童、妊娠期和哺乳期妇女、肝肾功能不全者等。对比普通人群，特殊人群患者的生理、病理状态可能使药物在体内的药动学-药效学发生改变。老年患者常常罹患多种疾病并伴随多重用药，是发生药物不良反应的高危人群。除个别抗肿瘤药物外，临床试验常常没有确定对儿童患者的安全性和有效性。抗肿瘤药物可能通过妊娠期和哺乳期患者对胎儿产生潜在危害，因此，用药时应考虑这一因素，并做好患者用药教育。肝肾功能不全的患者使用抗肿瘤药物时，经肝代谢或经肾脏排泄的药物应根据患者肝肾功能状态来调整用量。抗肿瘤药物皮下制剂针对特殊人群的用药情况参考表11和表12。

7.4 患者用药教育

为了确保患者在整个治疗过程中与医护人员密切合作，促进治疗效果的最大化，做好患者及其家属的宣传教育工作是必要的。肿瘤患者或/及其家属/照顾者都应在接受药物治疗开始前被告知用药期间潜在的不良事件种类与表现。患者或/及其家属/照顾者能否清楚理解药物相关不良反应对于不良反应的早期识别、及时报告与有效处理十分重要。具体的宣教要点包括：

- a) 治疗药物的名称、使用剂量、治疗周期；
- b) 药物相关的不良反应类别和表现，发生时间，是否可逆转；
- c) 药物不良反应的处理：给药前需谨慎评估诱发不良反应的风险，对高危人群及特殊人群给予相应的预防措施和初始剂量计算，并在使用过程中密切评估和监测，及时处理不良反应，避免发生严重后果。

患者用药前需主动告知医生信息包括：①是否有药物/食物过敏。②是否怀孕或计划怀孕，是否母乳喂养或计划母乳喂养。③服用的所有药物，包括处方药和非处方药、维生素、中草药以及保健品。④任何其他医疗问题，比如既往药物治疗所导致的严重不良反应、贫血、感染、心脏/肝脏/肾脏/呼吸道疾病、疫苗接种。

患者首次用药需有家属/照顾者陪护，当出现不良事件时，患者或/及家属/照顾者应该直接向治疗团队（医生、护士、药师等）报告症状。表19列出的不良反应及自我管理措施旨在帮助患者进行日常自我照护，以减轻不良反应的发生和症状。

表19 患者不良反应自我管理

类型	表现	自我管理
注射部位反应	皮肤潮红、瘙痒、畏寒、发热、胸闷、头痛、头晕等症状	<ul style="list-style-type: none"> ● 确保注射部位没有任何来自腰带、腰带或其他类型衣物的压力，注射部位宜每次变换 ● 评估注射部位是否有红肿、刺痛感或发炎，如有外渗症状应立即报告 ● 注射后请勿搓揉
皮肤不良反应	皮疹、瘙痒、脱发等	<p>——保护皮肤</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 清洁皮肤时，使用无刺激的皂液、浴液，水温不宜过高 ● 每天使用无酒精无刺激的保湿润肤霜，顺着毛发生长的方向涂抹，直至完全吸收 ● 外出时避免阳光照射，采取防晒措施，如戴遮阳帽、打遮阳伞、涂抹防晒用品 <p>——皮肤护理</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 保持皮肤的清洁和湿润，使用保湿润肤霜，每天2~3次 ● 使用柔软纸巾时避免来回擦拭皮肤，使用温水洗浴，避免水温过高损伤皮肤 ● 穿着质地柔软宽松的纯棉衣服，不要穿化纤和材质较硬的衣服，防止因衣服材质粗糙或摩擦使皮肤破损 ● 勤剪指甲，以免指甲过长抓破皮肤，瘙痒时避免用手抓挠皮肤，可轻拍以缓解局部不适 ● 睡眠时保持空气凉爽 ● 一旦出现瘙痒或红斑时，局部外用清凉剂（如薄荷），或布类物品冷敷或轻拍局部皮肤 <p>——预防脱发</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 化疗前医生应与患者讨论脱发的影响及备选化疗方案，这种提前讨论对最大程度减轻脱发相关的情感痛苦十分重要 ● 化疗期间可采取戴冰帽等以降低药物到达头皮的剂量，从而减少脱发，或尽量将头发剪短 ● 避免物理、化学因素刺激加速脱落，也可佩戴假发
黏膜系统疾病	口腔溃疡、口腔黏膜充血、水肿	<ul style="list-style-type: none"> ● 保持口腔清洁，进食后刷牙，不要佩戴假牙 ● 多饮水，避免过热、过酸或刺激性食物 ● 若已经发生口腔溃疡，可通过含冰块减少炎症渗出，或用生理盐水、抗生素溶液等漱口
心脏不良反应	头晕、眼花、乏力、水肿或发绀等	需特别关注老年人或既往有心脏疾病患者
肺部不良反应	咳嗽咳痰、气短、胸痛、咯血、呼吸急促或呼吸困难	需特别关注老年人、哮喘、慢性阻塞性肺炎或有其它心肺疾病症状的患者
肝脏不良反应	厌食、腹胀、巩膜/皮肤变黄、尿液变黄等	<ul style="list-style-type: none"> ● 多进食含维生素食物，如水果蔬菜 ● 避免高脂肪饮食摄入，如红肉（猪牛羊）、黄油等

表19 患者不良反应自我管理（续）

类型	表现	自我管理
肾脏不良反应	腰痛、泡沫尿、血尿、脚/小腿肿胀、尿量/颜色改变等	<ul style="list-style-type: none"> ● 保持低盐、低脂、优质蛋白饮食 ● 多喝水，保证足够尿量以促进药物排泄
消化道不良反应	呕吐、腹泻、腹痛、大便带血等	<ul style="list-style-type: none"> ● 遵医嘱预防性使用止吐药，可以避免大多数恶心、呕吐的发生 ● 化疗前后应尽量放松心情，可通过深呼吸、闭目冥想、读书、听音乐等方式调整心态 ● 注意保持肛周皮肤清洁，每次便后用柔软卫生纸清洁，并温水清洗肛周，避免肛周皮肤破损 ● 适当增加饮水量 ● 每天排便4次及以上，或大便带血，需要到医院就诊 ● 进食易消化的食物，少食多餐，应减少以下食物的食用：高纤维、高脂肪、生冷食物、乳制品、酒、咖啡、糖等
血栓栓塞不良反应	四肢疼痛、感觉异常、肿胀或皮肤变色等	<ul style="list-style-type: none"> ● 每天进行适当活动，促进血液循环，避免长时间卧床 ● 需特别关注老年人、肥胖、长期卧床、合并其它心脑血管疾病的患者
骨髓抑制	贫血、感染、出血	<ul style="list-style-type: none"> ● 选择高蛋白、高热量、维生素丰富的食物，必需的微量元素（铁）、叶酸和维生素B12等营养食物，如动物肝脏、血制品、鱼虾、蛋类、豆制品、黑木耳、黑芝麻、红枣以及新鲜的蔬菜水果等 ● 避免与患有感冒等传染性疾病的亲属同患者接触。
关节痛和关节炎	关节疼痛、行走困难、关节肿胀、红斑	<ul style="list-style-type: none"> ● 每天进行适当活动或有氧运动以改善体力和睡眠，减轻疼痛 ● 活动前做好热身，活动时注意关节的保护，防止跌倒发生，尤其变换体位时（如起床、久坐起立等），动作要缓慢

附录 A

(资料性)

抗肿瘤药物皮下制剂临床研发特点

A.1 抗肿瘤药物皮下制剂的药代动力学

静脉给药时没有吸收过程，药物进入体循环可迅速达到最大血药浓度 (C_{max})，但易产生安全性问题；另外，长期多疗程静脉给药容易引起患者耐受性和依从性降低。皮下给药时涉及注射部位的吸收过程，药物分子必须在皮肤间质层中扩散才能被吸收。皮下给药后药物的吸收过程会受到相对分子质量、分子载电荷量、亲水性、给药体积与给药部位等多种因素的影响。生理因素如年龄、体质量也会在同一药物的生物利用度产生影响，导致出现较大的差异^[6]。大分子药物被注射到皮下后，通常被皮下细胞外基质层缓慢吸收，其 C_{max} 低于同等剂量静脉给药能达到的水平。对于相对分子质量较大的药物 (>16 kDa)，如常见的蛋白多肽类药物和核酸类药物，皮下给药时，淋巴系统对药物的摄取起着关键作用。大分子药物通过组织间液的对流运输进入淋巴循环，随淋巴管中淋巴液的单向流动运输至静脉进入血液循环^[7]。由于淋巴液流速缓慢，多数大分子药物经皮下给药后达峰时间 (T_{max}) 为2~14天，生物利用度为50%~80%^[8]。对于低分子量的小分子药物 (<1 kDa)，其血管内皮渗透性不受限制，具有高滤过率，易被毛细血管缓慢吸收。附录表A.1汇总了抗肿瘤药物部分临床试验中经静脉、皮下给药的药动学参数。这些临床试验数据表明，针对给药剂量和给药周期进行特殊设计和选择的抗肿瘤药物皮下制剂，其药物暴露量可以与静脉制剂相当。

表 A.1 抗肿瘤药物经静脉、皮下给药的药代动力学特征比较

药物	药动学参数	经静脉给药	经皮下给药
曲妥珠单抗 ^[9]	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$)	1800	2090
	$T_{1/2}$ (d)	10	10
达雷妥尤单抗 ^[10]	谷浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	522	593
利妥昔单抗 ^[11]	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$)	3630.4	4088.8
	谷浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	61.5	97.5
帕妥珠曲妥珠单抗 ^[12]	帕妥珠单抗谷浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	78.5	93.7
	帕妥珠单抗 C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	238	158
	帕妥珠单抗 T_{max} (d)	0.35	4.35
	帕妥珠单抗 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$)	2520	2530
	曲妥珠单抗谷浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	47.1	61.6
	曲妥珠单抗 C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	180	116
	曲妥珠单抗 T_{max} (d)	0.40	4.45
阿替利珠单抗 ^[13]	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$)	3328	2907
	谷浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	85	89
亮丙瑞林 ^[14]	AUC ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	125.8	118.6
	CL (mL/min)	139	151

表A.1 抗肿瘤药物经静脉、皮下给药的药代动力学特征比较（续）

药物	药动学参数	经静脉给药	经皮下给药
硼替佐米 ^[15]	AUC (ng·h/mL)	241	195
	C _{max} (ng/mL)	162	22.5
阿糖胞苷 ^[16]	AUC (ng·min/mL)	17059.14	20340.61
	C _{max} (ng/mL)	4116.20	170.79
	CL (L/min)	6.21	6.10
	Vd (L)	20.10	724.35
阿扎胞苷 ^[17]	AUC (ng·h/mL)	1044.26	960.53
	C _{max} (ng/mL)	2750.0	750.0
	CL (L/h)	146.70	167.48
博来霉素 ^[18]	AUC (ng·h/mL) ^[18]	1398	1261
	CL (mL/min/m ²) ^[19]	67.8	60.5
	Vd (L/m ²) ^[19]	13.2	19.2
高三尖杉酯碱 ^[20]	CL/F (L/h)	12.4	14.2
	T _{1/2} (h)	9.3	8.9

A.2 抗肿瘤药物皮下制剂的固定剂量给药方案

单抗类抗肿瘤药物静脉给药的剂量通常是根椐体质量或体表面积进行调整，旨在纠正潜在的患者间个体差异以及药物分布和消除问题。当开发已上市静脉给药的单抗类药物的皮下制剂时，可以考虑将按体质量或体表面积调整的剂量方案改为按固定剂量给药^[21]。固定剂量给药方案不需要考虑不同个体间的剂量差异，可以降低医疗总体保健成本，减少药物溢出带来的环境危害和职业暴露，并且大大降低给药错误的可能性。

有证据表明，在不影响治疗安全性和有效性的情况下，单抗类药物采用固定剂量通常是可行的^[22]。一般来说，固定剂量给药方案是否可行取决于药物暴露范围，以及治疗指数是否足够大，以适应不同体质量范围的固定剂量给药所引起的暴露差异。单抗类抗肿瘤药物主要分布在血浆和细胞外液中，与体质量特征相关性弱；其消除途径包括蛋白分解代谢、非特异性免疫球蛋白G消除途径以及与靶点结合后的细胞内降解，后者是消除的主要途径，与靶蛋白表达水平有关，而非体质量^[22]。总之，体质量对单抗类抗肿瘤药物的分布和消除影响较小，且单抗类药物的治疗窗通常较宽，适合采用固定剂量给药。

曲妥珠单抗和利妥昔单抗的静脉给药方案需根据体质量和体表面积调整剂量，而其皮下制剂均为固定剂量给药。两种给药途径的临床试验数据表明，皮下给药的血药谷浓度、疗效不劣于静脉给药的患者，靶受体的饱和度相当^[23, 24]。曲妥珠单抗或利妥昔单抗的C_{max}与临床疗效无关^[25, 26]。因此，尽管皮下给药后C_{max}通常较静脉给药低，但患者药物暴露不足的风险较低^[21]。

A.3 抗肿瘤药物皮下制剂的相关辅料

抗肿瘤药物皮下制剂可以分为大分子单抗和小分子药物两大类。单抗类制剂通常需要针对蛋白质的稳定性进行储存和使用条件的优化，以保证产品的安全、有效。单抗类大分子皮下注射制剂需要将有效成分固定在有限的体积内，为了达到与静脉给药相近的生物利用度，皮下制剂的给药剂量可能比静脉制剂更高^[21]，最终会导致传统工艺的皮下制剂液体浓度较高，这会对产品的稳定性带来巨大挑战，包括长期储存、疗效维持以及预防蛋白聚集。高浓度制剂可能导致较高的黏度和较低的溶解度，增加了蛋白质的潜在聚集几率从而影响药物的稳定性。因此，蛋白质溶解度、胶体稳定性、结构稳定性、溶液均一

性是影响高浓度蛋白制剂开发的关键因素。药物制剂需筛选出合适的缓冲体系、pH范围、稳定剂和表面活性剂。缓冲体系可维持溶液pH范围及蛋白质稳定性；糖类（如蔗糖、海藻糖）作为稳定剂用于维持蛋白质构象稳定；氯化钠等盐溶液可调节渗透压，增加配方的表面张力；表面活性剂可提高蛋白溶解度，减少蛋白聚集。综上所述，辅料通过各种分子相互作用和机制决定了药液的稳定性。

透明质酸酶可作为一种添加剂，通过催化皮下注射部位细胞外基质中的透明质酸水解，降低透明质酸的黏度，增加组织通透性，有助于提高药物的流动性，促进药物吸收。基于此，皮下制剂添加透明质酸酶后可以使得给药浓度较低，给药体积较大，也可大幅提高药物吸收率和生物利用度^[27]。目前，上市的抗肿瘤药物皮下制剂中，曲妥珠单抗、达雷妥尤单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗和阿替利珠单抗均含有重组人透明质酸酶。利妥昔单抗1400 mg皮下制剂在维持治疗期间血药谷浓度不劣于静脉输注利妥昔单抗375 mg/m²，且可在2~8分钟内安全给药，给药体积最高可达11.7 mL^[28]。曲妥珠单抗皮下制剂600 mg的暴露曲线非劣效于基于体质量给药的静脉注射用曲妥珠单抗（8 mg/kg负荷剂量，6 mg/kg维持剂量），且皮下制剂无需负荷剂量，给药体积可接近5 mL，耐受性良好^[29]。

A.4 抗肿瘤药物皮下制剂的疗效与安全性

抗肿瘤药物皮下制剂与静脉注射制剂在给药途径、药代动力学和辅料等方面存在差异。基于既往以静脉给药途径上市的药物，药企在研发皮下制剂时基本都开展了对比皮下与静脉给药的疗效与安全性的非劣效性研究。III期HannaH试验表明，早期HER-2阳性乳腺癌患者接受曲妥珠单抗静脉给药和皮下注射的疗效没有临床意义差异，不良反应总体发生率在静脉给药和皮下注射之间亦未见统计学差异（93.9% vs 97.3%），但皮下注射组发生严重不良反应的患者多于静脉组（20.9% vs 12.4%）^[30]；静脉注射制剂和皮下制剂的客观缓解率相近（88.8% vs 87.2%），中位反应时间均为6周；新辅助治疗中，针对pCR率，曲妥珠单抗皮下注射的疗效不劣于静脉给药（45.4% vs 40.7%）^[30]。SABRINA试验表明利妥昔单抗静脉注射组的客观缓解率为84.9%，皮下注射组为84.4%；不良反应发生率相似（静脉给药95.0% vs 皮下注射96.0%）；3级或以上不良反应发生率也相似（55.0% vs 56.0%）^[3]。达雷妥尤单抗皮下注射的客观缓解率非劣于静脉注射（41.0% vs 37.0%），不良反应发生率相近^[10]。Imscin 001试验表明阿替利珠单抗皮下给药组与静脉给药组患者的无进展生存期（风险比为1.08）、客观缓解率（12.0% vs 10.0%）相近，未发现新的安全性问题^[13]。FeDeriCa试验表明帕妥珠单抗与静脉注射帕妥珠单抗和曲妥珠单抗相比，pCR率相当，安全性相似^[12]。总体来说，抗肿瘤药物皮下制剂与静脉制剂的疗效与安全性相近。

附录 B (资料性) 其他相关研究

B.1 抗肿瘤药物皮下制剂的免疫原性

药物的免疫原性是指药物和/或其代谢产物诱发对自身或相关蛋白的免疫应答或免疫相关事件的能力。不必要或非预期的免疫反应可能导致中和药物的生物学活性，或产生交叉免疫反应，也可能导致过敏反应等不良事件的发生。免疫原性受多种因素影响，包括患者自身因素、药物相关因素以及其他未知的因素。患者因素包括种族差异、遗传背景、疾病类型等；药物相关因素包括单抗类药物氨基酸序列变异、糖基化水平差异、给药疗程、给药方案、给药途径、制剂原辅料的质量分数和杂质等。血管外给予大分子蛋白质药物常伴有蛋白质聚集、沉淀；与静脉途径相比，血管外途径更容易引起免疫原性；皮下注射比肌肉注射更容易引起免疫原性。

而导致免疫原性的最重要治疗相关因素之一是给药途径和ADA的产生。针对治疗蛋白的ADA反应可分为：中和抗体和结合抗体。其中，中和抗体能识别治疗蛋白中对其生物活性至关重要的区域，直接削弱其活性；而结合抗体与蛋白质相互作用，可改变蛋白质的药代动力学，通过减少总体的全身暴露量间接影响其疗效。根据皮下注射部位的解剖结构，人们对其免疫潜能存在广泛争议。有观点认为，由于树突状细胞是机体功能最强的抗原递呈细胞，也是T细胞激活的主要启动器，而皮下注射层中的树突状细胞很少，因此直接向该层注射可避免潜在的免疫原性^[31]。然而，有研究揭示了皮肤树突状细胞在诱发免疫反应中的作用，尤其是表皮内分布的朗格汉斯细胞和真皮树突状细胞^[32]。这些抗原递呈细胞会迁移到皮下注射层处理所注射的大分子药物，并在进入全身血液循环之前将其作为“第一道”免疫相互作用呈递给淋巴管中的T细胞。皮肤中树突状细胞的迁移能力推动了皮下注射大分子药物的免疫原性，皮下给药后发生ADA的可能性可能高于静脉给药。ADA也可能通过触发网状内皮系统的蛋白水解提高清除率而影响药物的药代动力学，通过降低药理活性影响药物的安全性和有效性^[6]。然而，上述假设尚未得到大量临床数据的证实^[8]。HannaH试验显示，曲妥珠单抗静脉和皮下注射后患者产生ADA的比例分别为3.4%（10/295）和6.8%（20/295），皮下注射组有11.5%（34/295）的患者产生抗重组人透明质酸酶抗体。无论是抗药抗体还是抗透明质酸酶抗体，均暂未对曲妥珠单抗谷浓度、pCR率和IRRs产生影响^[30]。在利妥昔单抗静脉和皮下给药后ADA检测阳性的患者中，未发现对B细胞消耗、疗效、药代动力学或安全性有任何影响^[3]。

B.2 抗肿瘤药物皮下制剂的输液相关反应

IRRs的症状包括潮红、皮疹、发热、寒战、呼吸困难、低血压等。对于单抗类药物，IRRs主要发生在首次输注期间，通常为轻至中度。临床实践中，通过减慢静脉输注速率给药可以降低IRRs的程度和发生率。从药动力学的角度来看，静脉缓慢输注使单抗类药物血清浓度缓慢增加，该过程类似于皮下给药。

达雷妥单抗首次及第二次静脉输注后出现IRRs的患者比例分别为46%、2%；而皮下注射达雷妥单抗后22%的患者出现IRRs，严重程度大多为1/2级，且均发生在首次皮下注射期间或注射后6 h内^[21]。阿替利珠单抗静脉输注后IRRs发生率为3.2%（4/124），而皮下注射后未发生IRRs（0/247）^[13]。虽然曲妥珠单抗皮下给药所致ADA是静脉给药的2倍，但对IRRs发生率没有影响^[30]。总体而言，目前数据仍然有限，需要分别针对不同的药物进行头对头临床研究来探究皮下给药对比静脉给药的IRRs发生情况。

B.3 抗肿瘤药物皮下制剂的注射部位反应

抗肿瘤药物皮下制剂较静脉制剂的安全性主要区别于注射部位反应，但发生率较低，大多为1~2级，主要表现为注射部位周围的疼痛、红斑、肿胀或瘙痒等^[11, 12]。不规范的操作、注射时靠近血管、生物制剂的理化性质或对媒介物成分的反应等因素可能导致注射部位反应^[33]，但可通过监测和合适的应对处理进行管理。规范的注射方式能够极大降低注射部位反应的发生。

注射部位的主观疼痛可能成为依从性的决定因素。患者相关的因素，如体质量、性别和年龄，可能使个体更容易出现注射部位疼痛。医护人员对患者期望的有效管理以及对注射部位发生潜在风险的积极讨论，将有助于减少患者出现与治疗相关的焦虑^[34]。另外，除了药物本身的直接影响，以下因素可能

与皮下注射后的疼痛感有关：针头特征、注射技术和部位、注射量、注射速度、渗透压、制剂的黏度和pH值，以及辅料的种类，包括缓冲剂和防腐剂^[35]。直径越小越短的针头引起的注射、出血和瘀伤疼痛较小，但应根据具体给药人群选择合适的针头长度。皮下注射时，推荐注射角度约为45°或90°，具体取决于针头长度和注射部位。当注射角度为45°时，针头应斜面向上放置，注射大腿部位比腹部更痛^[36]。大多数生物制剂储存在2℃~8℃，给药前应恢复至室温，避免注射冷溶液引起疼痛。皮下注射体积通常限制在1.5 mL，但必要时可给予更高容量。溶液的高渗透压、低黏度与疼痛感的增加有关。一般建议溶液的溶液渗透压应<600 mOsm/kg，pH值接近生理pH值，以尽量减少疼痛、刺激和组织损伤。另外，对注射部位进行冷敷可适当减轻疼痛^[33]。

B.4 患者偏好

部分患者偏好皮下给药方式，可能因为可以节省时间、减轻疼痛和不适或不良反应更少；而部分患者更倾向于静脉给药，因为注射部位反应比皮下给药少，更有效地使用中心静脉导管，有更多时间“适应”治疗环境并与医护人员和其他患者互动^[37]。以曲妥珠单抗为例，正在接受化疗或其他静脉给药的患者可能更倾向于静脉给药，可能因为避免额外的注射比节省时间更重要^[38]。另有回顾性研究显示，97.4%的患者选择改用皮下注射曲妥珠单抗，这些患者中多数患者已接受了静脉化疗；该研究还发现没有证据表明在化疗刚开始时患者更愿意选择静脉给药而非皮下给药^[39]。对静脉注射与皮下注射交替进行的曲妥珠单抗偏好试验中，88.9%的患者偏好皮下给药，9.6%的患者偏好静脉给药，1.5%的患者表示无偏好^[40]。

B.5 医疗成本

国外已有几项研究估算了静脉与皮下给药的成本差异。与静脉注射曲妥珠单抗相比，首次静脉输注曲妥珠单抗时间为90 min，之后疗程的输注时间为30 min，而皮下制剂的输注时间为2~5 min。在英国进行的PrefHer^[41]临床试验中，每次静脉注射曲妥珠单抗治疗的医护人员时间成本和消耗品成本分别为132.05英镑和12.92英镑，而每次皮下注射治疗的时间成本和消耗品成本分别为31.99英镑和1.17英镑。在整个疗程（即18个周期）中，与静脉给药相比，曲妥珠单抗皮下给药可能为每位患者节省超过2000英镑。达雷妥尤单抗皮下注射与静脉注射相比，中位总门诊花费时间缩短了2.7~3.0 h，中位总治疗时间缩短了2.7~2.8 h^[42]。门诊花费时间计算为患者办理入院手续到出院手续的时间差，在首次注射时最长，随治疗周期增加而缩短。总治疗时间包括从进入输液室到离开输液室或结账（以时间在前者为准）的时间。一项针对香港静脉注射与皮下注射曲妥珠单抗治疗乳腺癌的成本分析表明^[43]，使用皮下制剂每周可节省全职护理人员工作时间7.9 h和全职药剂师工作时间6.2 h。根据2017年的数据^[43]，曲妥珠单抗皮下治疗18个周期后，药物购置和医护人员时间成本分别减少了9451.28美元和566.16美元，每年可节省超过800万美元。目前的研究可能无法反映真实的临床情况，没有考虑例如安装中心静脉导管的患者的资源再利用，与插入和维护导管、治疗潜在并发症（感染和血栓形成）所需的成本^[37]。目前还比较缺乏对比中国大陆的抗肿瘤药物皮下与静脉给药的成本分析文献。

参 考 文 献

- [1]GLIGOROV J, CURIGLIANO G, MULLER V, et al. Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab: Safety results from the PrefHer trial[J]. *Breast*, 2017, 34:89-95.
- [2]MATEOS M V, RIGAUDEAU S, BASU S, et al. Switching to daratumumab SC from IV is safe and preferred by patients with multiple myeloma[J]. *Journal of oncology pharmacy practice:official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 2023, 29(5): 1172-1177.
- [3]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.
- [4]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.
- [5]FELIP E, BUROTTO M, ZVIRBULE Z, et al. Results of a Dose-Finding Phase 1b Study of Subcutaneous Atezolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(10): 1142-1155.
- [6]TURNER M R, BALU-IYER S V. Challenges and Opportunities for the Subcutaneous Delivery of Therapeutic Proteins[J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107(5): 1247-1260.
- [7]PORTER C J, CHARMAN S A. Lymphatic transport of proteins after subcutaneous administration[J]. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2000, 89(3): 297-310.
- [8]ZHAO L, REN T-H, WANG D D. Clinical pharmacology considerations in biologics development[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(11): 1339-1347.
- [9]WALLER C F, MÖBIUS J, FUENTES-ALBURO A. Intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab, and trastuzumab biosimilars: implications for clinical practice[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(8): 1346-1352.
- [10]MATEOS M-V, NAHI H, LEGIEC W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(5): e370-e380.
- [11]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.
- [12]TAN A R, IM S-A, 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.
- [13]BUROTTO M, ZVIRBULE 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]. *Annals of oncology:official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2023, 34(8): 693-702.

[14] SENNELLO L T, FINLEY R A, CHU S Y, et al. Single-dose pharmacokinetics of leuprolide in humans following intravenous and subcutaneous administration[J]. *J Pharm Sci*, 1986, 75(2): 158-160.

[15] MOREAU P, KARAMANESHT I I, DOMNIKOVA N, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and covariate analysis of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(12): 823-829.

[16] 张风奎, 张淑慧, 梁晋全. 阿糖胞苷不同给药途径的药代动力学研究[J]. *河北医药*, 1993, 15(02): 76-78.

[17] MARCUCCI G, SILVERMAN L, ELLER M, et al. Bioavailability of azacitidine subcutaneous versus intravenous in patients with the myelodysplastic syndromes[J]. *Journal of clinical pharmacology*, 2005, 45(5): 597-602.

[18] HARVEY V J, SLEVIN M L, AHERNE G W, et al. Subcutaneous infusion of bleomycin—a practical alternative to intravenous infusion[J]. *J Clin Oncol*, 1987, 5(4): 648-650.

[19] HALL S W, STRONG J E, BROUGHTON A, et al. Bleomycin clinical pharmacology by radioimmunoassay[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1982, 9(1): 22-25.

[20] LÉVY V, ZOHAR S, BARDIN C, et al. A phase I dose-finding and pharmacokinetic study of subcutaneous semisynthetic homoharringtonine (ssHHT) in patients with advanced acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3): 253-259.

[21] BITTNER B, RICHTER W, SCHMIDT J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities[J]. *BioDrugs:clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 2018, 32(5): 425-440.

[22] HENDRIKX J, HAANEN J, VOEST E E, et al. Fixed Dosing of Monoclonal Antibodies in Oncology[J]. *Oncologist*, 2017, 22(10): 1212-1221.

[23] BITTNER B, RICHTER W F, HOURCADE-POTELLERET F, et al. Development of a subcutaneous formulation for trastuzumab - nonclinical and clinical bridging approach to the approved intravenous dosing regimen[J]. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(9): 401-409.

[24] BITTNER B, RICHTER W F, HOURCADE-POTELLERET F, et al. Non-clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic and early clinical studies supporting development of a novel subcutaneous formulation for the monoclonal antibody rituximab[J]. *Drug research*, 2014, 64(11): 569-575.

[25] VOGEL C L, COBLEIGH M A, TRIPATHY D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 719-726.

[26] TOBINAI K, IGARASHI T, ITOH K, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma[J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2004, 15(5): 821-830.

[27] BOOKBINDER L H, HOFER A, HALLER M F, et al. A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics[J]. *Journal of controlled release:official journal of the Controlled Release Society*, 2006, 114(2): 230-241.

[28] SALAR A, AVIVI I, BITTNER B, et al. Comparison of subcutaneous versus intravenous administration of rituximab as maintenance treatment for follicular lymphoma: results from a two-stage, phase IB study[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(17): 1782-1791.

[29] WYNNE C, HARVEY V, SCHWABE C, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer[J]. *Journal of clinical pharmacology*, 2013, 53(2): 192-201.

[30] 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.

[31]MATHERS A R, LARREGINA A T. Professional antigen-presenting cells of the skin[J]. *Immunologic research*, 2006, 36(1-3): 127-136.

[32]CATRON D M, RUSCH L K, HATAYE J, et al. CD4+ T cells that enter the draining lymph nodes after antigen injection participate in the primary response and become central-memory cells[J]. *The Journal of experimental medicine*, 2006, 203(4): 1045-1054.

[33]THOMAIDOU E, RAMOT Y. Injection site reactions with the use of biological agents[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(2): e12817.

[34]ST CLAIR-JONES A, PRIGNANO F, GONCALVES J, et al. Understanding and Minimising Injection-Site Pain Following Subcutaneous Administration of Biologics: A Narrative Review[J]. *Rheumatology and therapy*, 2020, 7(4): 741-757.

[35]USACH I, MARTINEZ R, FESTINI T, et al. Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation at the Injection Site[J]. *Advances in Therapy*, 2019, 36(11): 2986-2996.

[36]ZIJLSTRA E, JAHNKE J, FISCHER A, et al. Impact of Injection Speed, Volume, and Site on Pain Sensation[J]. *Journal of diabetes science and technology*, 2018, 12(1): 163-168.

[37]WALLER C F, MÖBIUS J, FUENTES-ALBURO A. Intravenous and subcutaneous formulations of trastuzumab, and trastuzumab biosimilars implications for clinical practice[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(8): 1346-1352.

[38]JACKISCH C, MÜLLER V, DALL P, et al. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer—Evidence and Practical Experience in 7 German Centers[J]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2015, 75(6): 566-573.

[39]VALACHIS A, SUNDQVIST M, CARLSSON L, et al. Use of subcutaneous and intravenous trastuzumab:real-world experience from three hospitals in Sweden[J]. *Future oncology (London, England)*, 2019, 15(23): 2733-2741.

[40]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]. *Annals of oncology:official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2014, 25(10): 1979-1987.

[41]BURCOMBE R, CHAN S, SIMCOCK R, et al. Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin®): A UK Time and Motion Study in Comparison with Intravenous Formulation for the Treatment of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer[J]. *Advances in Breast Cancer Research*, 2013, 2(4): 133-140.

[42]SOEFJE S A, CARPENTER C, CARLSON K, et al. Clinical Administration Characteristics of Subcutaneous and Intravenous Administration of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma at Mayo Clinic Infusion Centers[J]. *JCO Oncol Pract*, 2023, 19(4): e542-e549.

[43]LEE V W Y, CHENG F W T. Cost-minimisation analysis of intravenous versus subcutaneous trastuzumab regimen for breast cancer management in Hong Kong[J]. *Hong Kong medical journal=Xianggang yi xue za zhi*, 2023, 29(1): 16-21.

全国团体标准信息平台