

# 团 体 标 准

T/CLPA 001-2022

---

## 抗体类抗肿瘤药物药学服务指南（2022 版）

Guidelines on Pharmaceutical Services for Antibody Antitumor Drugs  
(2022 Edition)

2022-12-20 发布

2022-12-20 实施

---

# 目 次

前 言	I
引 言	II
1 范围	1
2 术语和定义	1
2.1 抗体药物	1
2.2 抗体偶联药物	1
2.3 双特异性抗体	1
2.4 药物警戒	1
2.5 不良反应发生率	1
2.6 药学服务	2
3 缩略语	2
4 总则	4
5 需考虑的因素	4
5.1 药学服务内容的遴选和确定	4
5.2 证据分级与依据	4
5.3 推荐意见的形成	4
6 关键问题与推荐意见	5
6.1 抗体类抗肿瘤药物药学服务所需相关药学信息与参数	5
6.1.1 临床问题 1 国内上市的抗体类抗肿瘤药物的基本信息	5
6.1.2 临床问题 2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性	5
6.1.3 临床问题 3 抗体类抗肿瘤药物的药物警戒工作内容建议	5
6.2 抗体类抗肿瘤药物的处方管理	5
6.2.1 临床问题 4 适应症管理与拓展性临床应用	5
6.2.2 临床问题 5 抗体类抗肿瘤药物的用法用量	6
6.2.3 临床问题 6 特殊患者用药管理	7
6.3 药物经济学评价	7
临床问题 7 抗体类抗肿瘤药物的药物经济学评价	7
6.4 抗体类抗肿瘤药物的储存与配置管理	7
6.4.1 临床问题 8 储存管理	7
6.4.2 临床问题 9 配置管理	8
6.4.3 临床问题 10 输液监护	8
6.5 抗体类抗肿瘤药物的联合用药	8
6.5.1 临床问题 11 抗体类抗肿瘤药物与化疗药物联合使用	8
6.5.2 临床问题 12 两种抗体类抗肿瘤药物的联合使用	8
6.5.3 临床问题 13 免疫检查点抑制剂与其他药物的联合使用	9
6.5.4 临床问题 14 抗体类抗肿瘤药物的给药途径	10
6.6 抗体类抗肿瘤药物不良反应监护与治疗药物调整	11
6.6.1 临床问题 15 用药前基线监测指标的建立	11
6.6.2 临床问题 16 皮肤不良反应的药学监护	11

6.6.3 临床问题 17 输液反应的药学监护 .....	12
6.6.4 临床问题 18 肺不良反应的药学监护 .....	12
6.6.5 临床问题 19 肾不良反应的药学监护 .....	13
6.6.6 临床问题 20 肝不良反应的药学监护 .....	13
6.6.7 临床问题 21 血液学不良反应的药学监护 .....	14
6.6.8 临床问题 22 心血管不良反应的药学监护 .....	15
6.6.9 临床问题 23 消化道不良反应的药学监护 .....	16
6.7 抗体类抗肿瘤药物的患者用药教育 .....	17
临床问题 24 患者用药教育要点 .....	17
附录 A (资料性) 正文中出现的表格 .....	18
表 A.1 NMPA 批准上市的抗体类抗肿瘤药物基本信息 .....	18
表 A.2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性 .....	22
表 A.3 抗体类抗肿瘤药物的药物警戒信息 .....	30
表 A.4 免疫检查点抑制适应症 .....	33
表 A.5 免疫检查点抑制剂附条件批准适应症 .....	36
表 A.6 抗体类抗肿瘤药物靶点检测需求 .....	38
表 A.7 抗体类抗肿瘤药物剂量计算方式 .....	39
表 A.8 需要负荷剂量的抗体类抗肿瘤药物 .....	39
表 A.9 抗体类抗肿瘤药物的使用周期 .....	39
表 A.10 抗体类抗肿瘤药物的洗脱期 .....	40
表 A.11 抗体类抗肿瘤药物在儿童中的适用范围 .....	40
表 A.12 其他特殊人群的用药推荐 .....	41
表 A.13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点 .....	44
表 A.14 抗体类抗肿瘤药物 ADE 来源的临床试验信息 .....	52
表 A.15 抗体类抗肿瘤药物皮肤不良反应 .....	54
表 A.16 抗体类抗肿瘤药物导致的超敏反应类型 .....	57
表 A.17 抗体类抗肿瘤药物输液反应 .....	57
表 A.18 抗体类抗肿瘤药物肺不良反应 .....	62
表 A.19 抗体类抗肿瘤药物肾不良反应 .....	68
表 A.20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应 .....	72
表 A.21 注射用恩美曲妥珠血液学不良反应的药物治疗调整 .....	80
表 A.22 注射用维迪西妥单抗血液学不良反应的药物治疗调整 .....	80
表 A.23 注射用奥加伊妥珠单抗血液学不良反应的药物治疗调整 .....	81
表 A.24 注射用贝林妥欧单抗血液学不良反应的药物治疗调整 .....	81
表 A.25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应 .....	82
表 A.26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应 .....	88
表 A.27 需要向患者重点告知的药品不良反应类别 .....	97
表 A.28 需要向患者详细宣教的药品不良反应监护方法 .....	99
参考文献 .....	103

## 前 言

本文件按照 GB/T1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准的结构和编写》、GB/T 20001.7-2017《标准编写规则 第7部分：指南标准》的规则起草。

本文件由中国药师协会归口。

• 本文件起草单位：中国药师协会肿瘤专科药师分会、国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院、西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院、中国科学院大学附属肿瘤医院、西安交大第一附属医院、北京大学人民医院、海南省肿瘤医院、浙江省人民医院、中国医科大学附属盛京医院、北京医院、北京大学肿瘤医院、山东大学齐鲁医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、复旦大学附属肿瘤医院、中山大学肿瘤防治中心、山东省肿瘤医院、重庆医科大学附属第一医院、华中科技大学附属协和医院、吉林大学第一医院、安徽省肿瘤医院、福建省肿瘤医院、北京市朝阳区桓兴医院、江苏省肿瘤医院、吉林大学第一医院、新疆医科大学第一附属医院、首都医科大学附属北京潞河医院、首都医科大学宣武医院、北京协和医院、天津市肿瘤医院、昆明医科大学第一附属医院、河南省肿瘤医院、解放军总医院、北京大学第三医院、苏州大学附属医院、中日友好医院、四川省人民医院、四川大学华西第二医院、中国科技大学附属第一医院、宁波诺丁汉大学 GRADE 中心、中国国际科技促进会。

• 本文件起草人：李国辉、杨珺、戴媛媛、陈喆、乔涌起、王燕婷、范琳琳、戚姝娅、贾贝、曹舫、陈诚、陈孝、陈伟、董梅、方罗、封卫毅、封宇飞、黄良玖、黄萍、菅凌燕、金鹏飞、冷家骅、刘安昌、刘东、刘继勇、刘韬、刘玉国、马飞、邱峰、史琛、宋燕青、孙言才、谢瑞祥、王秀琴、魏继福、魏玉辉、杨建华、严冬、闫素英、翟青、张波、张洁、张峻、张文周、赵冠人、赵荣生。

• 本文件指导专家：赫捷、徐兵河、张玉、朱军、缪丽燕、刘丽宏、童荣生、张伶俐、姜玲、夏君、翟所迪、郑华林。

本文件为首次发布。

## 引 言

抗体类抗肿瘤药物在恶性肿瘤的治疗中发挥了重要的作用。与传统化学药物相比，该类药物具有特异性高、治疗效果显著、毒性相对较低、患者耐受性好等特点，在肿瘤治疗中的应用日益广泛。目前，在国内批准上市的抗体类抗肿瘤药物主要有作用于肿瘤信号通路的单克隆抗体、双特异性抗体、抗体偶联药物以及作用于免疫系统的免疫检查点抑制剂。抗体类抗肿瘤药物的生产工艺对其空间结构影响大，其分子生物学特性导致其稳定性差，易引发免疫原性不良反应、过敏、脱靶等问题<sup>[1-3]</sup>，临床应用不当时直接影响其安全性和有效性。药师应加入到临床治疗团队中，为临床及患者提供全程化药学服务。

针对抗体类抗肿瘤药物发布的临床应用指导原则、指南、共识等文件内容多集中在临床诊断与应用方面，药学服务内容相对较少，仍缺少有效指导抗体类抗肿瘤药物临床合理使用的统一的药学服务标准。为此，中国药师协会肿瘤专科药师分会、国家肿瘤质控中心药事质控专家委员会在中国药师协会和国家癌症中心指导下，基于临床循证证据，借助自身专业特长和药学服务实践经验，联合全国多学科专家，制定了本指南，以期为抗体类抗肿瘤药物的药学服务提供参考。

# 抗体类抗肿瘤药物药学服务指南

## 1 范围

本文件涵盖了目前国内上市（截至 2022 年 6 月 1 日）的所有抗体类抗肿瘤药物全程化药学服务的系列内容；适用于指导各级医疗机构开展抗体类抗肿瘤药物药学服务。本指南文件的使用者为各级医疗机构的药学及临床工作者（包括医师、护士等相关工作人员）；推荐意见的应用目标人群为使用抗体类抗肿瘤药物的肿瘤患者。

## 2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件：

### 2.1 抗体药物（Antibody-based drugs）

以细胞工程技术和基因工程技术为主体的抗体工程技术制备的药物。

### 2.2 抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, ADC）

是一类通过特定的连接子将靶标特异性的单克隆抗体与高杀伤性的细胞毒性药物偶联起来的靶向生物药剂，以单克隆抗体为载体将小分子细胞毒性药物以靶向方式高效地运输至目标肿瘤细胞中。

### 2.3 双特异性抗体（bispecific antibody, bsAb）

指能同时特异性结合两个抗原或抗原表位的人工抗体。

### 2.4 药物警戒（Pharmacovigilance, PV）

WHO将药物警戒定义为：发现、评价、认识和预防药品不良作用或其他任何与药物相关问题的科学研究和活动。

### 2.5 不良反应发生率

国际医学科学组织理事会（Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS）推荐不良反应的发生率表示为：十分常见（ $\geq 10\%$ ），常见（ $1\% \sim 10\%$ ，含 $1\%$ ），偶见（ $0.1\% \sim 1\%$ ，含 $0.1\%$ ），罕见（ $0.01\% \sim 0.1\%$ ，含 $0.01\%$ ），十分罕见 $< 0.01\%$ 。

## 2.6 药学服务 (Pharmaceutical care)

是指药师应用药学专业知识向公众（包括医护人员、患者及家属）提供直接的、负责的、与用药相关的服务，以保证药物治疗的安全、有效、经济和适宜，改善和提高公众的生活质量。

## 3 缩略语

下列缩略语适用于本文件：

缩略语	含义
ADC	抗体偶联药物 (antibody-drug conjugate)
ADCC	抗体依赖性细胞毒作用 (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADR	药物不良反应 (adverse drug reaction)
ALL	急性淋巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia)
ALP	碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase)
ALT	丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase)
ANC	中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count)
AST	天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase)
AUC	药时曲线下面积 (area under curve)
BGTD	加拿大卫生部生物制剂和遗传治疗理事会 (Biologics and Genetic Therapies Directorate)
CD	分化抗原簇 (cluster of differentiation)
CDC	补体依赖性细胞毒作用 (complement-dependent cytotoxicity)
CHF	充血性心力衰竭 (congestive heart failure)
CIOMS	国际医学科学组织理事会 (Council for International Organizations of Medical Sciences)
CMV	巨细胞病毒 (cytomegalovirus)
CrCl	肌酐清除率 (creatinine clearance)
CRS	细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome)
CSCO	中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology)
CTCAE	不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events)
CTLA-4	细胞毒性 T 细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4)
DILI	药物性肝损伤 (drug-induced liver injury)
dMMR	错配修复缺陷 (DNA mismatch repair gene deficiency)
EGFR	表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)
ESMO	欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology)
Fc	可结晶片段 (fragment crystallizable)
FDA	美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration)
FISH	荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization)
FT4	游离甲状腺素 (free thyroxine)
GS	葡萄糖注射液 (glucose solution)
HBcAb	乙肝核心抗体 (hepatitis B core antigen)
HBsAg	乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen)
HBV	乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus)
Her-2	人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2)

HSCT	造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation)
IC	免疫细胞 (immune cell)
ICIs	免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors)
Ig	免疫球蛋白 (immunoglobulin)
ILD	间质性肺疾病 (interstitial lung disease)
irAEs	免疫治疗相关不良反应 (immune-related adverse events)
IRR	输液相关反应 (infusion Related Reactions)
LFT	肝功能检查 (liver function test)
LVEF	左室射血分数 (left ventricular ejection fraction)
MHRA	英国药品和健康产品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
MMAE	单甲基澳瑞他汀 E (MonoMethyl auristatin E)
MPM	恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma)
MSI-H	微卫星高度不稳定性 (high levels of microsatellite instability)
NCCN	美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network)
NMPA	国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration)
NS	生理盐水 (normal saline)
NSCLC	非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer)
OS	总生存期 (overall survival)
PD-1	程序性死亡受体 1 (programmed cell death-1)
PD-L1	程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1)
PFS	无进展生存期 (progression free survival)
PLT	血小板 (platelet)
PMDA	日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
PML	进行性多灶性白质脑病 (progressive multifocal leukoencephalopathy)
PPIs	质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors)
PV	药物警戒 (Pharmacovigilance)
PVC	聚氯乙烯 (polyvinyl chloride)
RANKL	核因子 $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)
RBC	红细胞 (red blood cell)
SJS	史蒂文斯-约翰逊综合征 (Stevens-Johnson syndrome)
T3	三碘甲腺原氨酸 (triiodothyronine)
TBIL	总胆红素 (total bilirubin)
TC	肿瘤细胞 (tumor cell)
TEN	中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis)
TLS	肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome)
TMB-H	高肿瘤突变负荷 (high levels of Tumor Mutation Burden)
TSH	垂体促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone)
ULN	正常上限 (upper limit of normal)
VEGF	血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
VKH	小柳原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome)
VOD	肝小静脉闭塞病 (veno-occlusive disease)
WBC	白细胞 (white blood cell)

## 4 总则

抗体药物（antibody-based drugs）是采用细胞和基因工程技术为主的抗体工程技术制备而成，在恶性肿瘤的治疗中广泛应用。目前上市的抗体类抗肿瘤药物按照药物结构特征可以分为单克隆抗体药物、双特异性抗体药物和抗体偶联药物，截至 2022 年 6 月 1 日，已有 39 种抗体类抗肿瘤药物在国内获批上市。由于抗体类抗肿瘤药物的药学特性及体内药效、药动学特征不同于传统小分子药物，其在临床应用的药学服务具有鲜明特征。为规范该类药物的药学服务，促进抗体类抗肿瘤药物的合理使用，本指南基于临床循证证据，药事管理相关法规和药学服务实践，采用德尔菲法和专家访谈及研讨等方法，形成用药前、用药中和用药后的全程化药学服务体系中的 24 个相关问题，为药师进行该类药物的药学服务提供科学依据。

## 5 需考虑的因素

### 5.1 药学服务内容的遴选和确定

通过系统检索国内外抗体类抗肿瘤药物临床应用与评价领域已发表的指南、系统评价和相关研究，以及对在临床实践中经常使用抗体类抗肿瘤药物的部分肿瘤科药学、医学及护理学专家的访谈，工作组拟定了 7 大类关键问题框架，涵盖 24 个临床药学服务内容，以在线问卷的形式对药学服务相关问题的重要性进行调研和评分。收集汇总 2 轮共 74 人次（第 1 轮 23 人次、第 2 轮 51 人次）专家函评反馈，最终遴选出 24 个药学服务相关临床问题。

### 5.2 证据分级与依据

指南制定工作组针对最终纳入的关键问题，按照人群、干预、对照和结局原则进行检索，具体检索数据库包括 PubMed、Embase、Clinical trial、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库。采用推荐意见分级的评估、制定及评价（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE）方法对证据质量和推荐意见进行分级，见表 A.1。

表A.1 GRADE证据质量与推荐强度分级

证据质量分级	描述
高（A）	非常确信真实值接近估计值
中（B）	中等程度信心，真实值有可能接近估计值，但仍存在二者大不相同的可能性
低（C）	对估计值信心有限，真实值与估计值可能存在较大差异
极低（D）	对估计值几乎没有信心，真实值与估计值很可能大不相同
推荐强度分级	描述
强（1）	明确显示干预措施利于弊或弊大于利
弱（2）	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

### 5.3 推荐意见的形成

指南工作组基于检索到的国内外临床证据，结合我国医疗机构药学服务流程，初步形成了抗体类抗肿瘤药物药学服务所需掌握的药品信息及药学监护内容，并形成了相关临床问题推荐意见。指南工作组

先后 2 次以德尔菲法通过线上问卷形式向项目专家组成员进行意见征询，汇总整理后，形成推荐建议。对于管理性临床问题，根据相关药事法规、指导原则及药品说明书的规定，列入 A 级证据、强推荐建议。

## 6 关键问题与推荐意见

### 6.1 抗体类抗肿瘤药物药学服务所需相关药学信息与参数

#### 6.1.1 临床问题 1 国内上市的抗体类抗肿瘤药物的基本信息

目前上市的抗体类抗肿瘤药物按照药物结构特征可以分为单克隆抗体药物、双特异性抗体药物及抗体偶联药物。截至 2022 年 6 月 1 日国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)已批准 39 个抗体类抗肿瘤药物(含生物类似药)，详见附录表 A.1。

#### 6.1.2 临床问题 2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性

目前抗体类抗肿瘤药物均为免疫球蛋白(Immunoglobulin, Ig) G 类型。该类药物的药学特性与其 IgG 亚型和人源化程度密切相关。

IgG 有 4 种亚型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4；4 种亚型的空间结构相似，但在人体内的含量、半衰期及免疫原性等具有差异性。根据人源化程度可分为鼠源化单克隆抗体、人鼠嵌合体单克隆抗体、人源化单克隆抗体和全人源化单克隆抗体。IgG 人源化程度与免疫原性强弱有一定的相关性。

抗体类抗肿瘤药物在体内主要通过血液与组织液对流及内吞、吞噬、胞饮等方式分布，其中受体介导的内吞是抗体类药物在体内分布的重要机制<sup>[4]</sup>。抗体类药物的分子量较大，不通过肝药酶代谢，也无法经肾脏以原型排泄，其主要的代谢方式为细胞内酶降解。抗体类抗肿瘤药物为外源性蛋白类药物，可引起抗药物抗体(Anti-drug antibody, ADA)的形成，进而影响药物的安全性与有效性，甚至引发不同程度的免疫原性反应。因此，掌握抗体类抗肿瘤药物的 IgG 亚型、人源化程度、药代动力学特征和 ADA 的发生率非常重要。为精准开展全程化药学服务，本指南对抗体类抗肿瘤药物的药学特性相关信息进行了汇总，详见附录表 A.2。

#### 6.1.3 临床问题 3 抗体类抗肿瘤药物的药物警戒工作内容建议

药物警戒(Pharmacovigilance, PV)是药品安全使用和防范用药风险不可或缺的科学手段，也是药学服务的重要内容。依据相关药事法规及专家意见建议：(1) 医疗机构应制定和建立本机构药物警戒监测体系，主动开展药品安全性评价工作；(2) 药师应制订抗体类抗肿瘤药物的药物警戒计划，参与临床治疗过程，对药品使用的各个环节进行监护，及时发现药物警戒信号，上报药品不良反应，预防药害事件的发生；(3) 根据国内外药品不良事件监测动态，发布更新药品不良反应信息；(4) 做好患者用药教育，提高患者对药品不良反应自我上报的主动性；(5) 对重点患者进行跟踪和随访，做好居家药学服务。

本指南收集国内上市的抗体类抗肿瘤药物的全球药物警戒内容，为药师开展药物警戒工作提供参考，详见附录表 A.3。

### 6.2 抗体类抗肿瘤药物的处方管理

#### 6.2.1 临床问题 4 适应症管理与拓展性临床应用

药品说明书中的适应症是抗体类抗肿瘤药物临床应用的法定依据。由于抗体类抗肿瘤药物临床研究进展较快，基于专家共识，建议抗体类抗肿瘤药物拓展性临床应用的推荐级别分为2级：1级为国外药品说明书或国内外指南中基于大型随机对照研究批准的适应症或治疗推荐；2级为国外药品说明书或国内外指南基于其他类型研究批准的适应症或治疗推荐。拓展性使用应取得患者知情同意。

#### 6.2.1.1 免疫检查点抑制剂的适应症

目前在国内上市的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）主要涉及的靶点为PD-1、PD-L1和CTLA-4。截至2022年6月1日，我国已有14个ICIs获批上市，其中5个为进口药品，9个为国产药品。在我国上市的5个进口ICIs经FDA批准的适应症约50余项。除国家药品监督管理局（NMPA）批准的瘤种外，还涉及子宫内膜癌、B细胞淋巴瘤、默克细胞瘤、宫颈癌、肾癌、乳腺癌、皮肤鳞癌等多个瘤种，以及“肿瘤突变负荷高”的泛瘤种适应症，详见附录表A.4。

在我国上市的所有ICIs，NMPA批准的适应症近50项，涉及非小细胞肺癌、小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、尿路上皮癌、肝细胞癌、食管癌、结直肠癌、恶性黑色素瘤、头颈部鳞癌、胃癌等多个瘤种，其中18项适应症为附条件批准，须后续的临床研究数据进一步确证。中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）指南中，附条件获批的适应症大多数为一级推荐级别。建议药师在临床药学服务中，持续关注附条件上市药品的后续临床试验的结果，为临床提供及时、有效、正确的药品临床使用信息，详见附录表A.5。

#### 6.2.1.2 抗体类抗肿瘤药物的靶点检测

ICIs治疗受益的优势人群是临床关注的热点问题。目前微卫星高度不稳定（microsatellite instability high, MSI-H）或错配修复基因缺陷（mismatch repair-deficient, dMMR）以及免疫细胞或肿瘤细胞上的PD-L1状态被认为是ICIs治疗反应的潜在预测生物标志物<sup>[5]</sup>。NMPA批准的适应症中，可用于MSI-H或dMMR的晚期实体瘤的药品有4种，分别为恩沃利单抗、替雷利珠单抗、斯鲁利单抗和帕博利珠单抗；涉及PD-L1状态的有4种药品（替雷利珠单抗、帕博利珠单抗、纳武利尤单抗和阿替利珠单抗），包括5个相关瘤种（尿路上皮癌、非小细胞肺癌、肝癌、食管鳞癌和头颈部鳞癌）的8项适应症。

根据是否需要做靶点检测，参考NMPA批准的药品说明书和《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2021版）》，将抗体类抗肿瘤药物分为需要检测靶点和无需检测靶点两大类，详见附录表A.6。

#### 6.2.1.3 生物类似药的适应症管理

生物类似药与原研药品适应症略有差别，依据专家意见建议：用药时应根据病情需要及药品的有效性、安全性和经济性等数据进行合理选择，详见附录表A.1。

### 6.2.2 临床问题5 抗体类抗肿瘤药物的用法用量

#### 6.2.2.1 用药剂量的计算方式

抗体类抗肿瘤药物剂量计算方法不同，其中包括根据体表面积计算、根据体重计算及固定剂量，详见附录表A.7。

#### 6.2.2.2 负荷剂量与延迟用药的处理

部分抗体类抗肿瘤药物，初次使用时需要负荷剂量。详见附录表A.8。如：帕妥珠单抗出现延迟用药，且2次连续输注的时间间隔<6周，应尽早给予维持剂量，勿等到下一次计划用药的时间点；若2

次连续输注的时间间隔 $\geq 6$ 周，应重新给予 840mg 的负荷剂量。曲妥珠单抗不与帕妥珠单抗联用时，若出现延迟用药，但未超过 1 周，应尽快对其给予常规维持剂量；若延迟已超过 1 周，应尽快重新给予初始负荷剂量。曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联用时，若出现延迟用药且 2 次连续输注的时间间隔 $< 6$ 周，应尽早给予曲妥珠单抗维持剂量（6mg/kg），勿等到下一次计划用药的时间点；若 2 次连续输注的时间间隔 $\geq 6$ 周，应重新给予 8mg/kg 负荷剂量的曲妥珠单抗。

#### 6.2.2.3 使用周期

大多数抗体类抗肿瘤药物需要与化疗药物联合使用，为配合化疗的周期，抗体类抗肿瘤药物的给药周期也不尽相同，详见附录表 A.9。

### 6.2.3 临床问题 6 特殊患者用药管理

#### 6.2.3.1 老年患者

依据相关体内药代动力学研究结果和药品说明书，老年人一般无需调整抗体类抗肿瘤药物的用药剂量。

#### 6.2.3.2 妊娠、哺乳期患者

抗体类抗肿瘤药物上市前研究未纳入妊娠人群，但依据药品说明书中的药物作用机制、动物实验研究及上市后临床使用等多方面证据，建议妊娠期间应避免使用抗体类抗肿瘤药物。对于有生育计划的患者，建议使用此类药物期间及末次用药后的特定时间内，采取有效避孕措施。对于哺乳期的患者，由于人 IgG 会分泌到母乳中，抗体类抗肿瘤药物对母乳喂养的婴幼儿可能存在潜在的风险，因此建议哺乳期妇女在接受抗体类抗肿瘤药物治疗期间及末次给药后一段时间应停止哺乳，不同药物洗脱期不同，具体洗脱时间见附录表 A.10。

#### 6.2.3.3 儿童患者

绝大多数抗体类抗肿瘤药物未在 18 岁以下人群中开展临床研究，尚未确定该类药品在儿童患者中的安全性和有效性。国内外药品说明书中只有 4 种抗体类抗肿瘤药物明确了儿童可以使用，其他抗体类抗肿瘤药物建议根据相关临床研究及临床获益和风险进行评估和选择，详见附录表 A.11。

#### 6.2.3.4 其他特殊患者

抗体类抗肿瘤药物的使用会增加某些特殊患者不良反应的发生风险，依据药品说明书建议肝肾功能不全、合并多种基础疾病等特殊病生理状态的患者在使用抗体类抗肿瘤药物时，应加强监测，并根据相关的推荐建议进行药物治疗的调整。特殊病生理状态患者用药建议推荐详见附录表 A.12。

## 6.3 药物经济学评价

### 临床问题 7 抗体类抗肿瘤药物的药物经济学评价

抗体类抗肿瘤药物的价格受国家药品谈判和集中采购相关政策的影响较大，暂无充分的药物经济学依据对药品的选择做出推荐。

基于专家共识，建议在同等临床证据推荐下，结合月治疗费用或疗程费用、患者支付意愿和医保政策，优先选择性价比高的药物。

## 6.4 抗体类抗肿瘤药物的储存与配置管理

### 6.4.1 临床问题 8 储存管理

抗体类抗肿瘤药物易受温度、光照等环境因素影响。依据药品说明书抗体类抗肿瘤药物常规储存、运输温度为 2℃~8℃，避光保存。建议其储存、运输应严格按照说明书要求执行。

#### 6.4.2 临床问题 9 配置管理

国内上市的抗体类抗肿瘤药物，除原研曲妥珠单抗（复溶液中含有防腐剂）外，其他药物均不含防腐剂。建议抗体类抗肿瘤药物的配置应在无菌环境下，使用无菌设备，现配现用。在配置前应观察药物的性状，如出现浑浊、沉淀、变色、结晶等药物性状改变以及瓶身细微破裂，不得使用。同时制定相关药品配置追溯管理制度，并做到药品配置全过程可追溯。

抗体类抗肿瘤药物的配置对药物的稳定性和给药剂量的准确性有很大影响。配置中及配置后的稳定性受浓度、pH 值、机械力等因素影响。有研究表明，对抗体类药物进行稀释，会降低药物制剂中具有保护性的糖类、表面活性剂或精氨酸等辅料的浓度，进而影响药液本身的 pH 值和离子强度，可能会使蛋白质分子自身的聚合倾向受到影响，导致抗体分子化学稳定性降低<sup>[6]</sup>。另外，搅拌、震荡等操作产生的气-液界面积变化也可影响抗体类抗肿瘤药物分子的聚集水平，进而对药物稳定性产生影响。

建议抗体类抗肿瘤药物的配置应严格按照说明书的操作要求，在配置过程中应选择合适的溶媒种类和规格，避免过度震荡，确保药物充分溶解，配置后药物的终浓度应在适宜的范围之内（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。

#### 6.4.3 临床问题 10 输液监护

输注抗体类抗肿瘤药物应在具有完备抢救和复苏设备的环境中进行，药品输注前需按照说明书要求进行复温，建立有效静脉通道，输注过程中由专业护理人员定期巡视，调节适宜滴速，检查输液管路和患者情况。若出现输液反应，应按照输液反应处理流程进行处理。如有必要继续输注，应减慢滴速，输注结束后应用相应的溶媒冲管。

依据药品说明书，建议抗体类抗肿瘤药物由专业的护理人员采用推荐的输液器，以合适的输注速度，在规定时间内完成输注，并监护输注过程中可能发生的输液反应，以保证此类药物的用药安全（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。

抗体类抗肿瘤药物配置及输注要求，详见附录表 A.13。

### 6.5 抗体类抗肿瘤药物的联合用药

#### 6.5.1 临床问题 11 抗体类抗肿瘤药物与化疗药物联合使用

抗体类抗肿瘤药物多与其他化疗药联合使用，多数联用时无特殊要求；鉴于部分药物输液反应发生率较高且须及时鉴别，结合抗体类抗肿瘤药物临床研究的试验设计，建议本类药物在其他化疗药物之前使用，并留出观察时间<sup>[7]</sup>。（证据级别：B；推荐强度：弱推荐）

#### 6.5.2 临床问题 12 两种抗体类抗肿瘤药物的联合使用

抗体类抗肿瘤药物之间联合使用时应关注给药顺序，多数药品无特殊要求；有给药顺序要求的，推荐按照说明书或临床试验中的给药顺序给药（证据级别：B；推荐强度：强推荐）。

目前两种抗体类抗肿瘤药物联合使用的治疗方案并不少见，明确具体给药顺序建议的药品却比较有限。依据药品说明书：信迪利单抗联合贝伐珠单抗给药时，应首先给予信迪利单抗，间隔时间至少 5min。伊匹木单抗与纳武利尤单抗联用时，应先输注纳武利尤单抗之后同一天输注伊匹木单抗。帕妥珠单抗与

曲妥珠单抗联用时，二者必须序贯使用，可任意顺序给药，给予帕妥珠单抗后建议先观察 30~60min，再继续给予曲妥珠单抗或化疗。阿替利珠单抗与贝伐珠单抗联合用药时，应先输注阿替利珠单抗，之后在同一天内输注贝伐珠单抗。

### 6.5.3 临床问题 13 免疫检查点抑制剂与其他药物的联合使用

#### 6.5.3.1 ICI 与抗菌药物

抗菌药物的使用会影响肿瘤患者免疫治疗的总生存率和无进展生存率，对于接受免疫治疗的肿瘤患者，除非临床绝对必需，推荐在治疗前 1~3 个月内应避免使用抗菌药物（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。必须使用抗菌药物时，建议可推迟免疫治疗（证据级别：C；推荐强度：一般推荐）。

一项 Meta 分析显示，抗菌药物的使用与较短的总生存率和无进展生存率相关，同时疾病缓解率降低，疾病进展率增加<sup>[8]</sup>，但纳入的研究结果存在较大的异质性。有研究报道，在 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗前 2 个月或 1 个月内进行抗菌药物治疗，缩短了患者的无进展生存时间（progression-free survival, PFS）和总生存时间（overall survival, OS）<sup>[9]</sup>。ICI 治疗前使用抗菌药物比 ICI 治疗同时联合使用抗菌药物，患者具有更差的总生存率，但也有研究表明，PD-1 单抗和抗菌药物的组合通过诱导 T 细胞活化显示出协同的抗胰腺癌作用<sup>[10]</sup>。

接受抗菌药物治疗的患者，其免疫治疗结果差的原因与接受抗菌药物治疗患者抗体出现显著差异有关<sup>[11]</sup>。在肺癌患者中，抗菌药物与干扰素 $\gamma$ 、白细胞介素-8 和巨噬细胞炎性蛋白细胞因子的差异相关<sup>[11]</sup>。尽管尚不清楚抗菌药物是否导致这些差异，考虑到肿瘤患者使用抗菌药物较常见以及抗菌药物对免疫治疗效果的潜在不利影响，应避免联合使用抗菌药物。

#### 6.5.3.2 ICI 与质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPIs）

接受免疫治疗的患者，应谨慎联合使用 PPIs（证据级别：B；推荐强度：弱推荐）。必须使用抑制胃酸药物时，可优先选择组胺 H<sub>2</sub> 受体阻断剂（证据级别：C；推荐强度：弱推荐）。

早期的两项 Meta 分析显示，PPIs 的使用与 ICI 治疗患者的 OS 或 PFS 相关性差异无统计学意义<sup>[12-13]</sup>。一项 Meta 分析表明，在实体瘤患者中 PPIs 的使用降低 OS 和 PFS；在亚组分析中，非小细胞肺癌、尿路上皮癌和其他多种癌症类型与总体分析结果一致，但黑色素瘤患者的 PFS 结果与总体分析结果相反；65 岁以上的患者使用 PPIs 对预后也有不利影响<sup>[14]</sup>。研究表明，ICI 治疗开始前后 30 天内接受 PPIs 的患者，PPIs 的使用与预后不良显著相关<sup>[15]</sup>。PPIs 的使用对免疫治疗结果影响差异的原因在于 PPIs 可能干扰与 ICI 疗效相关的肠道微生物群<sup>[15]</sup>，同时 PPIs 可调节肿瘤微环境的 pH 值，促进免疫反应的发生、防止肿瘤免疫逃逸<sup>[16]</sup>。鉴于 PPIs 对免疫治疗的潜在影响，建议免疫治疗期间避免使用 PPIs 或改用组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂。

#### 6.5.3.3 ICI 与糖皮质激素药物

使用 GC 治疗免疫相关毒性或化疗预处理，并不会降低 ICI 治疗的 OS，不会影响预后（证据级别：B；推荐强度：弱推荐）。基线长期使用 GC 的患者不推荐 ICI 治疗（证据级别：B；推荐强度：弱推荐）。

肿瘤患者可能存在使用糖皮质激素（glucocorticoid, GC）的多种指征。考虑到糖皮质激素对 T 细胞功能的潜在抑制作用，因此使用糖皮质激素是否会影响 ICI 的疗效和安全性是临床关注的重要问题。

一项网状 Meta 分析结果显示, 在 OS 及 PFS 方面, 激素预处理组 (ICIs 联合铂类+紫杉醇) 与未处理组 (ICIs 联合铂类+白蛋白结合型紫杉醇) 差异无统计学意义; 在安全性方面, 3 级及以上不良反应率差异也无统计学意义<sup>[17]</sup>。回顾性分析表明, 糖皮质激素用于肿瘤相关并发症 (如脑水肿, 纳差、呼吸困难、乏力等) 是接受免疫治疗患者 PFS 和 OS 的独立危险因素, 非小细胞肺癌的亚组分析显示了类似的结果<sup>[18]</sup>。Meta 分析结果表明, 使用糖皮质激素治疗肿瘤相关并发症时, 糖皮质激素联合 ICIs 治疗患者组的 PFS 和 OS 更差, 而糖皮质激素用于治疗非恶性肿瘤相关适应症和免疫治疗相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 时对患者的 PFS 和 OS 无影响<sup>[18]</sup>。

#### 6.5.3.4 ICIs 与微生态药物<sup>[19]</sup>

目前没有确切临床证据表明改善肠道菌群的药物能够增强免疫治疗效果 (证据级别: C; 无明确推荐)。

肠道菌群可影响免疫治疗的效果, 在系统性免疫反应方面起着重要的作用。大量的研究表明, 肠道菌群的组成是调节宿主对抗免疫治疗反应的重要因素, 许多药物能通过影响肠道菌群而影响免疫治疗的效果<sup>[20-23]</sup>。理论上, 益生菌制剂有益于接受 ICIs 治疗的患者, 然而活细菌难以通过上消化道的酸性环境, 目前尚无较高级别的临床证据表明益生菌或益生元的使用与免疫治疗结果的改善明确相关。基于目前临床研究结果, 不建议常规使用益生菌补充剂。

抗菌药物会影响肠道菌群, 然而有研究表明, 接受抗菌药物治疗后使用益生菌可能会产生相反的效果, 并延迟肠道菌群的恢复<sup>[24]</sup>。一项对黑色素瘤患者的小型研究表明, 服用益生菌补充剂使得应答率降低 70%<sup>[25]</sup>。

饮食干预是最经济有效的调节肠道菌群的手段。有证据表明, 饮食方案的改变可以在 5 天内显著改变肠道微生物群<sup>[24]</sup>。考虑到饮食管理的复杂性, 建议由专业的营养师提供可执行的饮食方案。

#### 6.5.4 临床问题 14 抗体类抗肿瘤药物的给药途径

依据药品说明书, 恩沃单抗、地舒单抗通过皮下注射给药, 其他在我国上市的抗体类抗肿瘤药物均为静脉给药 (证据级别: A; 推荐强度: 强推荐)。

对于晚期肿瘤并发恶性胸腔积液的患者, 有研究表明, 可给予贝伐珠单抗联合化疗药物行腔内灌注<sup>[26]</sup>。基于目前研究证据级别较低, 无法对贝伐珠单抗胸腔灌注治疗恶性胸腔积液做统一推荐 (证据级别: C; 无明确推荐)。

恶性胸腔积液为晚期肺癌的常见并发症, 易反复发作且影响治疗效果, 严重影响患者生存质量, 与不良预后相关。有研究显示, 肿瘤分泌的血管内皮生长因子 (VEGF) 通过与血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 结合, 促进新生血管生成并增加微血管通透性是新的可能机制<sup>[26]</sup>。也有综述论证贝伐珠单抗联合化疗胸腔灌注治疗该并发症的临床疗效和安全性, 目前国内外关于腹腔灌注贝伐珠单抗缺乏统一的剂量标准、给药间隔和疗程。在大多数研究中, 腹腔灌注贝伐珠单抗的剂量为 100~300 mg/次, 也有研究单次给药剂量为 5mg/kg<sup>[26]</sup>。此外, 还有研究比较低剂量 (3 mg/kg) 和高剂量 (5 mg/kg) 贝伐珠单抗治疗腹腔积液的临床疗效, 结果显示, 不同剂量下疗效差异无统计学意义, 但高剂量组出现更多不良事件<sup>[27]</sup>。在一项贝伐珠单抗腹腔灌注治疗顽固性恶性腹腔积液的前瞻性研究中, 研究者评估了每周给予贝伐珠单抗 2.5mg/kg、5mg/kg 和 7.5mg/kg 的耐受性和安全性, 结果表明, 3~4 级不良反应发生率

为7.7%<sup>[28]</sup>。

## 6.6 抗体类抗肿瘤药物不良反应监护与治疗药物调整

抗体类抗肿瘤药物的不良反应与其制剂特点及作用靶点有明显的相关性。抗体药物会引起机体的免疫反应，输注反应等不良反应；ADC药物同时具有抗体药物与细胞毒药物的毒性，血液学不良反应发生率明显高于普通抗体药物。ICIs药物常见免疫相关性不良反应（irAEs），人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, Her-2）靶点药物应注意心脏不良反应、治疗血液肿瘤的抗体药物应关注病毒再激活等不良反应。此外，同一类药物的不同类型不良反应发生率存在明显差异，如ICIs的帕博利珠单抗注射液免疫性肝不良反应的发生率为0.9%，而纳武利尤单抗注射液的发生率则为6.5%，因此了解药物不良反应的类型、发生率及处置与药学监护方法有助于根据患者个体特征选择药物，提升患者治疗的安全性。

任何一项临床研究中观察到的不良反应的发生率不能与另一个临床研究观察到的不良反应发生率直接比较，也可能不能反映临床实践中的实际发生率。本指南的不良反应等安全性信息来源于附录表A.14中相关临床试验研究。

### 6.6.1 临床问题 15 用药前基线监测指标的建立

不同抗体类抗肿瘤药物的不良反应差异性较大，发生的时间和严重程度均不同，为有效甄别和预防相关不良反应，依据药品说明书及相关指南<sup>[29-30]</sup>建议治疗开始前，应根据临床实际用药情况建立基线检测指标（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。

### 6.6.2 临床问题 16 皮肤不良反应的药学监护

#### 6.6.2.1 皮肤不良反应的临床症状

皮肤不良反应是抗体类抗肿瘤药物常见的不良反应，发生于治疗的各个阶段，多数较轻。常表现为痤疮样皮疹、瘙痒、脱发、手足皮肤反应、白癜风等症状，其中皮疹是该类药物单用或联合使用中最为普遍的皮肤不良反应。

#### 6.6.2.2 皮肤不良反应的处置建议

根据不良反应严重程度选择不同剂型的糖皮质激素药物进行对症处置。1~2级皮疹可继续抗体类药物治疗并同时进行局部皮质类固醇治疗；表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）及Her-2药物引起的皮疹可考虑口服四环素类抗生素至少6周；3级皮疹建议使用短疗程全身性皮质类固醇，并及时就医（证据级别：B；推荐强度：弱推荐）。

当出现史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）或中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）等罕见且有致命风险症状时应永久停止该类药物治疗。ICIs所致皮疹的具体处置可参考免疫检查点抑制毒性管理相关指南进行处置<sup>[29-30]</sup>，尤其是一些特殊的不良反应类型，如卡瑞利珠单抗的反应性毛细血管增生症<sup>[30]</sup>。

使用不良反应发生率较高的药物时，患者应避免经常用热水冲洗，包括洗手、淋浴、沐浴；避免皮肤刺激，使用不含酒精的润肤霜，优选含尿素（5%~10%）润肤霜；避免过度阳光暴露；使用防晒指数SPF $\geq$ 15的防晒霜且每2h涂抹1次（证据级别：B；推荐强度：弱推荐）。

常见皮肤不良反应见附录表A.15。

## 6.6.3 临床问题 17 输液反应的药学监护

### 6.6.3.1 输液反应的临床症状

不同抗体类抗肿瘤药物引起的输液相关反应（Infusion Related Reactions, IRR）在病因和症状方面具有较高的异质性，其中速发型输液反应常表现为轻度至重度潮红、寒战、发热、心动过速、高血压、呼吸困难、恶心、呕吐及晕厥症状<sup>[31-32]</sup>。不同药物引起IRR的发生率差异较大，如恩美曲妥珠单抗为4.0%，曲妥珠单抗为40%，而利妥昔单抗高达77%<sup>[32-33]</sup>。迟发型反应通常在给药后1~2h或14d前后出现，常见皮疹、血管炎、多形性红斑，较严重的症状包括SJS和TEN<sup>[33-35]</sup>，IRR是用药过程中药学监护的重点。

抗体类抗肿瘤药物的超敏反应分为过敏性和非过敏性两类<sup>[36]</sup>，输液反应可能是某单一机制引起的，也可能是多种机制共同引起的，详见附录表A.16。

### 6.6.3.2 输液反应的处置建议

（1）高危因素评估<sup>[37]</sup>：多数抗体类抗肿瘤药物的治疗过程可能伴有某种类型的IRR，其临床症状可能在输液第1天或之后几天出现，表现程度各有不同。药师在患者使用前，尤其是首次使用前应了解患者是否伴有IRR高危因素（**证据级别：C；推荐强度：弱推荐**）。可能的危险因素包括：①多次给药（**证据级别：B；推荐强度：弱推荐**）；②药物因素；③年龄；④基础疾病（如慢性呼吸道疾病、心血管疾病、肥大细胞增多症或克隆性肥大细胞病）；⑤是否有严重的过敏性病史；⑥使用增加风险的药物（如 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂等）；⑦高肿瘤负荷（治疗初期存在肿瘤溶解高风险时，可考虑预处理）（**证据级别：A；推荐强度：强推荐**）。

#### （2）输液反应的药学监护流程

①用药前高危因素筛查：通过药学问诊鉴别输液反应的高危患者；②快速识别IRR症状：根据FDA关于治疗用蛋白产品免疫原性评价指导原则<sup>[38]</sup>，建议基于以下3种标准作为超敏反应诊断的依据：一是主要皮肤和/或黏膜组织相关症状（如全身性荨麻疹、瘙痒或潮红、嘴唇-舌部悬雍垂肿胀）的急性发作（几分钟至数小时）；二是呼吸衰竭（如呼吸困难、喘息、支气管痉挛、喘鸣、呼气峰流量减少、低氧血症）、血压降低；三是终末器官功能障碍相关症状（如低血压、晕厥、失禁）和胃肠道症状（如腹部绞痛、呕吐）等（**证据级别：A；推荐强度：强推荐**）。③根据患者IRR的类型，按照相关指南<sup>[36]</sup>给予对症处置：出现呼吸道症状和（或）低血压患者，过敏反应可能性大，应给予肾上腺素、液体复苏等；无呼吸道症状和（或）低血压症状的患者则超敏反应可能性大，1~2级反应可尝试通过调低滴速改善输液反应，同时给予抗组胺和（或）糖皮质激素等药物；3~4级反应则要立即停止输注并给予抗组胺和（或）糖皮质激素等药物，不推荐患者再次使用（**证据级别：A；推荐强度：强推荐**）。

抗体类抗肿瘤药物输液反应情况详见附录表 A.17。

## 6.6.4 临床问题 18 肺不良反应的药学监护

### 6.6.4.1 肺不良反应常见临床症状

抗体类抗肿瘤药物肺不良反应的发生率较低，ICIs肺不良反应的发生率约为5%<sup>[39]</sup>高于其他抗体类抗肿瘤药物。肺不良反应可危及生命，是抗体类抗肿瘤药物引起死亡的重要原因之一，从给药开始到停药后均可能出现，应全程进行监测。该类药物最常见的肺不良反应为非感染性肺炎，属于药物诱导的间质性肺疾病，如免疫性相关性肺炎及以EGFR为靶点的抗体类药物引起的间质性肺炎。曲妥珠单抗输注

过程中可能引起呼吸衰竭等症状为呼吸困难、活动耐量下降及咳嗽，也可出现发热、胸痛等表现<sup>[39-40]</sup>。恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗报告过致死性的肺不良反应<sup>[24,41]</sup>，二者的药品说明书中分别对可能导致的间质性肺病进行了警示，恩美曲妥珠单抗非感染性肺炎和放射性肺炎的发生率分别为0.8%~1.1%和1.8%<sup>[9]</sup>。

#### 6.6.4.2 肺不良反应处置建议

根据影像学和临床表现对肺不良反应进行分级。免疫检查点抑制相关性肺炎按照CSCO<sup>[27]</sup>或美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南<sup>[28]</sup>建议进行分级及对症处置，包括停用可疑药物以及糖皮质激素治疗，糖皮质激素治疗效果不佳时，可选用英夫利西单抗、吗替麦考酚酯等药物治疗。或按照药品说明书进行用药调整：当发生中度（2级）及以上肺炎时需中断抗体类抗肿瘤药物治疗，3级及以上肺炎患者需考虑永久停用该类药物治疗（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。

抗体类抗肿瘤药物相关肺不良反应发生情况详见附录表A.18。

### 6.6.5 临床问题19 肾不良反应的药学监护

#### 6.6.5.1 肾不良反应的临床症状

抗体类抗肿瘤药物的肾不良反应多与其作用机制相关，常见有免疫相关性肾损伤、蛋白尿与血尿。蛋白尿及血尿主要与抗体类抗肿瘤药物影响了肾脏的微血管及上皮引起通透性变化及出血有关。免疫相关性肾不良反应总体发生率较低，常在用药后数周至数月发生，多表现为急性肾小管间质性肾炎，联合用药可加重肾不良反应。

#### 6.6.5.2 肾不良反应的处置建议

建议在用药起始及用药期间检测肾功能；发生2级肾不良反应时应暂停使用抗体类抗肿瘤药物，每3~7天检查肌酐和尿蛋白，并予糖皮质激素治疗；发生3级以上肾脏不良反应时患者应永久停止该类药物治疗，并使用糖皮质激素治疗，如病情相对严重或迁延不愈，也可考虑适度增加激素及延长疗程，或加用其他免疫抑制治疗如英夫利西单抗、吗替麦考酚酯等<sup>[29-30]</sup>（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。

抗体类抗肿瘤药物的肾不良反应详见附录表A.19。

### 6.6.6 临床问题20 肝不良反应的药学监护

#### 6.6.6.1 肝不良反应的分类

肝不良反应主要涉及3类：第一类免疫相关性肝不良反应，发生率约为5%~10%，最早可于治疗后两周左右发病，联合其他ICIs会增加肝不良反应发生率；免疫相关性肝不良反应发生通常隐匿，可不伴随明显的临床表现，用药后定期监测肝功能有助于早期发现<sup>[42]</sup>。第二类血液肿瘤抗体药物有引起病毒性肝炎再激活的潜在风险<sup>[39]</sup>，我国成人感染肝炎病毒比例较高，此类患者接受抗肿瘤药物治疗前，均应常规建立病毒感染状态评估的基线。第三类为常见的药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI），类似于传统细胞毒药物所引起的肝细胞损伤与胆汁淤积性损伤。其中，发生率较高的是ADC药物中的偶联细胞毒药物引起的肝功能损伤，类似于传统细胞毒药物所引起的肝细胞损伤与胆汁淤积性损伤，例如奥加伊妥珠单抗引起的严重肝不良反应。

#### 6.6.6.2 肝不良反应常见的临床症状

由于缺乏特异性诊断标志物，DILI的诊断目前仍是基于详细的病史采集、临床症状和体征、血清生化学、病因学检查、影像学和组织学等的排他性策略，具体的诊断和鉴别诊断流程、策略可参照《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[44]</sup>。肝不良反应分级是按照肝功能丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）的升高水平和是否存在胆红素、国际标准化比值、白蛋白的异常进行分级。

### 6.6.6.3 肝不良反应的处置建议

（1）抗体类抗肿瘤药物治疗前应对所有患者进行标准的肝脏生化检查，以评估基线是否存在肝损伤，治疗中和治疗后，也要定期监测生化指标以监测肝损伤的发生。对于存在病毒性肝炎再激活风险的抗体类抗肿瘤药物，除了标准的肝脏生化检查，必须对患者在治疗前进行病毒性肝炎筛查，至少应包括乙肝表面抗原（HBsAg）和乙肝核心抗体（HBcAb），根据结果选择性进行乙型肝炎病毒（HBV）DNA基线建立等，根据检查结果对患者进行病毒性肝炎再激活的风险分级，实施分级管理<sup>[41]</sup>（**证据级别：A；推荐强度：强推荐**）。

（2）早期发现DILI信号并采取合适的措施，有助于最大程度预防DILI的发生：①尽可能避免有肝不良反应的药物联合应用；②详细询问病史，对有肝脏基础疾病或其他潜在高风险的人群慎重选用有潜在肝不良反应的药物；③提高患者定期DILI监测的依从性，并避免患者擅自服用其他有潜在肝不良反应的任何药物、草药或保健品。DILI治疗药物的预防性使用对降低血液病患者DILI的整体证据有限，原则上不鼓励对所有患者预防性使用肝损伤治疗药物。高风险人群的下述情况可考虑预防性使用保肝药物：在首（前）次抗肿瘤治疗中发生了中重度DILI，患者需要再次暴露于同一抗肿瘤治疗方案（再激发），或使用有肝不良反应较高风险的其他治疗方案<sup>[43]</sup>。

（3）DILI的药物治疗应针对药物引起的不同肝损伤类型和严重程度，结合目前的循证医学证据，合理选择。作用机制相同或类似的多药联合应用目前无循证医学证据支持，临床实践中应避免联合使用。药物选择：①药物导致的病毒性肝炎再激活：强效、高耐药屏障及安全性良好的核苷（酸）类一线抗病毒药物，如恩替卡韦、替诺福韦酯和替诺福韦艾拉酚胺是主要的治疗手段<sup>[45]</sup>（**证据级别：A；推荐强度：强推荐**）。②ICIs导致的DILI：激素和免疫抑制剂是主要的治疗手段，可参照欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）、NCCN以及CSCO等指南进行相应管理（**证据级别：A；推荐强度：强推荐**）。③肝细胞损伤型DILI：以降低ALT、AST为主，在DILI领域的整体证据不充分，仅少数药物开展了RCT研究。如：异甘草酸镁的随机对照研究证实可有效安全地治疗急性DILI<sup>[46]</sup>（**证据级别：A；推荐强度：强推荐**）。

抗体类抗肿瘤药物肝不良反应详见附录表 A.20。

## 6.6.7 临床问题 21 血液学不良反应的药学监护

### 6.6.7.1 血液学不良反应的临床症状

（1）ICIs引起的血液学不良反应多为irAEs，常见血液学不良事件为贫血（19.62%）、血小板减少症（11.58%）、发热性中性粒细胞减少症（8.68%）、中性粒细胞减少症（6.64%）、全血细胞减少症（3.49%）、免疫性血小板减少性紫癜（3.10%）、弥漫性血管内凝血（2.94%）、自身免疫性溶血性贫血（2.90%）、白细胞减少症（2.27%），淋巴结病（2.27%）等<sup>[47]</sup>。血液不良反应的中位发病时间一般为5.7周，但可能在1~84周之间<sup>[48-49]</sup>。溶血性贫血和免疫性血小板减少性紫癜是较常见的血液毒性，

中位发病时间为 40 天<sup>[46]</sup>；有研究显示，所有级别和 3~5 级贫血的发生率分别为 9.8%和 5%<sup>[49]</sup>；如果出现多个细胞系受到影响<sup>[50]</sup>，应对单纯红细胞再生障碍性贫血<sup>[51]</sup>、自身抗体<sup>[52]</sup>、再生障碍性贫血和骨髓抑制情况进行评估。血小板减少症相对少见，所有级别的血小板减少症发生率约为 2.8%，3~5 级为 1.8%<sup>[53]</sup>；血小板减少症发生时须评估血小板减少的原因，与凝血因子相关的获得性出血异常考虑与 VIII 因子相关<sup>[54]</sup>。

(2) 血液学不良反应是 ADC 类药物常见的不良反应，不同 ADC 类药物的抗体和细胞毒性药物不同，不良反应也不同，包括全血细胞减少、中性粒细胞减少症、血小板减少症等，严重的血液学不良反应可进一步增加出血和感染的风险。

在全球人群中，恩美曲妥珠单抗引起所有级别的血小板减少症发生率为 20%~38%，3 级及以上的发生率为 2%~13%<sup>[53]</sup>；亚洲人群血小板减少症发生风险更高，发生率达 52.5%~69.8%，3 级及以上的发生率为 29.8%~45.0%<sup>[54]</sup>。中性粒细胞减少可能与原发疾病、靶标细胞的性质或细胞毒性药物的骨髓抑制效应有关<sup>[55]</sup>。维迪西妥单抗是一种与甲基澳瑞他汀 E (MonoMethyl auristatin E, MMAE) 偶联的抗 HER-2 抗体，中性粒细胞减少发生率为 41.9%，3 级及以上发生率为 14%<sup>[56]</sup>。奥加伊妥珠单抗是一种靶向 CD22 的 ADC，常见的 ( $\geq 20\%$ ) 血液学不良反应为血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少伴发热，当与细胞毒药物联合使用时血液学不良反应的发生率更高<sup>[57]</sup>。贝林妥欧单抗用于治疗成人复发或难治性前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病时，中性粒细胞减少症发生率 31%，3 级及以上发生率 28%；贫血发生率 25%，3 级及以上发生率 19%；血小板减少症 21%，3 级及以上发生率 18%；白细胞减少症 8%，3 级及以上发生率 7%<sup>[58]</sup>。

(3) 其他抗体类抗肿瘤药物：单药使用时血液学不良反应并非其常见的不良反应，联合化疗时可能导致化疗相关的血液学不良反应发生率增加。

#### 6.6.7.2 血液学不良反应的处置建议

对于 ICI 相关血液学不良反应按照 CSCO 或 NCCN 指南建议进行分级及对症处置。对于 3 级以上血液学不良反应，通常采取停药，大剂量激素治疗为主，必要时加用其他免疫抑制剂，同时做好感染防控和支持治疗。对于 ADC 类药物发生血液学不良反应时，依据药品说明书进行剂量调整。双特异性抗体及其他抗体类抗肿瘤药物发生血液学不良反应时，多不建议减量给药<sup>[59-60]</sup>，可依据 CSCO 或 NCCN 指南对中性粒细胞减少或血小板减少进行预处理或对症治疗（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。具体药物调整建议见附录表 A.21-24。

### 6.6.8 临床问题 22 心血管不良反应的药学监护

#### 6.6.8.1 心血管不良反应的临床症状

抗 HER-2 类药物的心脏不良反应较为常见<sup>[61]</sup>，与其抑制心肌细胞中 HER-2 表达，导致良性心肌细胞超微结构改变，进而产生可逆的 II 型心脏不良反应<sup>[62]</sup>有关。临床通常表现为左心功能不全如 LVEF 下降、心律不齐、心肌病变、高血压等，严重时可发生充血性心力衰竭甚至心脏性死亡。

抗血管生成类药物的心血管不良反应发生机制尚不明确，可能与其调节血管收缩和维持血压等生理作用相关。此外，VEGF 可调节一氧化氮和前列环素的产生抑制血小板聚集，与其治疗期间诱发动脉或静脉血栓栓塞有关<sup>[62-63]</sup>。临床常见的心血管不良反应为高血压、充血性心力衰竭和血栓栓塞。

ICIs 的心血管不良反应发生率较低，但致死性较高，临床表现以心肌病变（心肌炎为主）、心包积液、心律失常、急性冠脉综合征和瓣膜病变等常见，其中心肌炎的致死率高达 39.7%~50%。PD-1/PD-L1 抑制剂比 CTLA-4 抑制剂更易出现心肌炎或心包疾病，可能与较高起始剂量（如纳武利尤单抗 $\geq 3$  mg/kg）有关。有研究提示，两种 ICIs 的联合使用会增加心肌炎的发生率，其出现心血管不良反应的死亡率（66%）也明显高于单药治疗（44%）<sup>[63-64]</sup>。

抗 CD 系列抗体类药物的心血管不良反应的作用机制尚不明确，但研究显示有心脏基础疾病的患者心脏不良反应发生几率加大；抗 CD 系列抗体药物常见输注反应期间的心房颤动、心动过速等也可导致心脏不良反应的发生<sup>[59]</sup>。

ADC 因抗体和携带的细胞毒性药物不同，不良反应发生率不同。其心脏不良反应是由具 HER-2 靶点特性的 ADC 药物引起，与抗 HER-2 类单抗的心血管不良反应相似，临床主要表现为 LVEF 下降<sup>[60]</sup>。

#### 6.6.8.2 心血管不良反应的处置建议

应加强患者用药前评估，建立心电图、超声心动图及肌钙蛋白水平等监测指标基线，纠正心血管疾病等危险因素，及时规范治疗合并的心血管疾病；对既往接受过蒽环类药物治疗的患者，需加强监护<sup>[65-66]</sup>；对于治疗中出现的心血管不良反应，根据临床表现结合常见不良反应术语评定标准（common terminology criteria for adverse events, CTCAE）和相关指南，明确心血管不良反应类型及分级，给予规范的对症治疗并做出是否停药的决策（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。

抗体类抗肿瘤药物心血管不良反应详见附录表A.25。

### 6.6.9 临床问题 23 消化道不良反应的药学监护

#### 6.6.9.1 消化道不良反应的临床症状

抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应主要分 3 类，一类为 ICIs 所导致的免疫相关性胃肠道毒性反应，包括免疫性腹泻与结肠炎、免疫性胰腺毒性等；第二类为抗血管生成抗体类药物所导致的胃肠道穿孔；第三类为常见的恶心、呕吐、腹泻、便秘等症状，其中 ADC 药物发生率较高。

#### 6.6.9.2 消化道不良反应的处置建议

（1）免疫相关性消化道不良反应：CTLA-4 单克隆抗体消化道不良反应发生率高于 PD-1/PD-L1 单克隆抗体，且二者联合使用会显著增高消化道毒性的发生率及严重程度。免疫相关性消化道不良反应可发生于药物使用后的任何时间，甚至治疗结束后数月均有可能发生。建议尽早识别、及时足量激素治疗、快速升级。根据严重程度分级，给予分层治疗。轻度（1 级）腹泻与任意等级的无症状淀粉酶、脂肪酶升高一般不需停止 ICIs 治疗，仅进行对症处理（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。2 级以上腹泻与任意等级的胰腺炎需暂停或永久停止该类药物治疗并使用糖皮质激素治疗，若 2 天内症状无缓解，考虑加用英夫利西单抗，4 级不良反应需永久停用该类药物治疗（证据级别：A；推荐强度：强推荐）。具体分级与对症治疗可参照 NCCN 以及 CSCO 等指南进行处置。

（2）胃肠道穿孔是抗血管生成药物的常见不良反应。其中，贝伐珠单抗用于一线治疗卵巢癌时发生率为 2%<sup>[67]</sup>，作用机制可能与抑制微循环导致的胃肠道局部缺血有关；发生时间为贝伐珠单抗治疗后的 50 天内，严重程度因人而异，轻者没有任何症状，仅在影像学检查中体现；严重的患者伴有腹部脓肿、瘘管形成等。对有腹腔炎症、肿瘤坏死、胃肠道梗阻等症状的患者建议慎用贝伐珠单抗；治疗期间

患者若有腹痛等现象出现时，需及时排查是否有胃肠道穿孔的可能；出现胃肠道穿孔，应立即给予相应对症治疗并永久停用贝伐珠单抗<sup>[67]</sup>。

(3) 恶心、呕吐等常见消化道不良反应：几乎所有的抗体类抗肿瘤药物都有可能出现恶心、呕吐等常见的消化道不良反应。在国内外指南中，国内上市的抗体类抗肿瘤药物除 ADC 药物以外均为极低致吐风险 ( $\leq 10\%$ )，ADC 药物为低致吐风险 ( $30\% \geq \text{发生率} \geq 10\%$ )，给予常规止吐方案对症处置即可<sup>[68]</sup> (证据级别：A；推荐强度：强推荐)。

抗体类抗肿瘤药物消化道不良反应详见附录表 A.26。

## 6.7 抗体类抗肿瘤药物的患者用药教育

### 临床问题 24 患者用药教育要点

抗体类抗肿瘤药物的给药过程在医疗机构内完成，但很多不良反应发生在医疗机构之外，因此，有必要对患者进行用药教育。用药教育内容包括药品名称、药品保存方式、用药目的、药品剂量、用药频次、可能发生的不良反应类别、不良反应的主要临床表现、不良反应的程度判断、基本处理常识、需要定期监测的相关指标等。

关于用药目的、药品名称、药品剂量、给药频次等内容，在前文已有详细总结和推荐。关于不良反应的教育，建议依据药品说明书对十分常见的 (发生率 $\geq 10\%$ ) 不良反应和黑框警告的不良反应进行重点告知，详见附录表 A.27；对于方便识别轻重程度和轻症时可居家处理的患者，应进行不良反应详细教育，如皮疹、腹泻等，具体情况见附录表 A.28。对发生严重不良反应的患者，建议及时就医处理。

附录A  
(资料性)  
正文中出现的表格

表A.1 NMPA批准上市的抗体类抗肿瘤药物基本信息

	作用靶点	通用名	商品名	生产厂家	上市时间	适应症	规格	备注
1	PD-L1	度伐利尤单抗注射液	英飞凡	阿斯利康投资(中国)有限公司	2019. 12	肺癌	500mg/10mL; 120mg/2.4mL	
2		阿替利珠单抗注射液	泰圣奇	上海罗氏制药有限公司	2020. 02	肺癌、肝细胞癌	1200mg/20mL	
3		舒格利单抗注射液	择捷美	基石药业(苏州)有限公司	2021.12	非小细胞肺癌	600mg/20mL	
4		恩沃利单抗注射液	恩维达	江苏先声药业有限公司	2021. 11	MSI-H或dMMR的晚期实体瘤、结直肠癌、疾病进展且无满意替代方案的晚期实体瘤	200mg/1mL	
5	PD-1	纳武利尤单抗注射液	欧狄沃	百时美施贵宝(中国)投资有限公司	2018.06	肺癌、食管癌、头颈鳞癌	40mg/4mL; 100mg/10mL	
6		帕博利珠单抗注射液	可瑞达	默沙东(中国)有限公司	2018.07	黑色素瘤、肺癌、食管癌、头颈鳞癌、结直肠癌	100mg/4mL	
7		特瑞普利单抗注射液	拓益	上海君实生物医药科技股份有限公司	2018.12	黑色素瘤、尿路上皮癌、鼻咽癌	240mg/6mL; 100mg/2.5mL; 80mg/2mL	
8		信迪利单抗注射液	达伯舒	信达生物制药(苏州)有限公司	2018. 12	肺癌、淋巴瘤、肝细胞癌	100mg/10mL	
9		注射用卡瑞利珠单抗	艾瑞卡	苏州盛迪亚生物医药有限公司	2019. 05	肺癌、食管癌、淋巴瘤、肝细胞癌、鼻咽癌	200mg	
10		替雷利珠单抗注射液	百泽安	百济神州(上海)生物科技有限公司	2019.12	肺癌、淋巴瘤、尿路上皮癌、肝细胞癌	100mg/10mL	
11		派安普利单抗注射液	安尼可	正大天晴康方(上海)生物医药科技有限公司	2021. 08	霍奇金淋巴瘤	100mg/10mL	

表A.1 NMPA批准上市的抗体类抗肿瘤药物基本信息（续表）

作用靶点	通用名	商品名	生产厂家	上市时间	适应症	规格	备注
12	赛帕利单抗注射液	誉妥	广州誉衡生物科技有限公司	2021.08	霍奇金淋巴瘤	120mg/4mL	
13	斯鲁利单抗注射液	汉斯状	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2022.3	MSI-H 的成人晚期实体瘤；胃癌；结直肠癌；既往疾病进展且无替代方案的其他晚期实体瘤	100mg/10mL	
14	CTLA-4 伊匹木单抗注射液	逸沃	百时美施贵宝(中国)投资有限公司	2021.10	胸膜间皮瘤	50mg/10mL; 200mg/40mL	
15	Her-2 注射用曲妥珠单抗	赫赛汀	上海罗氏制药有限公司	2009.07	乳腺癌、胃癌	440mg/20mL	
16		汉曲优	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2020.08	乳腺癌、胃癌	150mg	生物类似药
17	帕妥珠单抗注射液	帕捷特	上海罗氏制药有限公司	2018.12	乳腺癌	420mg/14mL	
18	注射用恩美曲妥珠单抗	赫赛莱	上海罗氏制药有限公司	2020.01	乳腺癌	100mg; 160mg	ADC
19	注射用伊尼妥单抗	赛普汀	三生国健药业(上海)股份有限公司	2020.06	乳腺癌	50mg	
20	注射用维迪西妥单抗	爱地希	荣昌生物制药(烟台)股份有限公司	2021.06	胃癌	60mg	ADC
21	EGFR 西妥昔单抗注射液	爱必妥	默克雪兰诺有限公司	2005.12	结直肠癌；头颈部鳞癌	100mg/20mL	
22	尼妥珠单抗注射液	泰欣生	百泰生物药业有限公司	2008.01	鼻咽癌	50mg/10mL	
23	CD20 利妥昔单抗注射液	美罗华	上海罗氏制药有限公司	2006.08	非霍奇金淋巴瘤；慢性淋巴细胞白血病	100mg/10mL; 500mL/50mL	
24		汉利康	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2019.02	非霍奇金淋巴瘤；慢性淋巴细胞白血病		生物类似药
25	奥妥珠单抗注射液	佳罗华	上海罗氏制药有限公司	2021.06	滤泡性淋巴瘤	1000mg/40mL	

表A.1 NMPA批准上市的抗体类抗肿瘤药物基本信息（续表）

	作用靶点	通用名	商品名	生产厂家	上市时间	适应症	规格	备注
26	CD30	注射用维布妥昔单抗	安适利	武田药品（中国）有限公司	2020.05	间变性大细胞淋巴瘤；霍奇金淋巴瘤	50mg	ADC
27	CD22	注射用奥加伊妥珠单抗	贝博萨	辉瑞投资有限公司	2021.12	B 细胞急性淋巴细胞性白血病	1mg	ADC
28	CD3, CD19	注射用贝林妥欧单抗	倍利妥	上海勃林格殷格翰药业有限公司	2020. 12	B细胞急性淋巴细胞白血病	35ug	双特异性抗体
29	CD38	达雷妥尤单抗注射液	兆珂	西安杨森制药有限公司	2019. 07	多发性骨髓瘤	100mg/5mL; 400mg/20mL	
30	VEGF	贝伐珠单抗注射液	安维汀	上海罗氏制药有限公司	2010. 02	结直肠癌；非小细胞肺癌；胶质母细胞瘤；肝癌；卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌；宫颈癌	100mg/4mL	
31			达攸同	信达生物制药（苏州）有限公司	2020. 06	结直肠癌；非小细胞肺癌；胶质母细胞瘤；肝癌；卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌；宫颈癌		生物类似药
32			安可达	齐鲁制药有限公司	2019.12	结直肠癌；非小细胞肺癌；胶质母细胞瘤；卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌；宫颈癌		生物类似药
33			博优诺	山东博安生物技术有限公司	2021. 04	结直肠癌；非小细胞肺癌；胶质母细胞瘤；卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌；宫颈癌		生物类似药
34			艾瑞妥	苏州盛迪亚生物医药有限公司	2021. 06	结直肠癌；非小细胞肺癌；胶质母细胞瘤		生物类似药
35			朴欣汀	东曜药业有限公司	2021. 11	结直肠癌；非小细胞肺癌		生物类似药
36			贝安汀	海正生物制药有限公司	2021. 11	结直肠癌；非小细胞肺癌		生物类似药
37			汉贝泰	上海复宏汉霖生物制药有限公司	2021.11	结直肠癌；非小细胞肺癌		生物类似药
38			普贝希	百奥泰生物制药股份有限公司	2021. 11	结直肠癌；非小细胞肺癌	100mg/4mg; 400mg/16mL	生物类似药
39	RANKL	地舒单抗注射液	安加维	美国安进制造有限公司	2019.05	实体瘤骨转移、多发性骨髓瘤骨相关事件预防；骨巨细胞瘤	120mg/1.7mL	

注：MSI-H：微卫星高度不稳定性（high levels of microsatellite instability）；dMMR：错配修复缺陷（DNA mismatch repair gene deficiency）；PD-L1：程序性死亡受体配体1；PD-1：程序性死亡受体1；HER-2：人表皮生长因子受体2；EGFR：表皮生长因子受体；VEGF：血管内皮生长因子；VEGFR：血管内皮生长因子受体；Her-2：人表皮生长因子受体2（Human

Epidermal Growth Factor Receptor 2)；RANKL：核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand）

表 A. 2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性

通用名	人源化程度	Ig 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体 (ADA) 发生率				
							用药方案	全球患者		中国患者	
								例数	发生率 (%)	例数	发生率 (%)
度伐利尤单抗注射液	人源化	IgG1 κ	L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、α,α-海藻糖二水合物、聚山梨酯 80 和注射用水	5.6 L	约 18 d	8.2mL/h	单药	2280	3		
阿替利珠单抗注射液	人源化	IgG1	L-组氨酸, 冰醋酸, 蔗糖, 聚山梨酯 20 和注射用水	中央室分布容积为 3.28 L, 稳态容积为 6.91 L	27 d	0.200 L/d	单药		13.1~36.4		
舒格利单抗注射液	重组全人源化	IgG4	组氨酸、盐酸组氨酸、甘露醇、氯化钠、聚山梨酯 80	4.25 L (变异率 24.18%)	17.56d(变异率 6.24%)	0.176 L/d (变异率 32.98%)	单药	309	9	309	1.6
恩沃利单抗注射液	重组全人源化	IgG1 Fc 融合蛋白	醋酸钠、脯氨酸、聚山梨酯 20、冰醋酸	0.181~0.257 L (单次给药) 0.12~0.412 L (多次给药)	208.6~646.4 h (单次给药), 168.3~555.0 h (多次给药)	0.0003~0.0008 L/h (单次给药), 0.0004~0.0009 L/h (多次给药)	单药	17	41.2		
纳武利尤单抗注射液	人源化	IgG4	枸橼酸钠二水合物、氯化钠、甘露醇、喷替酸、聚山梨酯 80、盐酸、氢氧化钠、注射用水	6.6L	25d	7.91mL/h	单药 联合 伊匹 木单 抗	2232	12.9	296	5.7
									25.7	25	12

表 A. 2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性（续表）

通用名	人源化程度	Ig 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体（ADA）发生率				
							用药方案	全球患者		中国患者	
								例数	发生率（%）	例数	发生率（%）
帕博利珠单抗注射液	人源化	IgG4	L-组氨酸，蔗糖，聚山梨酯 80，注射用水	6.0L	22d	195mL/d	单药	2101	1.7		
特瑞普利单抗注射液	重组全人源化	IgG4	一水合枸橼酸钠，氯化钠，甘露醇，聚山梨酯 80	79.64mL/kg	12.6d	0.18mL/h/kg	单药			518	15.4
										128	18
							联合 TP 方案 <sup>4</sup>			341	5
									141	3.5	
信迪利单抗注射液*	重组全人源化	IgG4	甘露醇、组氨酸、枸橼酸钠（二水）、氯化钠、依地酸钠、聚山梨酯 80、枸橼酸（一水）、注射用水	4.71L <sup>3</sup>	20.3d <sup>3</sup>	0.19L/d <sup>3</sup>	单药		0~4.4		
注射用卡瑞利珠单抗	人源化	IgG4	$\alpha,\alpha$ -二水合海藻糖、聚山梨酯 20、冰醋酸、氢氧化钠和注射用水	7.5L	6d	0.5L/d	单药	277	16.2		
							联合 GP 方案 <sup>4</sup>	133	14.3		
							联合 TP 方案 <sup>4</sup>	289	37.7		

表 A.2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性 (续表)

通用名	人源化程度	Ig 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体 (ADA) 发生率				
							用药方案	全球患者		中国患者	
								例数	发生率 (%)	例数	发生率 (%)
替雷利珠单抗注射液	人源化	IgG4	柠檬酸钠二水合物、柠檬酸一水合物、L-组氨酸盐酸盐一水合物、L-组氨酸、海藻糖二水合物、聚山梨酯 20 和注射用水	4.41±1.04L, 6.42L(群体药代动力学)	13.3 ± 2.95 d, 23.8 d(群体药代动力学)	0.247±0.0918L/d, 0.153 L/d, 个体间变异为 26.3%(群体药代动力学)	单药		17.8		
派安普利单抗注射液	重组全人源化	IgG1	三水合乙酸钠, 冰醋酸, 山梨醇, 聚山梨酯 80	6.52±1.17 L	23.3 ± 9.51d	0.238 ± 0.105 L/d	单药				
赛帕利单抗注射液	重组全人源化	IgG4	组氨酸、盐酸组氨酸、蔗糖、氯化钠、聚山梨酯 80、注射用水	3.5730±0.5916L (单次给药) 和 4.2547±1.1585L (多次给药)	10.3 (1.6) d (单次给药), 16.6 (4.9) d (多次给药)	0.0100±0.0016 L/h (单次给药), 0.0076±0.0015 L/h (多次给药)	单药	364	18.7		
斯鲁利单抗注射液	重组全人源化	IgG4	枸橼酸、枸橼酸钠、氯化钠、甘露醇、聚山梨酯 80 和注射用水	5.61 L	17.9d (单次给药), 23.0d (稳态)	基线清除率为 0.219 L/d, 随给药时间的延长逐渐降低	单药	210	2.8		
伊匹木单抗注射液	重组全人源化	IgG1 κ	三羟甲基氨基甲烷盐酸盐、	7.471L	15.4d	16.8mL/h	单药		<2	144 7.8	

表 A.2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性 (续表)

通用名	人源化程度	Ig 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体 (ADA) 发生率					
							用药方案	全球患者		中国患者		
								例数	发生率 (%)	例数	发生率 (%)	
注射液	人源化		氯化钠、甘露醇、喷替酸、聚山梨酯 80、盐酸、氢氧化钠、注射用水				联合 纳武 利尤 单抗		13.7		0	
注射用曲妥珠单抗	重组全人源化	IgG1	L-盐酸组氨酸, L-组氨酸, $\alpha,\alpha$ -海藻糖二水合物、聚山梨酯 20	2.62 L (乳腺癌中央室), 3.63 L (胃癌)	/	0.127 L/d (乳腺癌), 0.176 L/d (胃癌)	单药	296	10.1			
帕妥珠单抗注射液	重组全人源化	IgG1	冰醋酸、L-组氨酸、聚山梨酯 20、蔗糖、注射用水	3.11L (中央室), 2.46L (外周室)	18d	0.235L/d	单药	389	3.3			
								392	4.1			
注射用恩美曲妥珠单抗	重组全人源化	IgG1	琥珀酸、氢氧化钠、聚山梨酯 20、蔗糖	3.13 L (中央室)	4d	0.68 L/d	单药	1243	5.1			
注射用伊尼妥单抗	重组全人源化	IgG1 $\kappa$	盐酸组氨酸、组氨酸、蔗糖、聚山梨酯 20	12.1mL/kg	181h	0.045mL/h	单药					
注射用维迪西妥单抗	重组全人源化	IgG1	盐酸组氨酸、甘露醇、蔗糖、聚山梨酯 80、氢氧化钠。	总抗体平均表观分布容积为 72.09~87.18 mL/kg, 结合抗体的表观分布容积为 124.71~340.81 mL/kg。群体药代动	接受 2.0 mg/kg (Q2W) 和 2.5 mg/kg (Q2W) 剂量单次给药	接受 2.0 mg/kg (Q2W) 和 2.5 mg/kg (Q2W) 剂量单次给药	单药	80	23.8	69	4.3	

表 A.2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性（续表）

通用名	人源化程度	IG 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体（ADA）发生率				
							用药方案	全球患者		中国患者	
								例数	发生率（%）	例数	发生率（%）
				力学结果估计单甲 基溴瑞他汀 E 中央室 和外周室表观分布 容积分别为 29.0 L 和 59.3 L。	后，半衰期 分别为 33.07±11.66 h 和 45.69± 17.62 h；游 离 MMAE 的半衰期分 别为 66.51± 45.12 h 和 63.97±17.59 h	率分别为 2.80±0.65 mL/h/kg 和 2.36±0.16 mL/h/kg					
西妥昔单抗注射液	嵌合型	IgG1	氯化钠 116.88 mg，甘氨酸 150.14 mg，聚山梨酯 80 2 mg，一水合柠檬酸 42.02 mg，氢氧化钠，注射用水	2.9L/m <sup>2</sup>	70~100 h	0.022/h/m <sup>2</sup>	单药		0~9.6		
尼妥珠单抗注射液	人源化	IgG1	4.5mg 磷酸二氢钠、18.0mg 磷酸氢二钠、86.0mg 氯化钠、2.0mg 聚山梨醇酯 80	/	/	/	单药				

表 A.2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性（续表）

通用名	人源化程度	Ig 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体（ADA）发生率				
							用药方案	全球患者		中国患者	
								例数	发生率（%）	例数	发生率（%）
利妥昔单抗注射液	嵌合型	IgG1	枸橼酸钠，聚山梨醇酯 80，氯化钠和注射用水	2.7 L（中央室）	22d（6.1~52d）	非特异性清楚率 0.14 L/d、特异性清楚率 0.59 L/d	单药				
奥妥珠单抗注射液	重组全人源化	IgG1 κ	L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、海藻糖二水合物、泊洛沙姆 188	2.72 L（中央室）	36.8 d	0.08 L/d	单药	565	0.2		
注射用维布妥昔单抗	重组全人源化	IgG1	柠檬酸一水合物；柠檬酸钠二水合物；α, α-海藻糖二水合物；聚山梨酯 80	平均稳态分布容积约为 6~10L。群体 PK 估测，MMAE 的表观分布容积分别为 7.37 L 和 36.4 L。	ADC 4-6 d, MMAE 半衰期为 3~4 d	ADC 清除率 1.457L/d。MMAE 表观清除率 19.99L/d	单药		30	62	
注射用奥加伊妥珠单抗	重组全人源化	IgG4 κ	氨丁三醇、蔗糖、聚山梨酯 80 和氯化钠	约 12L	终末半衰期为 12.3d	稳态的清除率为 0.0333 L/h	单药	236	3	0	
注射用贝林妥欧单抗	/	/	枸橼酸一水合物、海藻糖二水合物、盐酸赖氨酸、聚山梨酯 80、氢氧化钠	末端相平均分布容积为 4.35±2.45 L。	平均半衰期为 2.10±1.41 h	平均全身清除率为 3.11 ±2.98 L/h	单药		<2	<2	

表 A.2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性 (续表)

通用名	人源化程度	Ig 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体 (ADA) 发生率				
							用药方案	全球患者		中国患者	
								例数	发生率 (%)	例数	发生率 (%)
达雷妥尤单抗注射液	人源化	IgG1 κ	冰醋酸、甘露醇、聚山梨酯 20、三水乙酸钠、氯化钠、注射用水	中央室分布容积均值为 56.98±18.07mL/kg。	终末半衰期 / 随着剂量的增加和重复给药而增加首次给予 16 mg/kg 后, 终末半衰期估计值的均值为 9±4.3d。群体 PK, 与非特异性线性消除相关的半衰期均值约为 18 (9) d	/	单药	1384	0.14		
贝伐珠单抗注射液	人源化	IgG	α,α-海藻糖二水合物, 磷酸二氢钠一水合物, 无水磷酸氢二钠, 聚山梨酯 20 和无菌注射用水	男性和女性中央室体积分别为 2.73L 和 3.28L; 与抗肿瘤药物合用时, 女性和男性外周室体积值分别为 1.69L 和 2.35L	女性 18d, 男性 20d	女性和男性患者的平均清除值分别相当于 0.188 和 0.220 L/d	单药	2233	0.63		

表 A.2 抗体类抗肿瘤药物的药学特性（续表）

通用名	人源化程度	Ig 类型	辅料	表观分布容积	半衰期	清除率	抗药物抗体（ADA）发生率				
							用药方案	全球患者		中国患者	
								例数	发生率（%）	例数	发生率（%）
地舒单抗注射液	重组全人源化	IgG2	乙酸盐（18mM）、聚山梨酯 20（0.01%）、山梨醇（4.6%）、注射用水（美国药典）、氢氧化钠，pH 为 5.2		平均消除半衰期为 28d	/	单药	2758	<1	0	

注：1.表中数据均来源于原研药物。2.表中的患者总例数为说明书中考察药物 ADA 的参与患者例数，单药方案不同患者例数的计数来源于不同的临床试验。3.参数来源于不同肿瘤患者，分别为晚期或复发性非鳞状非小细胞肺癌患者、复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤患者、晚期肝癌患者。4.TP 方案：紫杉醇联合顺铂化疗方案，GP 方案：吉西他滨联合顺铂化疗方案。5.MMAE：单甲基澳瑞他汀 E（MonoMethyl auristatin E）

表A.3 抗体类抗肿瘤药物的药物警戒信息

靶点	药品	药物警戒内容	来源
PD-L1	阿替利珠单抗注射液	免疫相关肌炎风险：阿替利珠单抗被批准用于局部晚期或转移性尿路上皮癌以及非小细胞肺癌（NSCLC）并出现重度肌炎体征（如运动受限、呼吸功能减弱或吞咽困难）的患者应给予糖皮质激素（甲泼尼龙静脉给药1-2mg/kg或等价药物）。中或重度（2或3级）免疫相关肌炎患者应暂停给药,直至症状缓解。复发的重度或危及生命（复发3或4级）的肌炎患者应永久停药。应用糖皮质激素不能改善的重度或危及生命（3或4级）的肌炎患者,应考虑根据美国临床肿瘤学会（ASCO）临床实践指南中的描述换用其他免疫抑制药。	BGTD*
PD-1	纳武利尤单抗注射液	小柳原田综合征（Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome, VKH）：如发生葡萄膜炎合并其他免疫介导的不良反应，应考虑为VKH。	FDA*
PD-1	帕博利珠单抗注射液	1.I型糖尿病：包括糖尿病酮症酸中毒，应监测患者高血糖及其他糖尿病症状和体征。I型糖尿病应用胰岛素治疗，出现严重高血糖时停用本药直到实现代谢调节。 2.输液相关反应：包括严重及危及生命的反应，应监测患者输液相关反应症状和体征，包括僵直、寒战、喘息、瘙痒、面部潮红、皮疹、低血压、低氧血症、发热。如出现严重（3级）或危及生命的（4级）输液相关反应，应永久停用本药。	FDA
CTLA-4	伊匹木单抗注射液	药物疹伴嗜酸粒细胞增多和系统症状：是一种特异性的严重的药物不良反应，临床表现为皮疹、发热、淋巴结炎及内脏系统受累（包括肝炎、心肌炎、肾炎、肺炎等）。	FDA
Her-2	注射用曲妥珠单抗	1.心肌病：曲妥珠单抗给药可导致亚临床和临床心力衰竭。接受曲妥珠单抗联合蒽环类化疗方案的患者的发生率和严重程度最高。在接受曲妥珠单抗治疗之前和治疗期间评估所有患者的左心室功能。因左心功能临床上显著降低，无论是术后辅助治疗还是转移癌的姑息性治疗，都应停用曲妥珠单抗。 2.输液反应；肺毒性。曲妥珠单抗的使用可能导致严重的致命输液反应和肺毒性。症状通常在曲妥珠单抗给药期间或24小时内发生。中断曲妥珠单抗输注可用于呼吸困难或临床上显著的低血压。监控患者，直到症状完全缓解。发生过敏反应，血管性水肿，间质性肺炎，或急性呼吸窘迫综合征时应中止曲妥珠单抗。 3.胚胎胎儿毒性：怀孕期间暴露于曲妥珠单抗可导致羊水过少，表现为肺发育不全，骨骼异常和新生儿死亡。需要提醒患者采取有效的避孕措施。	FDA

表A.3 抗体类抗肿瘤药物的药物警戒信息（续表）

靶点	药品	药物警戒内容	来源
	帕妥珠单抗注射液	<p>1.左心功能不全：帕妥珠单抗可导致亚临床和临床心力衰竭，表现为左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF）降低和充血性心力衰竭（congestive Heart failure, CHF）。在治疗之前和治疗期间评估心脏功能。</p> <p>2.胚胎-胎儿毒性：暴露于帕妥珠单抗可能导致胚胎胎儿死亡和出生缺陷。告知患者这些风险和有效避孕的必要性。</p>	FDA
	注射用恩美曲妥珠单抗	<p>1.肝毒性：已报道患者出现严重肝毒性，包括用恩美曲妥珠单抗治疗患者出现的肝功能衰竭和死亡。在开始恩美曲妥珠单抗治疗前和每次恩美曲妥珠单抗给药前监测血清转氨酶和胆红素。在血清转氨酶或总胆红素增加的情况下酌情减低剂量或停用恩美曲妥珠单抗。</p> <p>2.心脏毒性：恩美曲妥珠单抗给药可能导致左心室射血分数（LVEF）降低。在所有患者用恩美曲妥珠单抗治疗前和治疗期间评价左心室功能。对临床上左心室功能显著下降的患者停止治疗。</p> <p>3.胚胎-胎儿毒性：恩美曲妥珠单抗可导致胚胎-胎儿损伤。告知患者这些风险和有效避孕的必要性。</p>	FDA
	注射用伊尼妥单抗	<p>1.心脏毒性：抗HER2单抗药物会导致亚临床和临床心力衰竭，其发生率和严重程度在合并蒽环类抗生素治疗的患者中最高。在给予本品治疗前以及治疗过程中需对左心室功能进行评估。左心室功能显著下降的转移性乳腺癌患者应停用本品。</p> <p>2.输注相关反应及肺部反应：抗HER2单抗药物会导致严重的并可能致命的输注相关反应和肺部反应。症状多发生于其输注过程中或24小时内。对于发生呼吸困难或临床显著的低血压患者，应当立即停止输注本品，并对患者进行监控直至症状完全消失。发生过敏、血管性水肿、间质性肺炎或者急性呼吸窘迫综合征的患者应停止输注。</p> <p>3.胚胎毒性：孕期使用抗HER2单抗药物会导致羊水过少并继发胎儿肺发育不全、骨骼异常和新生儿死亡。</p>	NMPA
EGFR	西妥昔单抗注射液	<p>1.输液反应：西妥昔单抗可引起严重和致命的输液反应。对于严重的输液反应，立即中断并永久停用西妥昔单抗。</p> <p>2.心肺骤停：头颈部鳞状细胞癌患者接受西妥昔单抗联合放射治疗或西妥昔单抗联合铂类和氟尿嘧啶治疗，可发生心肺骤停或猝死。在西妥昔单抗给药期间和之后监测血清电解质，包括血清镁、钾和钙。</p>	FDA
CD20	利妥昔单抗注射液	<p>1.输液相关反应：可导致严重的（包括致命的）输液相关反应。曾有患者在利妥昔单抗输注24 h内死亡。大约80%的致命输液反应与第一次输液有关。对严重反应应停止利妥昔单抗输注并对3或4级输注相关反应提供药物治疗。</p> <p>2.严重的皮肤粘膜反应：接受利妥昔单抗的患者可能发生严重的（包括致命的）皮肤粘膜反应。</p> <p>3.乙型肝炎病毒（HBV）再激活：可能会发生HBV再激活，在某些情况下会导致爆发性肝炎、肝功能衰竭和死亡。在治疗开始前筛查所有患者是否存在HBV感染，并在治疗期间和之后监测患者。在HBV再激活患者应终止利妥昔单抗和合用</p>	FDA

表A.3 抗体类抗肿瘤药物的药物警戒信息（续表）

靶点	药品	药物警戒内容	来源
		药物。 4.进行性多灶性白质脑病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）：包括致命性PML。	
	奥妥珠单抗注射液	1.HBV再激活。 2.进行性多灶性白质脑病（PML）。	FDA
CD30	注射用维布妥昔单抗	进行性多灶性白质脑病（PML）：接受维布妥昔单抗的患者可能发生John Cunningham（JC）病毒感染，导致进行性多灶性白质脑病和死亡。	FDA
CD22	注射用奥加伊妥珠单抗	1.肝脏毒性：包括肝小静脉闭塞病（veno-occlusive disease, VOD）。 2.造血干细胞移植后非复发性死亡风险增加。	FDA
CD3, CD19	注射用贝林妥欧单抗	1.细胞因子释放综合征：可能发生威胁生命或致命的细胞因子释放综合征（CRS）。中断或中止治疗，并按说明书/指南推荐使用皮质类固醇治疗。 2.神经毒性：危及生命或致命。 3.因本品含苯甲醇防腐剂，禁用于新生儿、婴儿和体重低于22kg的患者。	FDA BGTD*
CD38	达雷妥尤单抗注射液	有导致乙型肝炎病毒再激活的潜在风险。	MHRA*
VEGFR	贝伐珠单抗注射液	1.胃肠道穿孔：发生率为0.3%~3.2%，有些可导致死亡。对于发生了胃肠道穿孔的患者，应永久停用贝伐珠单抗。 2.手术和伤口愈合并发症：使用贝伐珠单抗可能出现伤口愈合及手术并发症（包括严重及致死性的）的几率会增加。出现伤口愈合并发症的患者应暂停贝伐珠单抗直至伤口痊愈。预计进行择期手术时应暂停贝伐珠单抗治疗。在贝伐珠单抗治疗停止后行择期手术时，为了避免出现影响伤口愈合的风险，尚无最适当的间隔时间推荐；常规建议手术前、后至少停药28天及伤口完全恢复之前不能使用贝伐珠单抗。 3.出血：接受化疗联合贝伐珠单抗治疗的患者出现重度或致死性出血（包括咯血、胃肠道出血、中枢神经系统出血、鼻出血以及阴道出血）的几率增高，最多可达 5 倍。有严重出血或者近期曾有咯血的患者不应该接受贝伐珠单抗治疗。 4.非下颌骨骨坏死。 5.可逆性后部脑病综合征。	FDA

表A.3 抗体类抗肿瘤药物的药物警戒信息（续表）

靶点	药品	药物警戒内容	来源
RANKL	地舒单抗注射液	1.使用地舒单抗有外耳道骨坏死的报道。	MHRA*
		2.静脉注射有导致颌骨坏死的风险。	PMDA*
		3.地舒单抗60mg长期使用发生罕见的非典型股骨骨折病例。	
		4.地舒单抗有导致多椎骨骨折的风险。	

注：PD-L1：程序性死亡受体配体 1；PD-1：程序性死亡受体 1；HER-2：人表皮生长因子受体 2；EGFR：表皮生长因子受体；VEGF：血管内皮生长因子；VEGFR：血管内皮生长因子受体；HBV：乙型肝炎病毒；ASCO：美国临床肿瘤学会，American Society of Clinical Oncology；BGTD：加拿大卫生部，Biologics and Genetic Therapies Directorate；MHRA：英国药品和健康产品管理局，Medicines and Healthcare products Regulatory Agency；FDA：美国食品药品监督管理局，Food and Drug Administration；PMDA：日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构，Pharmaceuticals and Medical Devices Agency；CD：分化抗原簇（cluster of differentiation）

表 A.4 免疫检查点抑制适应症

		药品													
		PD-1					PD-L1				CTLA-4				
适应症		纳武利尤单抗注射液	帕博利珠单抗注射液	信迪利单抗注射液	替雷利珠注射液	雷卡瑞利单抗注射液	特瑞普利单抗注射液	派安普利单抗注射液	赛帕利单抗注射液	斯鲁利单抗注射液	舒格利单抗注射液	度伐利尤单抗注射液	阿替利珠单抗注射液	恩沃利单抗注射液	伊匹木单抗注射液
非小细胞肺癌	非鳞一线	F	N/F	N	N	N					N		F/N		F
	鳞癌一线	F	N/F	N	N	N					N		-		F
	单药一线		N/F										F/N		
	二线	N/F	F		N								F		
	新辅助治疗	F													
小细胞肺癌	辅助治疗												N/F		
	维持治疗										N/F				
小细胞肺癌	一线										N/F	N/F			

表 A.4 免疫检查点抑制适应症（续表）

适应症		药品													
		PD-1					PD-L1					CTLA-4			
		纳武利尤单抗注射液	帕博利珠单抗注射液	信迪利单抗注射液	替雷利珠注射液	注射用卡瑞利珠单抗注射液	特瑞普利单抗注射液	派安普利单抗注射液	赛帕利单抗注射液	斯鲁利单抗注射液	舒格利单抗注射液	度伐利尤单抗注射液	阿替利珠单抗注射液	恩沃利单抗注射液	伊匹木单抗注射液
胃癌	一线	N/F	F												
	三线	N													
胃食管结合部癌	一线	N/F	N/F												
	三线	N													
食管腺癌	一线	N	N/F												
食管鳞癌	一线	F	N/F			N									F
	二线	F	N/F		N	N									
头颈部鳞癌	一线		N/F												
	二线	N/F	F												
肝癌	一线			N									N/F		
	二线	F	F		N	N									F
淋巴瘤	经典霍奇金淋巴瘤	F	F	N	N	N		N	N						
	B细胞淋巴瘤		F												
鼻咽癌	一线					N	N								
	二线					N	N								
尿路上皮癌	晚期治疗	F	F		N								F		
	辅助治疗	F													
恶性黑色素	晚期治疗	F	F					N					F		F

表 A.4 免疫检查点抑制适应症(续表)

适应症		药品												
		PD-1					PD-L1					CTLA-4		
		纳武利尤单抗注射液	帕博利珠单抗注射液	信迪利单抗注射液	替雷利珠注射液	雷卡瑞利单抗注射液	特瑞普利单抗注射液	派安普利单抗注射液	赛帕利单抗注射液	斯鲁利单抗注射液	舒格利单抗注射液	度伐利尤单抗注射液	阿替利珠单抗注射液	恩沃利单抗注射液
瘤	辅助治疗	F	F											F
胸膜间皮瘤	一线	N/F												N/F
MSI-H/dM	结直肠癌	F	N/F		N					N			N	F
MR*	实体瘤		F		N					N			N	
肾癌	一线	F	F											F
	二线	F												
	辅助		F											
宫颈癌	二线		F											
子宫内膜癌	二线		F											
默克细胞瘤			F											
肿瘤突变负荷高	二线及以上		F											
皮肤鳞癌			F											
三阴性乳腺癌	新辅助治疗		F											
癌	辅助治疗		F											
	晚期治疗		F											

注：F:FDA 批准；N:NMPA 批准；N/F：NMPA 和 FDA 均批准

表 A.5 免疫检查点抑制剂附条件批准适应症

通用名	附条件批准适应症	原因	CSCO 推荐级别
斯鲁利单抗注射液	不可切除或转移性微卫星高度不稳定（MSI-H）的成人晚期实体瘤	基于替代终点，暂未获得临床终点数据	未提及
恩沃利单抗注射液	微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）晚期实体瘤二线及以上治疗	基于替代终点，暂未获得临床终点数据	一级
替雷利珠单抗注射液	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	基于单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间	一级
	PD-L1 高表达的含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌		一级
	至少经过一种全身治疗的肝细胞癌	基于 II 期临床试验的客观缓解率和总生存期	一级
	不可切除或转移性微卫星高度不稳定型（MSI-H）或错配修复基因缺陷型（dMMR）的晚期实体瘤	基于替代终点，暂未获得临床终点数据	未提及
派安普利单抗注射液	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	基于单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间	一级
特瑞普利单抗注射液	既往全身治疗失败的不可切除或转移性黑色素瘤	基于单臂临床试验的客观缓解率	皮肤/肢端黑色素瘤 一线治疗，二级推荐
	含铂化疗失败包括新辅助或辅助化疗 12 个月内进展的局部晚期或转移性尿路上皮癌		一级
信迪利单抗注射液	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	基于单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间	一级
注射用卡瑞利珠单抗	至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤	基于单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间	一级
	既往接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌	基于 II 期临床试验的客观缓解率和总生存期	一级
纳武利尤单抗注射液	联合伊匹木单抗用于不可手术切除的、初治的非上皮样恶性胸膜间皮瘤成人患者	基于 CheckMate 743 临床研究中非上皮样恶性胸膜间皮瘤受试者的分析结果	一级
	单药适用于治疗接受含铂类方案治疗期间或之后出现疾病进展且肿瘤 PD-L1 表达阳性（定义为表达 PD-L1 的肿瘤细胞≥1%）的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌（SCCHN）	基于 CheckMate 141 临床研究中 PD-L1 阳性头颈部鳞癌受试者的分析结果	一级

表 A.5 免疫检查点抑制剂附条件批准适应症(续表)

通用名	附条件批准适应症	原因	CSCO 推荐级别
阿替利珠单抗注射液	≥50%肿瘤细胞 PD-L1 染色阳性 (TC≥50%) 或肿瘤浸润 PD-L1 阳性免疫细胞 (immune cell, IC) 覆盖≥10%的肿瘤面积 (IC≥10%) 的 EGFR 和 ALK 阴性的转移性非小细胞肺癌 (NSCLC) 一线单药治疗	基于 IMpower110 临床研究中 PD-L1 高表达的受试者的分析结果	一级
赛帕利单抗注射液	至少经二线系统化疗的复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤成人患者	基于单臂临床试验的客观缓解率和缓解持续时间	一级
度伐利尤单抗注射液	在接受铂类药物为基础的化疗同步放疗后未出现疾病进展的不可切除、III 期 NSCLC 患者的治疗	基于 PACIFIC 临床研究的分析结果	一级
伊匹木单抗注射液	联合纳武利尤单抗用于不可手术切除的、初治的非上皮样恶性胸膜间皮瘤成人患者	基于 CheckMate 743 临床研究中非上皮样恶性胸膜间皮瘤受试者的分析结果	一级

注：CSCO：中国临床肿瘤学会；MSI-H：微卫星高度不稳定；dMMR：错配修复基因缺陷；PD-L1：程序性死亡配体 1；EGFR：表皮生长因子受体；ALK：间变性淋巴瘤激酶；NSCLC：非小细胞肺癌

表 A.6 抗体类抗肿瘤药物靶点检测需求

疾病名称	需要检测靶点的药物	无需检测靶点的药物
肺癌	帕博利珠单抗注射液 <sup>a,b</sup> 、纳武利尤单抗注射液 <sup>a</sup> 、阿替利珠单抗注射液 <sup>a,b</sup> 、注射用卡瑞利珠单抗 <sup>a</sup> 、替雷利珠单抗注射液 <sup>a</sup> 、信迪利单抗注射液 <sup>a</sup>	贝伐珠单抗注射液、度伐利尤单抗注射液
胸膜间皮瘤	-	纳武利尤单抗注射液、伊匹木单抗注射液
肝癌	-	阿替利珠单抗注射液、信迪利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗注射液、贝伐珠单抗注射液
食管癌	帕博利珠单抗注射液 <sup>b</sup>	注射用卡瑞利珠单抗
胃癌	注射用曲妥珠单抗 <sup>c</sup> 、注射用维迪西妥单抗 <sup>d</sup>	纳武利尤单抗注射液
结直肠癌	西妥昔单抗注射液 <sup>e</sup> 、帕博利珠单抗注射液 <sup>f</sup>	贝伐珠单抗注射液
白血病	-	注射用贝林妥欧单抗
淋巴瘤	利妥昔单抗注射液 <sup>g</sup> 、注射用维布妥昔单抗 <sup>h</sup>	信迪利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗注射液
多发性骨髓瘤	-	达雷妥尤单抗注射液
肾癌	-	纳武利尤单抗注射液、帕博利珠单抗注射液
尿路上皮癌	替雷利珠单抗注射液 <sup>b</sup>	特瑞普利单抗注射液、帕博利珠单抗注射液
乳腺癌	注射用曲妥珠单抗 <sup>c</sup> 、注射用恩美曲妥珠单抗 <sup>c</sup> 、帕妥珠单抗注射液 <sup>c</sup> 、注射用伊尼妥单抗 <sup>c</sup>	-
黑色素瘤	-	帕博利珠单抗注射液、特瑞普利单抗注射液
骨巨细胞瘤	-	地舒单抗注射液
鼻咽癌	尼妥珠单抗注射液 <sup>i</sup>	特瑞普利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗
头颈部鳞状细胞癌	纳武利尤单抗注射液 <sup>b</sup> 、帕博利珠单抗注射液 <sup>b</sup>	注射用西妥昔单抗

注：EGFR：表皮生长因子受体；ALK：间变性淋巴瘤激酶；PD-L1：程序性死亡受体配体 1；HER-2：人表皮生长因子受体 2；IHC 免疫组织化学；ISH：原位杂交；FISH：荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization）；MSI-H：微卫星高度不稳定；dMMR：错配修复基因缺陷；<sup>a</sup>需排除 EGFR 基因突变和 ALK 融合阳性的患者；<sup>b</sup>单药使用需检测 PD-L1 表达；<sup>c</sup>HER-2 阳性，IHC 检测得分为 3+或 ISH 或 FISH 比率≥2；<sup>d</sup>HER-2 过表达，IHC 评分 2+或 3+；<sup>e</sup>RAS、BRAF 基因野生型；<sup>f</sup>KRAS、NRAS、BRAF 基因野生型，MSI-H 或 dMMR；<sup>g</sup>CD20 阳性；<sup>h</sup>CD30 阳性；<sup>i</sup>EGFR 阳性；-为无数据

表 A.7 抗体类抗肿瘤药物剂量计算方式

用量计算方法	药品名称
按体表面积计算剂量	西妥昔单抗注射液、利妥昔单抗注射液、注射用贝林妥欧单抗 <sup>a</sup>
按体重计算剂量	贝伐珠单抗注射液、注射用曲妥珠单抗、注射用恩美曲妥珠单抗、注射用伊尼妥单抗、斯鲁利单抗注射液、注射用奥佳伊妥珠单抗、注射用维布妥昔单抗、注射用维迪西妥单抗、伊匹木单抗注射液、达雷妥尤单抗注射液
固定剂量	帕博利珠单抗注射液、帕妥珠单抗注射液、阿替利珠单抗注射液、信迪利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、派安普利单抗注射液、伊匹木单抗注射液、舒格利单抗注射液、奥妥珠单抗注射液、尼妥珠单抗注射液、地舒单抗注射液、赛帕利单抗注射液、注射用贝林妥欧单抗
按体重和固定剂量均可	度伐利尤单抗注射液、纳武利尤单抗注射液、特瑞普利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、恩沃利单抗注射液

注：a 贝林妥欧单抗根据患者体重采取不同剂量计算方法

表 A.8 需要负荷剂量的抗体类抗肿瘤药物

药品名称	负荷剂量	维持剂量	用药频率
西妥昔单抗注射液	400mg/m <sup>2</sup>	250mg/m <sup>2</sup>	每周 1 次
注射用曲妥珠单抗	4mg/kg	2mg/kg	每周 1 次
	8mg/kg	6mg/kg	每三周 1 次
帕妥珠单抗注射液	840mg	420mg	每三周 1 次
注射用伊尼妥单抗	4mg/kg	2mg/kg	根据治疗需求，参照药品说明书
注射用奥佳伊妥珠单抗	0.8mg/m <sup>2</sup>	0.5mg/m <sup>2</sup>	根据治疗需求，参照药品说明书

表 A.9 抗体类抗肿瘤药物的使用周期

药品名称	用药周期
恩沃利单抗注射液、尼妥珠单抗注射液、西妥昔单抗注射液、注射用曲妥珠单抗	7 d 为 1 个周期
派安普利单抗注射液、斯鲁利单抗注射液、注射用维迪西妥单抗、赛帕利单抗	14 d 为 1 个周期
注射用曲妥珠单抗、帕妥珠单抗注射液、注射用恩美曲妥珠单抗、阿替利珠单抗注射液、帕博利珠单抗注射液、信迪利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、舒格利单抗注射液、注射用维布妥昔单抗	21 d 为 1 个周期
贝伐珠单抗注射液、度伐利尤单抗注射液、纳武利尤单抗注射液、特瑞普利单抗注射液、卡瑞利珠单抗注射液	14 或 21 d 均可
地舒单抗注射液	28 d 为 1 个周期
纳武利尤单抗注射液、伊匹木单抗注射液、帕博利珠单抗注射液	42 d 为 1 个周期
利妥昔单抗注射液、达雷妥尤单抗注射液、奥妥珠单抗注射液、注射用奥佳伊妥珠单抗、注射用伊尼妥单抗、注射用贝林妥欧单抗	根据治疗需求，具体用药周期参照药品说明书

表 A. 10 抗体类抗肿瘤药物的洗脱期

药品名称	洗脱时间
注射用奥佳伊妥珠单抗、西妥昔单抗注射液、尼妥珠单抗注射液、特瑞普利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗	至少 2 个月
度伐利尤单抗注射液	至少 3 个月
恩沃利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、信迪利单抗注射液、纳武利尤单抗注射液、阿替利珠单抗注射液、地舒单抗注射液、赛帕利单抗注射液	至少 5 个月
注射用维布妥昔单抗、舒格利单抗注射液、贝伐珠单抗注射液、斯鲁利单抗注射液	至少 6 个月
注射用恩美曲妥珠单抗、帕妥珠单抗注射液	至少 7 个月
利妥昔单抗注射液	至少 12 个月
奥妥珠单抗注射液	至少 18 个月

表 A. 11 抗体类抗肿瘤药物在儿童中的适用范围

通用名	适用范围
地舒单抗注射液	可用于骨骼发育成熟（定义为至少 1 处长骨且体重 $\geq 45\text{Kg}$ ）的青少年患者不可切除或切除可能导致严重功能障碍的骨巨细胞瘤的治疗
帕博利珠单抗注射液	可用于 12 岁以上青少年黑色素瘤（FDA） 可用于儿童经典型霍奇金淋巴瘤、原发性纵隔大 B 细胞淋巴瘤、MSI-H/dMMR 肿瘤、TMB-H*肿瘤及默克细胞瘤患者（均为 FDA 批准）
伊匹木单抗注射液	可用于 12 岁以上青少年黑色素瘤（FDA）
注射用贝林妥欧单抗	FDA 说明书提示已证实 1 个月至 18 岁儿科患者中的安全性和有效性

注：TMB-H：高肿瘤突变负荷（high levels of Tumor Mutation Burden）

表 A. 12 其他特殊人群的用药推荐

其他特殊患者	药品名称	用药推荐
肾功能不全患者	奥妥珠单抗注射液	肾功能不全患者（CrCl<50mL/min）输液相关反应、中性粒细胞/血小板减少症等发生风险相对较高，建议慎用。
	纳武利尤单抗注射液	轻度肾损伤慎用。
	恩沃利单抗注射液、特瑞普利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、赛帕利单抗注射液、斯鲁利单抗注射液	轻度肾损伤慎用，中重度肾损伤不推荐使用。
	注射用卡瑞利珠单抗、注射用维布妥昔单抗	中重度肾损伤不推荐使用。
肝功能不全患者	阿替利珠单抗注射液	建议治疗前、后定期监测 ALT、AST、总胆红素，尤其是基线肝功能检查（LFT）异常的患者。
	注射用奥加伊妥珠单抗	可加重肝功能不全患者的 VOD 发生率，给药前后需加强肝功能监测（包括 ALT、AST、总胆红素和碱性磷酸酶）。
	注射用贝林妥欧单抗	轻度肝损伤慎用。
	恩沃利单抗注射液、特瑞普利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、赛帕利单抗注射液、斯鲁利单抗注射液	轻度肝损伤慎用，中重度肝损伤不推荐使用。
	度伐利尤单抗注射液、纳武利尤单抗注射液	中重度肝损伤慎用。
	信迪利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、注射用维布妥昔单抗	中重度肝损伤不推荐使用。
高血压或血压不稳定患者	贝伐珠单抗注射液	高血压发生风险具有剂量依赖性，加强监护。
糖尿病或有其他内分泌疾病患者	度伐利尤单抗注射液、阿替利珠单抗注射液、舒格利单抗注射液、恩沃利单抗注射液、纳武利尤单抗注射液、帕博利珠单抗注射液、特瑞普利单抗注射液、信迪利单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗注射液、赛帕利单抗注射液、注射用维布妥昔单抗	免疫检查点抑制剂类药物易引起免疫性内分泌紊乱，会加重糖尿病、甲状腺功能疾病等患者病情，应加强监测。 对于高体重指数或糖尿病患者，维布妥昔单抗易引起高血糖，建议定期监测血糖。
	注射用曲妥珠单抗、西妥昔单抗注射液、利妥昔单抗注射液、奥妥珠单抗注射液、注射用奥加伊妥珠单抗、帕博利珠单抗注射液	会加重心脏毒性或增加心、肺功能相关不良反应风险，建议慎用或加强监护。

表 A.12 其他特殊人群的用药推荐（续表）

其他特殊患者	药品名称	用药推荐
	帕妥珠单抗注射液	既往接受蒽环类药物或胸部放疗患者发生 LVEF 降低的风险高，治疗前后需加强 LVEF 监测。
	注射用伊尼妥单抗	有左心室功能减退风险的患者慎用，曾使用过蒽环类抗生素和环磷酰胺的患者，须进行基线心脏功能评估（包括病史、体检、心电图、超声心动图或放射性心血管造影等），并记录基线 LVEF。
	注射用恩美曲妥珠单抗	会增加因晚期恶性肿瘤的并发症、合并症和接受同步肺部放疗而存在静息时呼吸困难患者的肺部不良事件的发生风险，建议加强监测。
	贝伐珠单抗注射液	有发生充血性心力衰竭（CHF）风险，临床重度心血管病患者（如有冠心病史或充血性心力衰竭）应谨慎使用。
有肿瘤溶解综合征（TLS） 风险患者	西妥昔单抗注射液、利妥昔单抗注射液 奥妥珠单抗注射液	建议加强肾功能、血钾和尿酸值监测。 建议用药前 12-24 小时内开始，给予充分水化和抑制尿酸或尿酸氧化物的药物进行预防性治疗，并监测肾功能、血钾和尿酸值。
自身免疫性疾病患者	伊匹木单抗注射液	严重活动性自身免疫疾病的患者应避免使用；有自身免疫性疾病史的患者慎用。
接受造血干细胞或器官移植患者	帕博利珠单抗注射液	慎用
乙肝病毒携带者	达雷妥尤单抗注射液 利妥昔单抗注射液、奥妥珠单抗注射液	慎用 活动性乙肝患者禁用。
免疫接种患者	奥妥珠单抗注射液、注射用贝林妥欧单抗 利妥昔单抗注射液	不建议使用奥妥珠单抗、贝林妥欧单抗（数据不充分）。 不建议使用利妥昔单抗。利妥昔单抗使用时不建议使用活病毒疫苗进行接种；可接受非活疫苗的接种，但应答率可能会下降。
低钙血症患者	地舒单抗注射液	纠正低钙血症后用药。
感染患者	注射用贝林妥欧单抗	加强监护。

表 A.12 其他特殊人群的用药推荐（续表）

其他特殊患者	药品名称	用药推荐
	奥妥珠单抗注射液	慎用，治疗期间及结束后可发生严重的细菌性、真菌性，及新发病毒性感染或病毒再激活性感染。
	达雷妥尤单抗注射液	有中性粒细胞减少的感染者慎用，需待血细胞计数达标后再行治疗。
	利妥昔单抗注射液	禁用
正在接受抗凝治疗的患者	注射用恩美曲妥珠单抗	可引起 PLT 减少，建议加强出血监护。
周围神经病变患者	注射用维布妥昔单抗	慎用
术后或有血栓风险患者	贝伐珠单抗注射液	重大手术后至少 28 天之内不建议用药，需伤口完全愈合后考虑使用。有动脉血栓栓塞史或年龄大于 65 岁的患者，血栓栓塞风险增高，应慎用。
IgE 抗体阳性者	西妥昔单抗注射液	过敏反应发生几率大，应慎用。
有严重皮肤不良反应史者	阿替利珠单抗注射液、帕博丽利单抗注射液	对于既往使用其他免疫刺激性抗癌药治疗时发生过严重或危及生命的皮肤不良反应的患者，应谨慎使用。

注：CrCl：肌酐清除率；ALT：谷氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶；LVEF：左心室射血分数；LFT：肝功能检查；VOD：肝小静脉闭塞病

表 A.13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
度伐利尤单抗注射液	澄清至乳浊，无色至微黄色液体。	NS 或 5%GS	从药瓶中抽取所需体积，转移至含有 NS 或 5%GS 的静脉输液袋中，轻轻翻转混合稀释溶液，不得摇动溶液！	1~15mg/mL	2℃~8℃：≤24h； ≤25℃：≤8h； (包括给药时间)	≥60min	0.2 或 0.22μm
阿替利珠单抗注射液	无色至微黄色溶液	NS	从药瓶中抽出所需体积的本品浓缩液，并使用 NS 稀释到需要的给药体积。		2℃~8℃：≤24h； ≤25℃：≤8h	首次输注≥60min；若耐受良好，后续输注可≥30min。	
舒格利单抗注射液	澄清、透明、肉眼可见微粒。	NS	注射器抽取注射液体积 40mL (2 瓶)，注入至 250mL NS 静脉输液袋中，混合时轻轻颠倒混匀，禁止震荡。		2℃~8℃：≤24h； 室温：≤6h (包括输注时间)	≥60min	
恩沃利单抗注射液	无色至橙红色的澄明液体，带微弱乳光。		皮下注射，无需配置。			按推荐剂量 150mg (0.75ml) 计算，注射时间≥13s，速度：≤0.06ml/s	
纳武利尤单抗注射液	澄清至乳光，无色至淡黄色液体，可能存在少量(极少)颗粒	NS 或 5%GS	可采用 10mg/mL 溶液直接输注；或者采用 NS 或 5%GS 稀释，浓度可低至 1mg/mL。总输注量一定不能超过 160mL。	1~10mg/mL	2℃~8℃避光：≤24h； 20~25℃室内光照下：≤8h (包括给药时间)	30min	0.2~1.2μm
帕博利珠单抗注射液	无色至轻微乳白色、无色至微黄色溶液	NS 或 5%GS	抽取所需体积，最多 4mL (100mg) 浓缩液，转移到 NS 或 5%GS 的静脉输液中。轻轻倒置混合稀释溶液，不要摇晃。	1~10mg/mL	2℃~8℃≤24h (包括≤25℃时复温给药完成时间≤6h)	≥30min	0.2~5μm

表 A.13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点（续表）

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
特瑞普利单抗注射液	无色或淡黄色澄明液体，可带轻微乳光	NS	抽取所需要体积的药物缓慢注入 100mL NS 中，轻轻翻转混匀。	1~3mg/mL	2℃~8℃: ≤24h; 室温≤8h	首次≥60min。如耐受良好,后续可缩短至 30min。如依然耐受良好,则后续输注均可在 30min 完成	0.2 或 0.22μm
信迪利单抗注射液	澄明至微乳光、无色至淡黄色液体,无异物	NS	先将稀释用 100mL NS 抽出 20mL 并弃去,再抽取 20mL 本品注射液 (200mg), 一次性转移到上述 NS 中, 将稀释液轻轻翻转混匀。		2℃ ~ 8℃ 避光 ≤24h (包括复温后的使用时间≤6h)	30~60min	0.2~5μm
注射用卡瑞利珠单抗	白色至类白色粉末或块状物	NS 或 5%GS	每瓶药物用 5mL 灭菌注射用水复溶, 复溶时应将灭菌注射用水沿瓶壁缓慢加入, 避免直接将滴撒于药粉表面, 缓慢涡旋使其溶解, 静置至泡沫消退, 切勿剧烈震荡西林瓶! 复溶后药液应为无色或微黄色液体。如观察到可见颗粒, 应丢弃药瓶。抽取 5mL 复溶药液转移至 100mL 5%GS 或 NS 中。		室温: ≤6h (包含输注时间); 2℃~8℃: ≤24h	30~60min	0.2μm
替雷利珠单抗注射液	澄清至可带轻微乳光、无色至淡黄色液体	NS	抽取 20mL 本品注射液 (200mg), 转移至 NS 中, 将稀释液缓慢翻转混匀。	1~5mg/mL	2℃~8℃: ≤20h; 复温+输液≤4h	首次≥60min; 若耐受良好, 则后续≥30min	0.2 或 0.22μm
派安普利单抗注射液	无色至淡黄色澄明液体, 可略带乳光, 无异物	NS	抽取 2 瓶本品注射液 (200mg), 转移到含有 9mg/mL NS 的静脉输液袋中, 将稀释液轻轻翻转混匀。	1~5mg/mL	2℃~8℃ 避光: ≤24h; 20℃~25℃ 室内光照下: ≤6h (包括给药时间)	≤60min, 如无法耐受可延长至 120min	0.22 或 0.2μm

表 A. 13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点（续表）

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
赛帕利单抗注射液	无色至微黄色，澄清至微乳光液体。	NS	请勿摇晃药瓶；抽取本品注射液（2瓶，240mg），转移至适宜的静脉输液袋中，并轻轻翻转混匀。	2.4mg/mL	室温：<4h； 2℃~8℃避光： ≤24h	≥45min	0.2μm
斯鲁利单抗注射液	澄明至乳光，无色或淡棕黄色液体	NS	1.确认输注的本品剂量并计算所对应体积； 2.使用无菌注射器从100mL NS中抽取等体积的NS，弃去； 3.使用无菌注射器从西林瓶中吸取所需体积的本品，全部注入NS中。		2℃~8℃：≤24h （包含室温条件下≤6h（包括给药时间））	起始输液速率： 100mL/h（发生IRR时可以调整），如无IRR，后续用药时间可缩短为30min（±10min）	0.2~5μm
伊匹木单抗注射液	澄清至略乳光，无色至淡黄色液体，可能存在少量（极少）微粒	NS 或 5%GS	本品可不经稀释用于静脉输注，或者使用相应溶媒稀释浓度至相应浓度后输注使用。	1~4mg/mL	2℃~8℃：≤24h； 20~25℃：≤24h	30min	
注射用曲妥珠单抗	白色至淡黄色块状疏松体。溶解后为无色至淡黄色，澄清至微乳光溶液	NS	用无菌注射器将20mL注射用水缓慢注入西林瓶，直接注射在冻干药品中。轻轻旋动药瓶。不得震荡！配制好的复溶液可能会有少量泡沫，静止大约5分钟。吸出所需的溶液量加入到250mL NS输液袋中，轻轻翻转输液袋混匀，防止气泡产生。	21mg/mL	复溶液（含防腐剂）：2℃~8℃：28天；成品输液：2℃~8℃：≤24h	首次输注：≥90min； 如耐受良好，则后续输注30min	
帕妥珠单抗注射液	澄清至微浊、无色至浅棕色溶液	NS	从西林瓶中抽出14mL帕妥珠单抗药液，注入250mL NS输液袋中。轻轻倒置输液袋以混匀溶液，请勿振摇，避免起泡。		30℃以下：≤24h	用量840mg时输注60min；用量420mg，输注30~60min	

表 A.13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点 (续表)

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
注射用恩美曲妥珠单抗	白色至类白色无菌冻干粉饼	NS 或 0.45%氯化钠注射液	使用无菌注射器, 将 5mL 无菌注射用水缓慢注入 100mg 的本品西林瓶中, 或将 8mL 无菌注射用水注入 160mg 的本品西林瓶中, 轻轻旋转西林瓶直至完全溶解, 切勿用力甩动。复溶后从西林瓶中取出适量溶液, 加到 250mL 0.45%氯化钠或 NS 的输液中。		复溶液: 2°C ~ 8°C: ≤24h	起始剂量: 90min, 如耐受良好, 则后续剂量可采用 30min 输注	使用 0.9%氯化钠时, 使用 0.2 或 0.22μm 的聚醚砜滤器
注射用伊尼妥单抗	白色或淡黄色疏松体, 溶解后为无色或微黄色, 澄明或微带乳光溶液。	NS	每支药品加入 2.5mL 灭菌注射用水, 轻轻旋转溶解; 根据所需剂量抽取溶液, 缓慢注入 250mL NS 中, 轻轻翻转混匀, 严禁剧烈振摇!			首次滴注≥90min; 如耐受良好, 后续滴注 30min	
注射用维迪西妥单抗		NS 或 5%GS	复溶: 将本品每支 (60mg) 用 6mL 灭菌注射用水复溶, 复溶时应将灭菌注射用水朝向药瓶的一侧, 沿瓶壁缓慢加入, 以尽量减少泡沫形成。缓慢旋转约 60 秒, 严禁剧烈震荡, 静置至泡沫消退。待药物溶解后, 再次轻轻旋转, 完全混匀。 稀释: 根据体重计算复溶液用量, 加至 NS 或 5%GS 中, 进行稀释。			30~90min (建议 60min 左右)	

表 A.13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点（续表）

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
西妥昔单抗注射液	无色、澄清、透明溶液。	NS	<p>1.使用输液泵或重力滴注（经 NS 稀释）：取适当包装的 NS 输液袋。移取适量 NS。另取适合的无菌注射器及相应的针头,从药瓶中抽取所需体积的西妥昔单抗注射液。将西妥昔单抗注射液转准备好的输液袋中。</p> <p>2.使用输液泵或重力滴注（未经稀释）：选用适当的无菌注射器（最小体积 50m）从药瓶中抽取所需体积的西妥昔单抗注射液,移入无菌真空容器或者真空袋中。重复上述步骤直至达到所需体积并在开始滴注前使西妥昔单抗注射液充满输液管。</p> <p>3.使用注射泵：选用适当的无菌注射器，从药瓶中抽取所需体积的西妥昔单抗注射液，除去针头后将注射器连接到注射器泵,并在开始滴注前用本品或者无菌 NS 充满输液管。</p>		室温：≤8h； 2℃~8℃：≤12h	首次给药，建议滴注时间 120min，滴速不得超过 5mg/min，随后每周给药的滴注时间为 60min，滴速不得超过 10mg/min	
尼妥珠单抗注射液	无色澄明液体，可带轻微乳光	NS	将两瓶（100mg）尼妥珠单抗注射液稀释到 250mL NS 中		2℃~8℃：12h； 室温：8h	≥60min	
利妥昔单抗注射液	澄清至乳光，无色至淡黄色液体	NS 或 5%GS	在无菌条件下，使用无菌针头和注射器准备本品，置于无菌无致热源含适宜溶媒的输液袋中。轻柔的颠倒注射袋使溶液混合并避免产生泡沫	1mg/mL	室温：≤12h； 2℃~8℃：≤24h	初次输注：起始 50mg/h，如无不妥，可每 30min 增加 50mg/h，直至最大速度 400mg/h	

表 A.13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点（续表）

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
奥妥珠单抗注射液	透明、无色至略带褐色溶液。	NS	从药瓶中抽取 40mL 奥妥珠单抗，注入含有无菌、无致热原的 250mL NS 中，缓慢倒转输液袋以混合溶液，避免产生过多的泡沫。	0.4~4mg/mL	≤30°C：24h	初次输注：起始 50mg/h，可每 30min 提高 50mg/h，最大速度为 400mg/h； 再次输注：若先前最终输注速度≥100mg/h 未出现不适，则初始速度为 100mg/h，每 30min 提高 100mg/h，最大速度为 400mg/h； 若先前输注期间出现不适，则初始速度为 50mg/h，可每 30min 提高 50mg/h，最大速度为 400mg/h	
注射用维布妥昔单抗	白色至类白色块状或粉末。	NS 或 5%GS 或 注射用乳酸林格液	复溶：每瓶单次必须使用 10.5mL 注射用水复溶，沿瓶壁加入，不得直接加注于药品块状物或粉末上，轻轻旋转药瓶直至复溶。 溶液配制：从药瓶中抽取适当体积的复溶液，加入至 NS 中，轻轻翻转输液袋混合，不得振荡！	复溶后： 5mg/mL； 成品：0.4~1.2mg/mL	2°C ~ 8°C：≤24h (包括输注时间)	≥30min	

表 A. 13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点（续表）

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
注射用奥加伊妥珠单抗		NS	初溶：以灭菌注射用水 4mL 对每瓶该药进行初溶，至浓度为 0.25mg/mL，初溶加入溶剂时，轻柔转动小瓶，切勿摇晃。初溶液应为清澈至乳白色，无色至微黄色，基本无可见的外来物质。 复溶：根据用量，抽取所需体积初溶液加入 50mL NS 的输液袋（PVC、聚烯烃或 EVA 材质）中，轻柔翻转混匀，切勿摇晃。	初溶液： 0.25mg/mL	初溶至输注完 ≤8h； 初溶至复溶≤4h	室温避光条件下输注 速率 50mL/h	
注射用贝林妥欧单抗	白色至近白色冻干饼状物；复溶液应为澄清至稍微乳白色，无色至浅黄色	NS	复溶液配置：取 3mL 无菌注射用水，沿西林瓶壁注入，勿直接注入冻干粉末上，终浓度 12.5μg/mL；轻轻旋转，避免产生过多泡沫，请勿摇晃。如果溶液浑浊或出现沉淀，请勿使用。 成品配置：在无菌条件下， 1.将 270mL NS 加到静脉输液袋中。 2.将 5.5mL 静脉输注溶液稳定剂转移到含 NS 的静脉输注输液袋中。轻轻混合以避免泡沫形成。丢弃剩余稳定剂。3.将所需体积的本品复溶液转移到含 NS 和静脉输注溶液稳定剂的输液袋中。轻轻混合以避免泡沫形成。		复溶液： 23°C~27°C：≤4h； 冷藏：≤24h。 成品输液： 23°C ~ 27°C： ≤24h；冷藏，≤10 天； 不得再次冷藏。	使用时：只能使用配制好的输注用溶液进行输液管道排气。请勿使用 0.9%NS 进行输液管道排气。	0.2μm
达雷妥尤单抗注射液	无色至淡黄色的浓缩注射液	NS	从输液袋/容器中抽除一定体积的 NS，抽除的体积与所需的本品溶液体积相等。抽取所需体积的本品溶液，并且将其加入含 NS 的输液袋/容器中稀释至适当体积。轻轻倒置输液		2°C~8°C 避光： ≤24h； 15°C~25°C 室内 照明：≤15h（包括	首次输注：初始速率为 50mL/h，每小时增加 50mL/h，最大速率为 200mL/h；	0.22 或 0.2μm

表 A. 13 抗体类抗肿瘤药物配置及输注要点（续表）

药品	药品性状 <sup>a</sup>	溶媒	操作步骤	终浓度	配置后存放时间	输注时间或速度要求	输液器 <sup>b</sup> 过滤器孔径
			袋/容器，使溶液混合均匀，请勿振摇！			输注时间）	后续输注：初始速率为 100mL/h，每小时增加 50mL/h，最大速率为 200mL/h。
贝伐珠单抗注射液	澄清至微带乳光、无色至浅棕色液体	NS	抽取所需剂量的本品，以 NS 稀释至所需体积	1.4~16.5mg/mL	2°C~8°C: ≤24h	首次输注 90min；若耐受良好，第二次可缩短至 60min；如依然耐受良好，则后续所有输注均可在 30min 完成。	
地舒单抗注射液	澄清、无色至淡黄色溶液。	NS	无需配置。使用 27G（gauge）针吸出并注射西林瓶中的所有内容物。请勿重复将针头插入药瓶。				

**注：**a 配置前需目测检查药品，药品性状应与表中描述一致；b 过滤器要求无菌、无热源、低蛋白结合；GS：葡萄糖注射液（glucose solution）；NS：生理盐水（normal saline），0.9%的氯化钠溶液；IRR：输液相关反应（Infusion Related Reactions）

表 A. 14 抗体类抗肿瘤药物 ADE 来源的临床试验信息

通用名	不良反应及实验室异常数据来源
度伐利尤单抗注射液	临床研究入组的 1889 例接受度伐利尤单抗治疗的各种癌症患者、PACIFIC 研究。
阿替利珠单抗注射液	一项 3187 例接受阿替利珠单抗单药治疗的肿瘤患者临床试验。
舒格利单抗注射液	5 项临床研究共计 540 例接受舒格利单抗单药治疗及联合含铂化疗治疗的患者。其中单药治疗临床研究为 4 项，共计 220 例患者。舒格利单抗联合含铂化疗治疗的临床研究 1 项：CS1001-302 (n=320)。
恩沃利单抗注射液	2 项共计 390 例接受过至少一次恩沃利单抗单药治疗患者的临床试验 N006、N001。
纳武利尤单抗注射液	接受纳武利尤单抗单药治疗的黑色素瘤、鳞状和非鳞状 NSCLC、肾细胞癌、经典型霍奇金淋巴瘤、头颈部鳞状细胞癌、尿路上皮癌及胃/胃食管连接部腺癌患者。
帕博利珠单抗注射液	接受帕博利珠单抗治疗 4 种剂量 (2mg/kg 每 3 周 1 次、10mg/kg 每 2 周 1 次或每 3 周 1 次、200mg 每 3 周一次) 的患者。
特瑞普利单抗注射液	8 项单臂研究共 598 例受试者。
信迪利单抗注射液	5 项临床研究共 540 例受试者。
注射用卡瑞利珠单抗	10 项临床研究共 1116 例患者。
替雷利珠单抗注射液	4 项临床研究共 934 例受试者。
派安普利单抗注射液	6 项临床试验共 465 例患者。
赛帕利单抗注射液	374 例接受赛帕利单抗单药治疗的临床试验患者。
斯鲁利单抗注射液	6 项共计 320 例接受本品治疗的临床研究。
伊匹木单抗注射液	单药数据基于晚期黑色素瘤 3 期研究中接受伊匹木单抗 3mg/kg 单药治疗 (n=131) 或伊匹木单抗 3mg/kg 联合糖蛋白 100 肽疫苗 (gp100) (n=380) 的黑色素瘤患者数据。 接受纳武利尤单抗 3mg/kg 联合伊匹木单抗 1mg/kg 的治疗恶性胸膜间皮瘤患者 (n=300) 数据。
注射用曲妥珠单抗	关键临床试验中曲妥珠单抗单用或与其他化疗药物联用。
帕妥珠单抗注射液	超过 6000 例的肿瘤患者，包括关键性临床试验 CLEOPATRA (n=808)、NEOSPHERE (n=417)、TRYPHAENA17 (n=225) 和 APHINITY (n=4804)，患者接受帕妥珠单抗联合其他抗肿瘤药物治疗。
注射用恩美曲妥珠	多项临床研究中的 2611 例乳腺癌患者
注射用伊尼妥单抗	369 例接受了伊尼妥单抗单药或联合给药治疗的转移性乳腺癌患者。
注射用维迪西妥单抗	350 例接受注射用维迪西妥单抗治疗的恶性肿瘤受试者。
西妥昔单抗注射液	EMR60 202-013、EMR60 202-007、EMR60 202-002、EMR60 202-060 临床试验数据。
尼妥珠单抗注射液	在中国进行的临床试验组 70 例患者与在古巴、德国、加拿大等国家进行的单药或联合放化疗治疗头颈部肿瘤、神经胶质瘤、胰腺癌、结直肠癌和非小细胞肺癌的临床试验 89 例患者。
利妥昔单抗注射液	1027 例患者的 2 个单药治疗临床试验数据；来自于 436 例联合治疗，包括

表 A. 14 抗体类抗肿瘤药物 ADE 来源的临床试验信息

通用名	不良反应及实验室异常数据来源
	R-CHOP方案、162例R-CVP方案及671例R-FC方案的临床试验数据。
奥妥珠单抗注射液	4900例患者的临床试验人群。
注射用维布妥昔单抗	102例cHL患者单臂临床研究及58例sALCL患者单臂临床研究。
注射用奥加伊妥珠单抗	164名ALL患者的随机分组临床研究。
注射用贝林妥欧单抗	一项随机、开放性的阳性对照临床研究（TOWER研究）中贝林妥欧单抗组的376名ALL患者。
达雷妥尤单抗注射液	来自4项开放性临床研究（包括 MMY2002、GEN501、MMY1002和 MMY1003）中本品单药治疗175例患者。
贝伐珠单抗注射液	大约5500名患者的临床试验人群，多数为与化疗药物联合使用。
地舒单抗注射液	3项随机、双盲、双模拟试验共计2841例患者

注：ALL，急性淋巴细胞性白血病（Acute lymphoblastic leukemia）；cHL，经典霍奇金淋巴瘤；sALCL，全身性间变性大细胞淋巴瘤

表 A. 15 抗体类抗肿瘤药物皮肤不良反应

药品	发生率	发生时间
度伐利尤单抗注射液	皮疹或皮炎26%，白癜风0.4%；因不适中止治疗0.1%；得到缓解62%；接受全身用糖皮质激素治疗2.0%，其中接受高剂量糖皮质激素治疗1%。	-
阿替利珠单抗注射液	0.7%（22/3178）的患者出现重度皮肤不良反应。	重度皮肤不良反应中位时间为5.9个月（范围：0.1个月~15.5个月）。中位持续时间为1.6个月（范围：0~22.1个月）。
舒格利单抗注射液	220例患者中，免疫相关性非严重皮肤不良反应3.6%（8例）；其中1级2.3%（5例），2级1.4%（3例）。 联合含铂化疗的320例患者中，总计14例（4.4%）患者发生了免疫相关性非严重皮肤不良反应，1级为8例（2.5%），2级为6例（1.9%）。	单药治疗中位时间为46.5天（范围：7~358天），中位持续时间为273.0天（范围：77~476天）。 联合用药，中位时间为21.0天（范围：6~284天），中位持续时间为12.0天（范围：4~113天）。
恩沃利单抗注射液	免疫相关性皮肤不良反应23例（5.9%），1~2级为17例（4.4%），3~4级为6例（1.5%），无5级发生；3例（0.8%）暂停恩沃利单抗治疗，1例（0.3%）患者永久停止恩沃利单抗治疗；18例（78.3%，18/23）患者缓解。	中位时间为6.1周（范围：0.6~88.4周）；至缓解的中位时间为5.4周（范围：0.57~55.86+周）。
纳武利尤单抗注射液	2950例患者中皮疹的发生率为25.1%，其中3级1.2%，未报告4级或5级病例；11名患者（0.4%）需要永久停用纳武利尤单抗。	中位时间为1.4个月（范围：0.0~27.9）。
帕博利珠单抗注射液	重度皮肤反应发生率1.6%（102例），2、3、4级分别为11例（0.2%）、77例（1.1%）、1例（<0.1%）；致终止治疗13例（0.2%）；72例患者痊愈，1例患者痊愈后伴后遗症；已报告罕见的SJS和TEN病例，包括死亡病例。	中位发生时间为3.2个月（范围31天至19.4个月）。中位持续时间为1.8个月（范围1天至27.3+个月）。
特瑞普利单抗注射液	免疫相关性皮肤不良反应19例（3.2%），其中1级为13例（2.2%），2级为6例（1.0%），无3级以上病例；1例（0.2%）患者永久停用本品，3例（0.5%）患者暂停本品。	中位时间为1.3个月（范围0.1~10.5个月），中位持续时间为4.9个月（范围0.1~20.7+月）。
信迪利单抗注射液	免疫相关性皮肤不良反应19例（3.5%），其中3级为4例（0.7%），4级为1例（0.2%）；1例（0.2%）患者永久停止本品治疗，1例（0.2%）患者暂停本品治疗。	中位发生时间为0.8个月（范围：0.1~16.5月）。中位持续时间为1.1个月（范围：0.1~15.1月）。

表 A. 15 抗体类抗肿瘤药物皮肤不良反应(续表)

药品	发生率	发生时间
注射用卡瑞利珠单抗	免疫相关性皮肤不良反应55例(4.9%)，其中3级为10例(0.9%)，3例(0.3%)患者永久停止本品治疗，4例(0.4%)患者暂停本品治疗。 反应性毛细血管增生症：78.3%。	中位发生时间为1.8个月(范围：0.0~14.4月)，持续的中位时间是2.3个月(范围：0.0~24.0月)。反应性毛细血管增生症发生的中位时间为1.1个月(范围：0.0~17.6个月)，持续的中位时间是6.5个月(范围：0.1~45.5个月)，缓解的中位时间为5.5个月。
替雷利珠单抗注射液	免疫相关性皮肤不良反应67例(7.2%)，其中3级7例(0.7%)，4级3例(0.3%)；未发生SJS或TEN；5例(0.5%)患者永久停止本品治疗，10例(1.1%)患者暂停给药。	中位发生时间为1.9个月(范围：0.0~27.6月)。中位持续时间为5.1个月(范围：0.03~30.7+月)。
派安普利单抗注射液	免疫相关性皮肤不良反应27例(5.8%)，1级为14例(3.0%)，2级为7例(1.5%)，3级为6例(1.3%)；6例(1.3%)患者暂停本品治疗，2例(0.4%)患者永久停止本品治疗；27例中1例(3.7%)患者接受高剂量皮质类固醇治疗(至少40mg/天强的松等效剂量，起始剂量为60mg/天)，给药持续时间为0.2个月。27例中18例(66.7%)患者缓解。	免疫相关性皮肤不良反应中位时间为1.2个月(范围：0.1~11.3月)，中位持续时间为1.7个月(范围：0.3~27.1月)。至缓解的中位时间为1.1个月(范围：0.3~16.6月)。
赛帕利单抗注射液	免疫相关性皮肤不良反应15例(4.0%)，其中1级为2例(0.5%)，2级为11例(2.9%)，3级为2例(0.5%)；15例中11例(73.3%)患者缓解。	免疫相关性皮肤不良反应中位时间为1.7个月(范围：0.1~8.3月)。至缓解的中位时间为2.3个月(范围：0.3~8.8月)。
斯鲁利单抗注射液	免疫相关性皮肤不良反应27例(8.4%)。其中1级为17例(5.3%)，2级为10例(3.1%)，19例(70.4%)患者病情缓解。	中位时间为1.12个月(范围：0.07~10.55)，持续的中位时间是2.99个月(范围：0.07~10.91月)，至缓解的中位时间为0.72个月(范围：0.07~10.91月)。
伊匹木单抗注射液	免疫相关的严重皮肤不良反应，有TENDRESS病例报道。联合糖蛋白100肽疫苗治疗组中，TEN<1%。3mg/kg单药治疗组，皮疹和瘙痒26%，多为1~2级，87%患者得到缓解。在MPM患者中，皮疹发生率为36%，2级和3级事件的发生率为10.3%和3.0%，66.4%的患者出现缓解。	3mg/kg单药治疗组中重度皮肤反应(2级及以上)的中位时间为3周(范围：0.9~16周)，发生到缓解的中位时间为5周(范围：0.6~29周)。MPM患者发生皮肤不良反应的中位时间为1.6个月(范围：0~22.3月)，出现缓解的中位时间为12.1周(范围：0.4~146.4周)。
注射用曲妥珠单抗	十分常见的皮肤不良反应：红斑、皮疹、脱发、手足综合征、指甲病变；常见的反应：痤疮、皮炎、皮肤干燥、多汗症、斑丘疹、瘙痒、甲折断；	-

表 A. 15 抗体类抗肿瘤药物皮肤不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间
	偶见荨麻疹。	
帕妥珠单抗注射液	皮疹：1~2级发生率26.4%，3~4级发生率0.5%；瘙痒：1~2级发生率12.9%，3~4级发生率<0.1%。其他十分常见的皮肤反应还有脱发、指甲疾病及皮肤干燥。	-
注射用恩美曲妥珠单抗	常见的皮肤不良反应：皮疹、脱发、手足综合征、指甲病变、瘙痒、荨麻疹。	-
注射用伊尼妥单抗	未见皮肤不良反应报道。	-
注射用维迪西妥单抗	皮疹：总发生率11.7%，3~4级发生率0%；瘙痒：总发生率14.6%，3~4级发生率0。其他皮肤反应还有脱发，发生率为54.6%，3~4级为0.6%。	-
西妥昔单抗注射液	80%以上的患者可能发生皮肤反应，主要为痤疮样皮疹和/或较少出现的例如瘙痒、皮肤干燥皮肤脱屑、多毛症或者指甲异常（如甲沟炎）。其中约15%的皮肤反应是重度的，包括个别皮肤坏死的病例。	大多皮肤反应发生在治疗的前3周内。首次发生3~4级反应，中断治疗恢复至2级或2级以下，以250mg/m <sup>2</sup> 开始治疗，如无改善，停止治疗。皮肤症状通常在中断治疗后自行消退，无后遗症发生。
尼妥珠单抗注射液	中国临床试验数据显示皮疹：1~2级发生率1.43%，3~4级发生率0%。	所有患者自行缓解，未影响治疗。
利妥昔单抗注射液	单药病例中十分常见：皮疹、瘙痒；常见：荨麻疹、脱发、多汗、盗汗。联合治疗十分常见：脱发；常见：皮肤病变。	
奥妥珠单抗注射液	皮肤不良反应包括：脱发（12.6%）、瘙痒（10.6%，重度<1%）、湿疹（2.9%）、皮肤鳞状细胞癌（2.1%，重度1.2%）、基底细胞癌（2.9%，重度1.0%）。	
注射用维布妥昔单抗	皮疹（27%~31%）、瘙痒（17%~19%）、脱发（13%~14%）、皮肤干燥（10%）、盗汗（12%），全部为1~2级反应。	
注射用贝林妥欧单抗	皮疹发生率31%，3级以上2%。	
贝伐珠单抗注射液	十分常见：剥脱性皮炎、干皮病、皮肤脱色；常见：手足综合征。	

注：MPM：恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma）

表 A. 16 抗体类抗肿瘤药物导致的超敏反应类型

项目	过敏性	非过敏性
特征	针对药物产生的特异性的适应性免疫应答；较少在第一次输液时发生。	药物对免疫系统产生的直接效应；可能在第一次或后续输注时发生。
分类	<p>I 型：速发型。IgE 介导，肥大细胞激活，组胺和类胰蛋白酶释放。</p> <p>II 型：抗体依赖的细胞毒性，通常有 IgG 和 IgM 参与，涉及补体激活、CDC 效应、NK 细胞激活和抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用（ADCC）。</p> <p>III 型：免疫复合物介导，通常有 IgG 和 IgM 参与。</p> <p>IV 型：迟发型，T 细胞介导，伴细胞因子释放。</p>	<p>类过敏反应：对肥大细胞或补体产生的直接作用。</p> <p>细胞因子释放综合征：药理作用直接导致或 ADCC 作用间接导致。</p>

注：CDC，补体依赖性细胞毒作用（complement-dependent cytotoxicity）；ADCC，抗体依赖性细胞毒作用（antibody-dependent cellular cytotoxicity）

表 A. 17 抗体类抗肿瘤药物输液反应

通用名	发生率（%）	类型	发生时间	治疗建议
度伐利尤单抗注射液	1.6%。无4级反应发生	-	-	2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用；可考虑解热镇痛类抗炎药和抗组胺药。
阿替利珠单抗注射液	常见	-	-	
舒格利单抗注射液	单药：6.8% 联合铂类：4.4%	单药偶见超敏反应及抗中性粒细胞浆抗体阳性血管炎。 联合铂类常见速发严重过敏反应。	-	2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用。
恩沃利单抗注射液	-	注射部位反应，特征为注射部位发生的红斑、水肿、瘙痒、疼痛等，超敏反应症状包括：发热、瘙痒、皮疹、荨麻疹、喘息或心动过速、呼吸困难等。	-	<p>注射部位反应：1~2 级通常不需停药，对症治疗（如注射部位冷敷、外用抗组胺或皮质类固醇类药物等）；3~4级需永久停药。</p> <p>超敏反应：1级超敏反应，通常不需要停药，予以密切观察和监测。2级超敏反应，应马上停药，予以苯海拉明50mg 伴/不伴地塞米松10mg静脉输注，并监测患者直至症状消失；根据反应强烈程度，在下一周期治疗中考虑是否提前予抗组胺药预防处理，同时减慢皮下注射本品的速度。3~4级超敏反应，应立即停药，且后续永久停药；予以苯海拉明</p>

表 A. 17 抗体类抗肿瘤药物输液反应（续表）

通用名	发生率（%）	类型	发生时间	治疗建议
				50mg伴/不伴地塞米松10mg静脉滴注处理，和/或根据需要给予对症处理。
纳武利尤单抗注射液	单药：4.2%；双抗治疗：12%；联合化疗：14.2%	过敏反应 超敏反应		重度反应立即停药并对症处置；轻中度在严密监测下可继续接受治疗，视情况考虑予常规预处理药物。
帕博利珠单抗注射液	常见	过敏性反应 细胞因子释放综合征		3级及以上输液反应永久停药；1~2级在严密监测下可继续接受治疗；必要时可考虑解热镇痛类抗炎药与抗组胺药物预防。
特瑞普利单抗注射液	常见			2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用。
信迪利单抗注射液	3%			2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用。
注射用卡瑞利珠单抗	1.1%，其中95.5%患者缓解，0.2%患者永久停用。		缓解的中位时间是0.0个月（范围：0.0~1.8个月）	2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用。
替雷利珠单抗注射液	4.1%，95.3%可缓解，0.2%永久停用。	输液相关的超敏反应，最常见的症状为发热。		2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用。
派安普利单抗注射液	3.7%，其中0.2%永久停用。	输液反应 超敏反应		2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用。
赛帕利单抗	4%，均为1~2级。			2-3级：降低滴速给药；4级及以上永久停用。
斯鲁利单抗	0.6%，均为1级。		缓解的中位时间是0.30个月（范围：0.07~0.53个月）	2级：降低滴速给药；3级及以上永久停用；可考虑用解热镇痛类抗炎药和抗组胺药。
伊匹木单抗	MPM患者中，超敏反应/输注反应发生率为12%。	输液反应 超敏反应		
注射用曲妥珠单抗	常见输注相关性反应；罕见速发过敏反应性休克。	超敏反应 速发过敏反应性休克		轻至中度IRR患者应降低输注速率；对呼吸困难或临床明显低血压患者应中断输注；重度和危及生命的IRR患者永久停用。经历了严重IRR的患者可预防性应用抗组胺药和/或糖

表 A. 17 抗体类抗肿瘤药物输液反应(续表)

通用名	发生率 (%)	类型	发生时间	治疗建议
帕妥珠单抗注射液	单药13.2%；联合给药18.6~25.0%；常见超敏反应，有3~4级患者。	超敏反应 速发性过敏反应 细胞因子释放综合征		皮质激素，但不能完全杜绝重度反应的发生。 建议首次输注期间及之后60min内、后续输注期间及之后30min内对患者进行密切观察；如果发生IRR，应减慢或中断输注，并对症治疗；发生重度和危及生命的IRR患者永久停用。
注射用恩美曲妥珠单抗	4.0%，没有4级ADR发生。			如果患者出现IRR相关症状，应减慢本品的输注速率或中断给药。出现危及生命的IRR时，应终止治疗。
注射用伊尼妥单抗	发热（36.44%）和寒战（15.56%），绝大部分为1~2级的轻度反应。			轻度至中度IRR时可降低输液速度；严重和危及生命的IRR患者应永久停止使用本品。
注射用维迪西妥单抗				输注期间，如发生IRR或超敏性反应，减慢或中断滴注，和/或对症处理。对危及生命的IRR马上停止用药。
西妥昔单抗注射液	10%以上患者发生轻到中度的输液反应，1%以上的患者会发生重度输液反应。	过敏反应 超敏反应 细胞因子释放综合征	首次滴注期间及滴注后数小时、后续治疗均有可能发生	首次给药15min内发生IRR的，应立即停药并评估IgE抗体产生的可能性；首次15min后发生2级反应可降低输液速度；严重和危及生命的IRR的患者应永久停止使用。
尼妥珠单抗注射液	未见具体发生率报告。			
利妥昔单抗注射液	>50%，联合化疗：12%的患者在第1个疗程出现重度输液反应，之后逐步降低，至第8疗程，发生率低于1%。	过敏反应 超敏反应 细胞因子释放综合征 肿瘤溶解综合征症状	多数在首次给药时发生；通常出现在输注开始后的30min~2h之内	轻中度反应可在症状缓解后减慢50%的速度重新开始输注；肿瘤负荷较高的患者，首次进行输注时应减慢输注速度，或者在第一个治疗周期中将一次给药剂量分为两次，在两天内完成给药，以降低IRR的发生率。

表 A. 17 抗体类抗肿瘤药物输液反应(续表)

通用名	发生率(%)	类型	发生时间	治疗建议
奥妥珠单抗注射液	第1周期, IRR的总体发生率在联合治疗的患者中更高, 约为60.0%, 12%的患者发生了3~4级IRR。有4%的患者发生了导致停用奥妥珠单抗的IRR。	超敏反应 细胞因子释放综合征	主要在第1周期, 联合治疗组高于单药组; 之后随着后续输注逐渐降低。	可以通过减慢或暂停首次输液来控制IRR的发生。高肿瘤负荷、肾功能不全患者(CrCl<50mL/min)等IRR高风险患者可考虑进水化及抑制尿酸的药物治疗。常规在每次输注前12h及输注期间和输注后1h内, 暂停使用降压药。第1周期第1天均给予标准三联预处理: 给药前1h完成静脉注射糖皮质激素(氢化可的松除外)+给药前30min完成口服镇痛/解热剂+抗组胺药物。非第一次给药: 先前给药未出现任何输液反应, 只需给药前30min完成口服镇痛/解热剂; 先前出现1~2级输液反应, 给药前30min完成口服镇痛或解热剂+抗组胺药物; 先前出现3级输液反应的, 则应给予标准的三联预处理。如果出现危及生命的急性呼吸系统症状, 或4级(即危及生命的)IRR, 或恢复首次输注后或在后续输注期间再次发生的3级IRR(持续时间长/再发)的患者则永久停用。
注射用维布妥昔单抗		过敏反应		如发生速发过敏反应, 则应立即并永久性终止使用维布妥昔单抗; 对既往发生过IRR的患者, 应在后续输注前采取包括对乙酰氨基酚、抗组胺药物和糖皮质激素的预防用药。
注射用奥加伊妥珠单抗	2% (4/164) 的患者报告了输液相关反应(均为2级)。		一般发生在第1周期奥加伊妥珠单抗输液结束后不久, 可自行消退或对症处置改善。	在给药前, 建议使用皮质类固醇、解热药和抗组胺药预先处理。在输液期间和输液结束后至少1h内, 密切监测患者。对于严重或危及生命的输液反应, 永久停用奥加伊妥珠单抗。

表 A. 17 抗体类抗肿瘤药物输液反应（续表）

通用名	发生率（%）	类型	发生时间	治疗建议
注射用贝林妥欧单抗	输液反应 ≥20%，其中细胞因子释放综合征（CRS）约14%。	过敏反应 细胞因子释放综合征	CRS发生中位时间为输注开始后2天，CRS消退中位时间为5天。	3级CRS：应立即停止输注；每8h静脉或口服地塞米松8mg（体重<45kg给药剂量为5mg/m <sup>2</sup> /日），共3天，然后在4天内逐渐减量。CRS彻底消退后使用9μg/日（体重<45kg给药剂量为5μg/m <sup>2</sup> /日）的剂量重启治疗，如果耐受良好，则在7天后升至28μg/日（体重<45kg给药剂量为15μg/m <sup>2</sup> /日）。4级CRS应永久停用。
达雷妥尤单抗注射液	输注反应为最常见的不良反应，发生率43%~46%。		大多数IRR发生在首次输注时，严重程度为1~2级，4%的患者在第二次及以上输注时发生IRR。	对于发生1、2或3级IRR的患者，重新开始输注时，应降低输注速率。如发生速发过敏反应或危及生命的IRR（4级），应立即停药并予急救处理，后续永久停用本品。
贝伐珠单抗注射液	5%			如发生IRR，应中止输注，并采取适当的治疗。全身性预防给药不能防止此类反应发生。
地舒单抗注射液		超敏反应		如发生速发过敏反应或其他严重变态反应，应给予对症治疗并永久停止治疗。

注：CrCl：肌酐清除率；CRS：细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome）

表 A. 18 抗体类抗肿瘤药物肺不良反应

药品	发生率	发生/缓解时间	机制/高危因素	药物治疗及结果
度伐利尤单抗注射液	已报告肺炎，包括死亡病例，发生率为 5%，≥3 级为 1.1%。	非感染性肺炎中位发生时间为 1.8 个月，中位持续时间为 2.1 个月（范围：3 天~18.7 个月），6% 的患者因免疫性肺炎中止治疗。	免疫性肺炎或 NSCLC 患者中，治疗前 42 天内完成根治性放化疗的患者肺炎（包括放射性肺炎）发生率为 34%，高于放疗后立刻开始单抗治疗的患者（2.3%）。NSCLC 患者≥3 级为 4.5%。	1889 例患者中，3.5% 需要接受全身性糖皮质激素治疗，2.5% 需要接受高剂量糖皮质激素治疗（泼尼松≥40mg/天或等效药物），0.1% 需要接受英夫利西单抗治疗。PACIFIC 研究中，在发生非感染性肺炎的患者中，47% 的患者得到了缓解，21% 的患者需要接受全身性糖皮质激素治疗，12% 需要接受高剂量糖皮质激素治疗，0.1% 需要接受英夫利西单抗治疗。中度（2 级）非感染性肺炎暂停给药直至不良反应达到 1 级或缓解。给予泼尼松 1~2mg/kg/天或等效药物治疗。严重（3~4 级）非感染性肺炎永久停药。给予泼尼松 1~4mg/kg/天或等效药物治疗。
阿替利珠单抗注射液	已报告肺炎病例，包括致死性病例。肺炎发生率为 2.7%，其中 1 例致死；永久停用本品的有 0.4%。	至发生的中位时间为 3.4 个月（范围：0.1~24.8 个月），中位持续时间为 1.4 个月（范围：0~21.2 个月）。	-	有 1.6%（51/3178）的患者因肺炎需要接受皮质类固醇治疗。2 级暂停用药，并开始 1~2mg/kg/日泼尼松或等效剂量的治疗，如果症状改善至≤1 级，则应在≥1 个月时间内逐渐减少皮质类固醇，如果事件在 12 周内改善至≤1 级，皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。3~4 级永久停药。
舒格利单抗注射液	单药：1.4% 患者报告了免疫相关性肺炎，2 级为 0.5%，3 级为 0.9%。0.5% 患者终止治疗，0.5% 患者暂停给药。联合化疗：1.3% 患者发生了免疫相关性肺炎，2 级为 0.6%，3 级为 0.3%，5	单药治疗，中位发生时间为 126.0 天（范围：72~342 天），中位持续时间尚未达到（范围：2~511 天）。联合用药的中位发生时间为 84.5 天（范围：78~165 天），中位持续时间为 113.0 天（范围：18~122 天）。	-	2 级 ADR，暂停用药，直至改善至 0~1 级；3~4 级或复发性 2 级永久停药。

表 A. 18 抗体类抗肿瘤药物肺不良反应（续表）

药品	发生率	发生/缓解时间	机制/高危因素	药物治疗及结果
恩沃利单抗注射液	<p>级为0.3%，0.9%患者终止治疗，0.6%患者暂停给药。</p> <p>390例患者中，共2例（0.5%）发生免疫相关性肺炎，其中1例为2级，1例为3级。无4~5级发生。</p>	<p>1例患者首次本品给药后12周，1例患者首次本品给药后7周，发生2级间质性肺疾病，3周后，病情加重至3级。</p>	-	<p>1例发生2级肺部炎症，接受了系统性皮质类固醇激素治疗（醋酸泼尼松片，起始剂量为30mg/天），转归是未缓解。1例3级间质性肺疾病，接受了系统性高剂量皮质类固醇激素治疗（醋酸泼尼松片，起始剂量为50mg/天），并永久停药，转归是未缓解。2级暂停用药，直至改善至0~1级；3~4级或复发性2级永久停药。</p>
纳武利尤单抗注射液	<p>肺炎发生率为3.3%（包括间质性肺病和肺浸润），≥3级为0.8%；永久停用本品的有1.2%。已报告重度肺炎或间质性肺病，包括致死病例。</p>	<p>发生的中位时间为3.6个月（范围：0.2~19.6月）；中位给药持续时间为3.4周（范围：0.1~13.1周）。至缓解的中位时间为6.1周（范围：0.1+~96.7+周）。</p>	免疫性肺炎	<p>2级应暂停用药，按照1mg/kg/天甲泼尼龙开始治疗。如病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始纳武利尤单抗治疗。如病情恶化或无改善，永久停药，并将皮质类固醇剂量增加至2~4mg/kg/天甲泼尼龙当量。3~4级永久停用。</p>
帕博利珠单抗注射液	<p>肺炎发生率为4.4%，≥3级为1.5%，导致终止治疗4.9%，有既往胸部放射史患者发生率为8.1%。NSCLC患者中发生率为4.9%（107例），≥3级为2.3%（49例）。</p>	<p>肺炎发生的中位时间为3.2个月（范围2天至26.8个月），中位持续时间为2.0个月（范围1天至25.3+个月）。</p>	免疫性肺炎	<p>对于≥2级肺炎患者应给予皮质类固醇治疗（初始剂量为1~2mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。2级应暂停使用，直至改善至0~1级。3~4级或复发性2级永久停药。</p>
特瑞普利单抗注射液	<p>肺炎发生率为1.8%，≥3级为1.0%；有死亡病例。9.1%患者病情完全缓解。</p>	<p>发生的中位时间为2.1个月（范围0.6~7.7个月，中位持续时间为8.3个月（范围0.4~15.1+月）；永久停</p>	-	<p>2级暂停用药，直至改善至0~1级。63.6%患者接受高剂量（≥40mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。强的松中位起始剂量60.0mg（范围10.0~100.0mg）。3~4级及复发2级应永久停药。</p>

表 A. 18 抗体类抗肿瘤药物肺不良反应（续表）

药品	发生率	发生/缓解时间	机制/高危因素	药物治疗及结果
信迪利单抗注射液	肺炎发生率为 6.9%，≥3 级为 3.5%；永久停用本品的有 1.4%（16 例）。包括死亡病例。	用本品的有 1.2%；中位皮质类固醇给药持续时间为 22.0 天（范围 3.0~42.0 天），至缓解时间为 1.4 个月。发生的中位时间为 1.8 个月（范围：0.0~9.7 月），持续的中位时间是 2.3 个月（范围：0.1~16.6 月）；皮质类固醇中位给药持续时间为 1.1 个月（范围：0.03~15.9 月）。56.8% 患者肺炎缓解，至缓解的中位时间为 1.0 个月（范围：0.2~7.4 月）。	-	59.5% 患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为 50mg/天（范围：10~150mg/天）。2 级暂停用药，直至改善至 0~1 级；3~4 级或复发性 2 级永久停药。
注射用卡瑞利珠单抗	肺炎发生率为 3%，≥3 级为 1.9%；永久停用本品的有 2.4%。已报告死亡病例。	发生的中位时间为 2.2 个月（范围：0.3~14.7 月），中位持续时间为 0.9 个月（范围：0.03~7.4 月）；皮质类固醇中位给药持续时间为 1.4 个月（范围：0.0~13.9 月）。45% 的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 2.2 个月（范围：0.1~15.8 月）。	-	72.5% 的患者接受高剂量皮质类固醇（≥40mg 泼尼松等效剂量），中位起始剂量为 50mg/日（范围：13.3~625mg），2 级暂停用药，直至改善至 0~1 级；3~4 级或复发性 2 级永久停药。
替雷利珠单抗注射液	肺炎发生率为 2.7%，≥3 级为 1.5%；已报告致死病例。	至发生的中位时间为 1.8 个月（范围：1 天~13.9 个月），中位缓解时间为 4.9 个月（范围：0 天~13.7 个月）；永久停用本品的有 1.5%（12 例），中位皮质类固醇给药持续时	-	60% ADR 患者接受了系统激素治疗，中位起始剂量为 50mg/天（范围：30~125mg/天），56% 患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松等效剂量），52.0% 患者肺炎缓解。2 级暂停用药，直至改善至 0~1 级；3~4 级或复发性 2 级永久停药。

表 A. 18 抗体类抗肿瘤药物肺不良反应（续表）

药品	发生率	发生/缓解时间	机制/高危因素	药物治疗及结果
派安普利单抗注射液	1.5%发生免疫相关性肺炎,其中1级为1例0.2%,2级为3例0.6%,3级为3例0.6%。0.2%患者暂停本品治疗,0.9%患者永久停止本品治疗。	间为0.9个月(范围:0.03~13.7+月);至缓解的中位时间为1.2个月(范围:0.3~8.7月)。至免疫相关性肺炎发生的中位时间为3.6个月(范围:0.5~12.2月),中位持续时间为1.4个月(范围:0.7~14.4月)。中位皮质类固醇给药持续时间为0.8个月(范围:0.3~4.3月)。至缓解时间为1.1个月。	-	肺炎患者中85.7%患者接受高剂量皮质类固醇治疗(至少40mg/天强的松等效剂量),中位起始剂量为62.5mg/天(范围:30.0~150.0mg/天)。2级暂停用药,直至改善至0~1级;3~4级或复发性2级永久停药。
赛帕利单抗注射液	3.2%发生了免疫相关性肺炎,其中1级为2例0.5%,2级为1.3%,3级为1.1%,5级为1例0.3%。1.3%患者永久停止本品治疗,1.1%患者暂停本品治疗,33.3%患者缓解。	至免疫相关性肺炎发生的中位时间为1.9个月(范围:0.7~12.7月)。中位皮质类固醇给药持续时间为7天(范围:2~15天),至缓解的中位时间为2.0个月(范围:0.9~2.6月)。	-	83.3%患者接受皮质类固醇治疗,中位起始剂量为50mg/天(范围:2~80mg/天)。2级暂停用药,直至改善至0~1级;3~4级或复发性2级永久停药。
斯鲁利单抗注射液	2.2%发生免疫相关性肺炎,1级为0.6%,2级为2例0.6%,3级为3例0.9%。0.3%患者永久停用本品,0.9%患者暂停本品治疗,42.9%的患者病情缓解。	至免疫相关性肺炎发生的中位时间为1.18个月(范围:0.53~4.57月),持续的中位时间尚未达到(范围:0.53~3.12月)。中位皮质类固醇给药持续时间为0.89个月(范围:0.53~1.25月)。至缓解的中位时间为0.76个月(范围:0.53~3.12月)。	-	中位起始剂量为70mg/日(范围:40~100mg/日)。2级暂停用药,直至改善至0~1级;3~4级或复发性2级永久停药。

表 A. 18 抗体类抗肿瘤药物肺不良反应（续表）

药品	发生率	发生/缓解时间	机制/高危因素	药物治疗及结果
伊匹木单抗注射液	肺炎（包括间质性肺病）的发生率为 6.7%，2 级和 3 级事件的发生率分别为 5.3% 和 0.7%。80% 患者出现缓解。	至发生的中位时间为 1.8 个月（范围：0.3~20.8 月），至缓解的中位时间为 6.1 周（范围：1.1~113.1 周）。	-	2 级暂停用药，直至改善至 0~1 级；3~4 级或复发性 2 级永久停药。
注射用曲妥珠单抗	曲妥珠单抗肺部反应常见呼吸困难，联合化疗的患者（2.4%~14%）高于单独化疗（0.2%~5%）的患者；肺炎/肺浸润的发生率，曲妥珠单抗治疗的患者为 0.7%，3 例发生致死性呼吸衰竭，其中 1 例表现为多脏器功能衰竭综合征，单独化疗的患者中，1 例发生致死性呼吸衰竭。	大多数情况下，症状发生在曲妥珠单抗输注过程中或 24 小时内。	可能是输液相关反应（IRR）部分表现或延迟表现。导致间质性肺病的风险因素包括之前或合并使用已知可引起间质性肺病的其他抗肿瘤治疗，如紫杉烷类、吉西他滨、长春瑞滨和放疗；因晚期恶性肿瘤并发症和合并疾病而发生静息状态呼吸困难的患者可能发生肺部反应的风险更高；因此，这些患者不应接受曲妥珠单抗治疗。	发生呼吸困难、间质性肺炎或者急性呼吸窘迫综合征的患者应停止输注，并给予对症治疗。发生中重度肺部反应的患者，特别是具有高危因素的患者不应再次使用。
帕妥珠单抗注射液	-	-	-	-
注射用恩美曲妥珠单抗	-	-	晚期恶性肿瘤的并发症、合并症和接受同步肺部放疗而存在静息时呼吸	建议诊断为 ILD 或非感染性肺炎的患者永久终止本品治疗，但辅助治疗中的放射性肺炎除外，其中对 ≥3 级或标准治疗无缓解的 2 级患者应永久终止本品治疗。

表 A. 18 抗体类抗肿瘤药物肺不良反应（续表）

药品	发生率	发生/缓解时间	机制/高危因素	药物治疗及结果
注射用伊尼妥单抗	肺毒性描述与原研曲妥珠单抗相似。	-	-	-
西妥昔单抗注射液	-	-	ILD 致死病例中常有混杂或影响因素,如合并使用已知与间质性肺病的相关化疗,已患肺部基础疾病等。	一旦出现,应永久停用。
利妥昔单抗注射液	罕见呼吸衰竭/呼吸功能不全和肺浸润,有致命性后果。	-	部分反应与输液反应相关。	-
注射用维布妥昔单抗	-	-	由于肺毒性,维布妥昔单抗不可与博来霉素合并使用。	应监测患者是否出现肺毒性的体征和症状,包括咳嗽和呼吸困难。如果出现新发肺部症状或肺部症状恶化,在评价期间暂停维布妥昔单抗给药,直至症状改善。

注:ILD: 间质性肺疾病 (interstitial lung disease)

表 A.19 抗体类抗肿瘤药物肾不良反应

通用名	发生率	发生时间	治疗药物建议
度伐利尤单抗注射液	6.3%的患者发生肾炎（肌酐或尿素升高、急性肾损伤、肾衰、肾小球滤过率降低、肾小管间质性肾炎、肌酐清除率降低、肾小球肾炎和肾炎），3级（1.1%）、4级（0.2%）和5级（0.1%）。0.3%的患者因肾炎中止度伐利尤单抗治疗，50%患者的肾炎得到缓解。	中位发病时间为2个月（范围：1天~14.2个月）。	治疗前以及治疗期间定期监测患者是否存在肾功能检查异常。0.6%的患者需要接受全身用糖皮质激素治疗，0.4%需要接受高剂量糖皮质激素治疗。中度（2级）或肌酐 $>1.5\sim3\times\text{ULN}$ 暂停给药直至不良反应达到1级或缓解。给予泼尼松 $1\sim2\text{mg/kg/天}$ 或等效剂量，之后逐渐降低剂量。重度（3~4级）或肌酐大于 $3\times\text{ULN}$ 应永久停药。
阿替利珠单抗注射液	小于0.1%（3/3178）的接受阿替利珠单抗单药治疗的患者发生肾炎。<0.1%患者终止阿替利珠单抗治疗。	中位发作时间为13.1个月（范围：9.0~17.5个月）。	应根据临床实际情况监测患者的肾功能变化。 2级肌酐升高：暂停治疗，并开始使用1至 $2\text{mg/kg/日}$ 泼尼松或等效剂量的全身皮质类固醇治疗。如果事件在12周内改善至 $\leq 1$ 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日 $\leq 10\text{mg}$ 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。3级或4级肌酐升高：永久停药。
舒格利单抗注射液	蛋白尿为十分常见；血尿为常见；急性肾损伤为偶见。有免疫相关性肾炎报告。		2级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级； $\geq 3$ 级血肌酐升高应永久停药。
恩沃利单抗注射液	390例患者中，2例（0.5%）发生免疫相关性肾炎，均是3级。	1例患者首次本品给药后2周，发生3级急性肾损伤，未接受皮质类固醇激素治疗，持续12天后，急性肾损伤缓解，该患者永久停药。1例患者首次给药后21周，发生3级肾炎，接受了高剂量皮质类固醇激素治疗该患者暂停本品治疗，病情最终缓解，至缓解时间为8周。	2级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级； $\geq 3$ 级血肌酐升高应永久停药。

表 A.19 抗体类抗肿瘤药物肾不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物建议
纳武利尤单抗注射液	已报告重度肾炎或肾功能障碍。肾炎或肾功能障碍的发生率为2.4%。分别有0.4%和<0.1%的患者报告3级和4级病例。0.2%需要永久停用纳武利尤单抗。	至发生的中位时间为2.3个月（范围：0.0~18.2月）。皮质类固醇中位给药持续时间为2.9周（范围：0.1~67.0周）。61%患者缓解，至缓解的中位时间为12.1周（范围：0.3~79.1+周）。	多数无症状患者出现血清肌酐升高。应排除疾病相关性病因。2级或3级肌酐升高应暂停用药，按照0.5~1mg/kg/天甲泼尼龙当量给予治疗。如病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始纳武利尤单抗治疗。如病情恶化或无改善，永久停药，并将皮质类固醇剂量增加至1~2mg/kg/天甲泼尼龙当量。4级肌酐升高永久停用。
帕博利珠单抗注射液	肾炎发生率0.3%，2、3、4级病例分别为0.1%、0.2%和<0.1%。肾炎导致终止治疗0.2%。0.3%例痊愈，<0.1%痊愈伴后遗症。	至肾炎发生的中位时间为3.5个月（范围12天至21.4个月）。中位持续时间为1.9个月（范围6天至12+个月）。	对于≥2级肾炎患者应给予皮质类固醇治疗（初始剂量为1~2mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。2级或肌酐>1.5×ULN，且≤3×ULN应暂停使用，直至改善至0~1级；≥3级，肌酐>3×ULN应永久停药。
特瑞普利单抗注射液	0.8%患者出现免疫相关性肾炎，其中2级为0.2%，3级为3例0.5%，4级为0.2%。	至发生的中位时间为3.0个月（范围0.7~10.6个月），中位持续时间为0.7个月（范围0.1~14.8+月）。60.0%患者病情缓解，中位缓解时间为0.3个月（范围0.1~1.0月）。	多数出现血清肌酐升高的患者无临床症状。应排除肾功能损伤的其他病因。2~3级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级；4级血肌酐升高应永久停药。
信迪利单抗注射液	0.4%发生免疫相关性肾炎；0.2%为3级。	至发生时间为4.7个月，持续时间为1.8个月。至缓解时间为1.3个月。	多数出现血清肌酐升高的患者无临床症状。应排除肾功能损伤的其他病因。2~3级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级；4级血肌酐升高应永久停药。
注射用卡瑞利珠单抗	有免疫相关性肾炎的报告。0.4%发生免疫性肾炎，其中3级为0.3%；0.2%永久停止本品治疗，0.2%暂停本品治疗。50%患者病情缓解。	至免疫相关性肾炎发生的中位时间为3.6个月（范围：0.5~8.2月），持续的中位时间是2.6个月（范围：0.5~13.8月）。至缓解的时间分别为0.5个月和2.3个月。	定期监测肾功能的变化及肾炎相应的症状和体征。如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率。多数出现血肌酐升高的患者无临床症状。应排除肾功能损伤的其他病因。2~3级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级；4级血肌酐升高应永久停药。

表 A. 19 抗体类抗肿瘤药物肾不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物建议
替雷利珠单抗注射液	0.6%患者出现免疫相关性肾炎，其中3级0.2%，5级0.1%。0.3%患者永久停止本品治疗，0.3%患者暂停给药。	至免疫相关性肾炎发生的中位时间为1.0个月（范围：0.1~2.1月）。中位持续时间为6.7个月（范围：0.3~9.4+月）。中位皮质类固醇给药持续时间为1.4个月（范围：0.03~16.0+月）。33%患者肾炎缓解，至缓解的中位时间为1.9个月（范围：0.9~6.7月）	定期监测患者肾功能的变化及肾炎相应的症状和体征。如发生免疫相关性肾炎，应增加肾功能检测频率。多数出现血清肌酐升高的患者无临床症状。应排除肾功能损伤的其他病因。66.7%均接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为47.5mg/天（范围：20~80mg/天）。2~3级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级；4级血肌酐升高应永久停药。
派安普利单抗注射液	在接受本品治疗的患者中共2例（0.4%）发生免疫相关性肾炎，2级为1例（0.2%），3级为1例（0.2%）。	至免疫相关性肾炎的发生时间分别为5.4个月和8.0个月，持续时间分别为8.5个月和6.1个月。皮质类固醇给药持续时间分别为0.4个月和4.2个月。2例中，1例患者缓解，至缓解时间为8.5个月。	2例（0.4%）患者均永久停止本品治疗，均接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天强的松等效剂量），起始剂量分别为40mg/天和50mg/天。2~3级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级；4级血肌酐升高应永久停药。
赛帕利单抗注射液	发生1例（0.3%）3级免疫相关性肾炎。该患者永久停止本品治疗，未接受皮质类固醇治疗，肾炎未缓解。另有5.9%的患者发生了蛋白尿。	首次给药后至免疫相关性肾炎发生的时间为1.48个月。	2级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级；≥3级血肌酐升高应永久停药。
斯鲁利单抗注射液	2.8%发生免疫相关性蛋白尿，其中1级为2.2%，2级为1例0.3%，3级为1例0.3%；0.9%发生免疫性肾损伤。其中1级为1例0.3%，2级为2例0.6%。蛋白尿患者中55.6%患者病情缓解，0.3%患者暂停本品治疗。肾炎患者33.3%患者病情缓解。	至免疫相关性蛋白尿发生的中位时间为1.87个月（范围：0.23~4.14月），持续的中位时间是2.40个月（范围：0.49~2.40月）。至缓解的中位时间0.56个月（范围：0.49~2.40月）。至免疫相关性肾损伤发生的中位时间为8.48个月（范围：0.46~9.23月），持续的中位时间尚未达到（范围：0.46~0.46月），至缓解的中位时间0.46个月（范围：0.46~0.46月）	2~3级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至0~1级；4级血肌酐升高应永久停药。

表 A. 19 抗体类抗肿瘤药物肾不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物建议
伊匹木单抗	在联合纳武利尤单抗的MPM患者中，肾功能不全的发生率为5.0%，2级和3级事件的发生率分别为2.0%和1.3%；80.0%患者出现缓解。	至发生的中位时间为 3.6 个月（范围：0.5~14.4 月），至缓解的中位时间为 6.1 周（范围：0.9~126.4 +周 ）。	2~3 级血肌酐升高应暂停使用，直至改善至正常或基线以及皮质类固醇治疗结束；4 级血肌酐升高应永久停药。
注射用曲妥珠单抗	有肾小球病变的肾病综合征鲜有报告。	肾病发生的时间在曲妥珠单抗治疗开始 4 个月到大约 18 个月间。	
奥妥珠单抗注射液	常见排尿困难与尿失禁		
维布妥昔单抗	2%肾盂肾炎		
贝伐珠单抗注射液	蛋白尿十分常见，发生率0.7%~38%。3级蛋白尿高达8.1%。4级蛋白尿（肾病综合征）的发生率为1.4%。蛋白尿的严重性从临床上无症状、一过性、微量蛋白尿到肾病综合征。		有证据表明 1 级蛋白尿的发生可能与贝伐珠单抗的剂量相关。建议在开始治疗之前检测尿蛋白。具有高血压病史的患者发生蛋白尿的风险可能加大。当尿蛋白水平 $\geq 2\text{g}/24\text{h}$ ，需要推迟贝伐珠单抗治疗，直到尿蛋白水平恢复到 $< 2\text{g}/24\text{h}$ ，再开始治疗。如果出现了肾病综合征，就应该永久性地终止贝伐珠单抗治疗。

注：ULN：正常上限（upper limit of normal）

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
度伐利尤单抗注射液	已有致死病例报告。12%的患者发生了肝炎，包括3级（4.4%）、4级（0.4%）和5级（0.2%）免疫介导性肝炎。0.7%的患者因肝炎中止治疗。49%患者的肝炎得到缓解。2.7%的患者需要接受全身用糖皮质激素治疗，1.7%需要接受高剂量糖皮质激素治疗，0.1%需要接受麦考酚酯治疗。	中位发病时间为1.2个月（范围：1天~13.6个月）。	3×ULN<AST/ALT≤8×ULN 或 1.5<TBIL≤5×ULN 暂停给药直至不良反应达到1级或缓解。给予泼尼松 1~2mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量。 ALT/AST>8×ULN 或 TBIL>5×ULN 或者 ALT/AST>3×ULN 且 TBIL >2×ULN，无其他肝损原因则应永久停药。
阿替利珠单抗注射液	观察到肝炎导致死亡病例。2.0%（62/3178）的患者报告了肝炎。其中2例事件导致死亡。有6（0.2%）例患者因肝炎导致阿替利珠单抗治疗终止。有0.6%的阿替利珠单抗治疗患者因肝炎需要接受皮质类固醇治疗。	至事件发生的中位时间为1.5个月（范围：0.2~18.8个月）。中位持续时间为2.1个月（范围：0~22.0个月）。	非肝细胞癌患者： 2级，3×ULN<AST/ALT≤5×ULN 或 1.5<TBIL≤3×ULN 暂停给药，并开始1~2mg/kg/日泼尼松或等效剂量的治疗。如果事件改善至≤1级，则应在≥1个月时间内逐渐减少皮质类固醇。如果事件在12周内改善至≤1级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。 3级或4级事件（ALT/AST>5×ULN 或总胆红素>3×ULN）应永久停药。 肝细胞癌患者中：如果基线时 ALT/AST 正常，之后升高至>3~≤10×ULN；如果基线时 ALT 或 AST>1~≤3×ULN，之后升高至>5~≤10×ULN；如果基线时 ALT 或 AST>3~≤5×ULN，之后升高至>8~≤10×ULN 暂停给药，并开始1至2mg/kg/日泼尼松或等效剂量的治疗。如果事件在12周内改善至≤1级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。如果 ALT/AST 升高至>10×

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
			ULN 或总胆红素升高至 $>3 \times \text{ULN}$ 应永久停药。
舒格利单抗注射液	<p>单药：1.8%患者发生了免疫相关性肝炎。其中2级0.5%，3级为1.4%。0.5%患者终止治疗，0.5%患者暂停给药。</p> <p>联合含铂化疗：1.6%患者发生了免疫相关性肝炎，3级为1.3%，4级为0.3%。0.9%患者终止治疗，0.6%患者暂停给药。</p>	<p>单药：至发生的中位时间为98.5天（范围：22~190天），中位持续时间尚未达到（范围：38~331天）。</p> <p>联合含铂化疗：事件发生的中位时间为106.0天（范围：18~127天），中位持续时间未达到（范围：5~260天）。</p>	<p>2级，<math>3 \times \text{ULN} &lt; \text{AST/ALT} \leq 5 \times \text{ULN}</math> 或 <math>1.5 &lt; \text{TBIL} \leq 3 \times \text{ULN}</math> 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级；</p> <p>3级，AST或ALT为<math>5 \sim 20 \times \text{ULN}</math>，或TBIL为<math>3 \sim 10 \times \text{ULN}</math>；</p> <p>4级，ALT或AST<math>&gt;20 \times \text{ULN}</math>，或TBIL<math>&gt;10 \times \text{ULN}</math>都永久停药。</p>
恩沃利单抗注射液	3.6%发生免疫相关性肝炎，其中1~2级为0.5%，3~4级为2.8%，5级为0.3%。71.4%的患者缓解。	<p>至发生的中位时间为14.4周（范围：1.0~58.9周）。</p> <p>系统性皮质类固醇激素治疗中位给药持续时间是2.8周（范围：1.0~3.9周）。高剂量皮质类固醇激素治疗中位给药持续时间是2.4周（范围：1.0~3.0周）。</p> <p>至缓解的中位时间为7.1周（范围：0.14+~27.00+周）。</p>	不良反应患者中28.6%的患者接受了高剂量系统性皮质类固醇激素治疗，起始剂量是147.5mg/天强的松等效剂量。
纳武利尤单抗注射液	已报告重度肝炎。肝功能检查异常的发生率为6.5%，分别有1.6%和0.3%的3级和4级病例。0.9%需要永久停用纳武利尤单抗。无死亡病例。	<p>至发生的中位时间为1.9个月（范围：0.0~27.6月）。</p> <p>皮质类固醇中位给药持续时间为2.7周（范围：0.1~22.1周）。76%缓解，至缓解的中位时间为16.1周（范围：0.1~82.6+周）。</p>	<p>2级，<math>3 \times \text{ULN} &lt; \text{AST/ALT} \leq 5 \times \text{ULN}</math> 或 <math>1.5 &lt; \text{TBIL} \leq 3 \times \text{ULN}</math> 应暂停用药，若持续升高，应按照0.5~1mg/kg/天甲泼尼龙当量给予皮质类固醇治疗。如病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始纳武利尤单抗治疗。如病情恶化或无改善，则应将皮质类固醇剂量增加至1~2mg/kg/天甲泼尼龙当量，并永久停止纳武利尤单抗治疗。</p> <p>AST、ALT或总胆红素3级或4级升高应永久停药，按照1~2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。</p>

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
帕博利珠单抗注射液	免疫相关性肝炎。肝炎发生率0.9%，2、3、4级病例分别有0.1%、0.6%和0.1%。肝炎导致终止治疗24例（0.4%）。39例痊愈。	至肝炎发生的中位时间为2.8个月（范围8天至21.4个月）。中位持续时间为1.1个月（范围1天至20.9+个月）。	2级肝炎患者给予皮质类固醇治疗（初始剂量为0.5~1mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。 ≥3级肝炎患者给予皮质类固醇治疗（初始剂量为1~2mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。2级，3×ULN<AST或ALT≤5×ULN或1.5<TBIL≤3×ULN暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级，初始剂量为0.5~1mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量。对于开始治疗2级AST或ALT升高的肝转移患者，AST或ALT较基线升高≥50%且持续≥1周的患者应永久停药。 ≥3级，AST或ALT>5×ULN，或总胆红素>3×ULN应永久停药，给予初始剂量为1~2mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量。
特瑞普利单抗注射液	肝炎的报告，包括死亡病例。3.5%患者出现免疫相关性肝炎，其中3级2.0%，4级为6例1.0%，5级为0.2%。	至发生的中位时间为1.4个月（范围0.1~8.4个月），中位持续时间为1.6个月（范围0.1~15.3+月）。1.7%患者需要永久停用本品，4例0.7%患者需要暂停本品。中位缓解时间为0.9个月（范围0.2~5.3月）。	9.5%患者接受了皮质类固醇治疗，强的松中位起始剂量为62.5mg（范围62.5~80.0mg），中位给药持续时间为10.0天（范围8.0~10.0天），均为高剂量（≥40mg强的松等效剂量）皮质类固醇治疗。38.1%患者病情缓解。2级，3×ULN<AST/ALT≤5×ULN或1.5<TBIL≤3×ULN患者暂停使用，直至改善至0~1级。3~4级，AST或ALT>5×ULN，或总胆红素>3×ULN应永久停药。
信迪利单抗注射液	3.5%发生免疫相关性肝功能异常，其中3级为2.8%，4级为0.4%。0.6%患者永久停止本品治疗，1.1%患者暂停本品治疗。42.1%患者缓解。	至免疫相关性肝炎发生的中位时间为1.0个月（范围：0.6~8.4月），中位持续时间为1.9个月（范围：0.1~17.1月）。皮质类固醇中位给药持续时间为1.6个月（范围：0.03~13.0月）。至缓解的中位时间为0.9个月（范围：0.4~4.7月）。	31.6%患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为41.7mg/天（范围：10.0~133.3mg）。2级，3×ULN<AST/ALT≤5×ULN或1.5<TBIL≤3×ULN应暂停使用，直至改善至0~1级；3~4级，AST或ALT>5×ULN，或TBIL>3×ULN永久停药。

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
注射用卡瑞利珠单抗	有免疫相关性肝炎的报告，包括致死病例。9.4%发生免疫相关性肝炎。其中3级为7.3%，4级为1.3%，5级为7例（0.6%）。34.3%（36/105）的患者病情缓解，1.4%患者永久停止本品治疗，3.0%患者暂停本品治疗。	至免疫相关性肝炎发生的中位时间为1.5个月（范围：0.0~19.7月），持续的中位时间是1.2个月（范围：0.0~22.1月）。皮质类固醇中位给药持续时间为0.4个月（范围：0.0~2.9月）。至缓解的中位时间为1.0个月（范围：0.1~8.2月）。	非肝细胞癌患者： 2级， $3 \times \text{ULN} < \text{AST/ALT} \leq 5 \times \text{ULN}$ 或 $1.5 < \text{TBIL} \leq 3 \times \text{ULN}$ 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级；3级或4级， $\text{AST}$ 、 $\text{ALT} > 5 \times \text{ULN}$ ，或总胆红素 $> 3 \times \text{ULN}$ 永久停药。 肝细胞癌患者： $\text{AST}$ 或 $\text{ALT}$ ：3~5 $\times \text{ULN}$ ，若基线状态在正常范围内； $\text{AST}$ 或 $\text{ALT}$ ：5~10倍 $\text{ULN}$ ，若基线状态 $\text{AST}$ 或 $\text{ALT}$ 在1~3倍 $\text{ULN}$ ； $\text{AST}$ 或 $\text{ALT}$ ：8~10倍 $\text{ULN}$ ，若基线状态在3~5倍 $\text{ULN}$ 总胆红素：1.5~3倍 $\text{ULN}$ 可暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级或者至基线状态后恢复给药。 $\text{AST}$ 或 $\text{ALT} > 5 \times \text{ULN}$ ，若基线状态在正常范围内； $\text{AST}$ 或 $\text{ALT} > 10 \times \text{ULN}$ ，若基线状态 $> \text{ULN}$ ；总胆红素 $> 3 \times \text{ULN}$ 则永久停药。
替雷利珠单抗注射液	2.1%发生免疫相关性肝炎，其中3级为1.2%，5级0.2%。0.5%患者永久停止本品治疗，1.0%患者暂停给药，45%患者肝炎缓解。	至免疫相关性肝炎发生的中位时间为1.4个月（范围：0.3~11.8月），中位持续时间为0.9个月（范围：0.03~16.5+月）。中位皮质类固醇给药持续时间为0.8个月（范围：0.03~6.0+月），至缓解的中位时间为0.6个月（范围：0.1~3.6月）。	65.0%患者接受系统激素治疗，中位起始剂量为60mg/天强的松等效剂量（范围：30~156.3mg/天），60.0%患者接受高剂量皮质类固醇治疗（至少40mg/天强的松等效剂量）。 2级， $3 \times \text{ULN} < \text{AST}$ 或 $\text{ALT} \leq 5 \times \text{ULN}$ 或 $1.5 < \text{TBIL} \leq 3 \times \text{ULN}$ 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级；3级， $\text{AST}$ 或 $\text{ALT}$ 为5~20 $\times \text{ULN}$ ，或 $\text{TBIL}$ 为3~10 $\times \text{ULN}$ ；4级， $\text{ALT}$ 或 $\text{AST} > 20 \times \text{ULN}$ ，或 $\text{TBIL} > 10 \times \text{ULN}$ 都永久停药。
派安普利单抗注射液	0.6%发生免疫相关性肝炎，均为3级。0.4%患者暂停本品治疗，0.2%患者永久停止本品治疗。66.7%患者缓解。	至免疫相关性肝炎发生的中位时间为0.9个月（范围：0.4~1.4月），中位持续时间为2.0个月（范围：0.1~3.7月）。皮质类固醇给药持续时间分别为0.4个月和2.5个月。至缓解时间分别为0.1个月和2.0	2级， $3 \times \text{ULN} < \text{AST}$ 或 $\text{ALT} \leq 5 \times \text{ULN}$ 或 $1.5 < \text{TBIL} \leq 3 \times \text{ULN}$ 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级；3级， $\text{AST}$ 或 $\text{ALT}$ 为5~20 $\times \text{ULN}$ ，或 $\text{TBIL}$ 为3~10 $\times \text{ULN}$ ；4级， $\text{ALT}$ 或 $\text{AST} > 20 \times \text{ULN}$ 或 $\text{TBIL} > 10 \times \text{ULN}$ 都永久停药。

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
赛帕利单抗注射液	374例患者中1.1%发生了免疫相关性肝炎，其中3级为0.8%，4级为0.3%；0.8%患者永久停止本品治疗，无患者暂停本品治疗，100%缓解。	个月。 至免疫相关性肝炎发生的中位时间为0.9个月（范围：0.5~1.2月）。给药持续时间为8天。至缓解的中位时间为2.7个月（范围：1.8~4.2月）。	2级， $3 \times \text{ULN} < \text{AST}$ 或 $\text{ALT} \leq 5 \times \text{ULN}$ 或 $1.5 < \text{TBIL} \leq 3 \times \text{ULN}$ 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级；3级，AST或ALT为ULN的5~20倍，或TBIL为ULN的3~10倍；4级，ALT或 $\text{AST} > 20 \times \text{ULN}$ 或 $\text{TBIL} > 10 \times \text{ULN}$ 都永久停药。
斯鲁利单抗注射液	2.8%发生免疫相关性肝炎，1级为0.3%，3级为1.6%，4级为0.3%，5级为0.6%。 5例（1.6%）患者永久停止本品治疗，0.9%患者暂停本品治疗。33.3%患者病情缓解。	至免疫相关性肝炎发生的中位时间为0.72个月（范围：0.07~6.60），持续的中位时间是15.31个月（范围：0.53~15.31月）。中位皮质类固醇给药持续时间为0.92个月（范围：0.56~1.25月）。至缓解的中位时间2.96个月（范围：1.05~15.31月）。	2级， $3 \times \text{ULN} < \text{AST}/\text{ALT} \leq 5 \times \text{ULN}$ 或 $1.5 < \text{TBIL} \leq 3 \times \text{ULN}$ 暂停给药，直至不良反应恢复至0~1级；3级，AST或ALT为ULN的5~20倍，或TBIL为ULN的3~10倍；4级，ALT或 $\text{AST} > 20 \times \text{ULN}$ 或 $\text{TBIL} > 10 \times \text{ULN}$ 都永久停药。
伊匹木单抗注射液	接受3mg/kg单药治疗的患者中：分别有1%和2%的患者报告了AST和ALT升高（任何严重程度）。未有重度（3级或4级）AST或ALT升高的报告。 接受本品1mg/kg联合纳武利尤单抗3mg/kg治疗的患者中：肝功能检查异常的发生率为12.0%（36/300）。2级、3级和4级事件的发生率分别为1.7%（5/300）、4.3%（13/300）和1.0%（3/300）。	单药治疗： 从治疗开始至中度至重度或致命性（2~5级）免疫相关性肝脏毒性发生的时间范围为3~9周；从发生到缓解的时间范围为0.7~2周。 联合用药治疗： 从治疗开始至发生的中位时间为1.8个月（范围：0.5~20.3）；86.1%患者出现缓解，至缓解的中位时间为4.1周（范围：1.0~78.3+）。	本品特定的irAEs管理指南如下： 首先，对不良反应充分评估以确认病因或排除其他病因。其次，根据不良反应的严重程度，暂停本品或本品与纳武利尤单抗联合治疗并给予皮质类固醇。经皮质类固醇免疫抑制疗法治疗症状改善后，需至少1个月的时间逐渐减量至停药，因快速减量可引起不良反应恶化或复发。若使用皮质类固醇治疗但仍出现恶化或无改善的情况，则应增加非皮质类固醇性免疫抑制剂治疗。对接受免疫抑制剂治疗的患者使用预防性抗生素预防机会性感染。 出现重度、复发以及任何危及生命的irAEs，须永久停药。
注射用曲妥珠单抗	常见肝细胞损伤，罕见黄疸。单药：12%患者会出现WHO3或4级肝脏毒性，该毒性与其中60%患者的肝脏疾病进展有关。		

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
注射用恩美曲妥珠单抗	联合紫杉醇治疗：与紫杉醇单药组相比，曲妥珠单抗联合紫杉醇 WHO3 或 4 级肝毒性的频率更低（7% vs 15%）。 接受本品治疗的患者中已出现过肝毒性、肝衰竭及死亡。 十分常见转氨酶升高；常见血碱性磷酸酶与胆红素升高；少见肝衰竭、结节再生性过度增生、门静脉高压症。	转氨酶升高通常为一过性，治疗后第 8 天出现升高峰值，在下一个周期前恢复至 1 级或更低级别。大多数病例中会出现转氨酶的累积效应，本品末次给药后的 30 天内患者转氨酶升高可改善至 1 级或正常水平。	在开始本品治疗之前以及每次给药之前应监测肝功能，根据需要调整剂量或永久性终止治疗：血清转氨酶 $>3\times\text{ULN}$ 且伴 $\text{TBIL}>2\times\text{ULN}$ 应永久停药；一旦发生任何级别的肝脏结节再生性增生应永久停药；轻度和中度肝损害患者中，第一个周期时恩美曲妥珠单抗的全身暴露量（AUC）分别比肝功能正常患者约低38%和67%。重复给药后，第三个周期时的恩美曲妥珠单抗暴露量（AUC）在肝功能正常患者中观察到的范围内。
注射用伊尼妥单抗	转氨酶升高 15.11%， $\geq 3$ 级 1.78%；肝功能异常 7.56%， $\geq 3$ 级 0.89%；血碱性磷酸酶升高 4.44%，未见 $\geq 3$ 级病例；胆红素异常 1.78%，未见 $\geq 3$ 级病例。		联合用药组肝毒性发生率高于化疗单药组。
注射用维迪西妥单抗	49.7%的患者出现过与药物相关的AST（其中2.6%为 $\geq 3$ 级），42.9%的患者出现过与药物相关的ALT升高（其中1.7%为 $\geq 3$ 级）。 肝功能异常5.4%， $\geq 3$ 级1.1%；		在每次接受本品治疗之前，或有临床指征时，应当监测患者的肝功能指标。出现转氨酶升高时，应当根据其程度进行剂量调整、给予对症治疗。
西妥昔单抗注射液	十分常见肝酶水平升高（ALT/AST/ALP）。		
尼妥珠单抗注射液	转氨酶升高 1.1%。		

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
利妥昔单抗注射液	可能发生乙型肝炎病毒再激活，在某些情况下导致暴发性肝炎，肝衰竭和死亡。在CLL患者中，3级或4级乙型肝炎（原发性和再激活）的发生率在采用R-FC方案和FC方案的患者中分别为2%和0%。其它的严重病毒感染报道，包括疱疹病毒，JC病毒及丙型肝炎病毒等引起。		治疗开始前应对患者进行乙肝病毒的筛查，治疗期间和治疗后进行监测。当出现乙型肝炎病毒再激活时应停止利妥昔单抗及伴随药物的治疗。
奥妥珠单抗注射液	首次输注奥妥珠单抗后不久观察到了肝酶（AST、ALT、ALP）一过性升高。 有乙型肝炎再激活病例报告。		开始治疗之前，应该在所有患者中进行乙型肝炎病毒（HBV）筛查，活动性乙型肝炎患者不应该接受奥妥珠单抗治疗。血清学阳性的乙型肝炎患者应咨询肝病专家，以防止肝炎病毒再激活。
注射用维布妥昔单抗	ALT/AST 升高，曾报告严重的肝毒性病例，包括致死性结局,表现为肝细胞损伤性毒性。		肝毒性的高危因素包括：既存肝病、基线肝酶升高和合并用药。应监测肝酶和胆红素。出现新发肝毒性、肝毒性恶化或复发性肝毒性的患者可能需要延迟给药、调整剂量或终止维布妥昔单抗给药。 轻度（Child-Pugh A）、中度（Child-Pugh B）和重度（Child-Pugh C）肝损害患者接受维布妥昔单抗 1.2 mg/kg 给药后维布妥昔单抗和 MMAE 的 PK，与肝功能正常的患者相比，肝损害患者 MMAE 暴露量增加约 2.3 倍（90%置信区间 1.27~4.12 倍）。
注射用奥加伊妥珠单抗	高胆红素血症21%，≥3级为5%；转氨酶升高26%，≥3级为7%；γ-谷氨酰转移酶升高21%，2≥3级为10%；碱性磷酸酶升高13%，≥3级为2%。严重肝脏毒性，包括肝小静脉闭塞病（VOD）和造血干细胞移植（HSCT）	在没有接受HSCT干预的随访期间，末次给药后长达56 天时仍有VOD报告。后续HSCT至VOD 发病的中位时间为15 天（范围：3~57 天）。	严重肝毒性发生的高危因素包括：接受 HSCT、年龄、既往肝病史、多线挽救治疗或者本品多个治疗周期。在每次奥加伊妥珠单抗给药之前和之后，应监测所有患者的肝脏功能检查结果，包括 ALT、AST、TBIL 和 ALP，TBIL> 1.5 ×ULN,并且 AST 或 ALT>2.5×ULN,除非是由于吉尔伯特综合征

表A. 20 抗体类抗肿瘤药物肝不良反应（续表）

药品	发生率	发生时间	治疗药物建议
	后非复发性死亡的风险增加，在接受后续 HSCT 的患者中，23% 报告了VOD，3%没有接受HSCT干预的随访期间报告了VOD。		（Gilbert's syndrome）或红细胞溶解所致，否则中断给药，直至每次给药之前 TBIL 恢复至 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ，并且 AST 或 ALT 恢复至 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 。否则应永久停止治疗；一旦发生 VOD 或其他严重肝毒性应永久停药。
注射用贝林妥欧单抗	肝酶短暂升高：大多数在发生细胞因子释放综合征（CRS）的情况下观察到。对于在未发生CRS的患者中，大约7%发生 $\geq 3$ 级肝酶升高事件，并导致 $< 1\%$ 患者终止治疗。	肝酶升高发生的中位时间为3天。非CRS观察到的肝酶升高事件的发生的中位时间为19日。	在本品治疗开始前和治疗过程中应监测ALT、AST、GGT和TBIL。如果转氨酶升高至正常上限的5倍以上或总胆红素升高至正常上限的3倍以上，应暂停本品治疗。
达雷托尤单抗注射液	有乙型肝炎病毒（HBV）再激活报告，其中包括数例致死病例。		应在所有患者开始本品治疗前进行 HBV 筛查。在本品治疗期间发生 HBV 再激活的患者，应暂停本品以及任何类固醇、化疗合并治疗，并给予相应治疗。对于 HBV 再激活得到充分控制的患者，应与有 HBV 治疗专业知识的医生讨论是否重新开始本品治疗。

注：GGT： $\gamma$ -谷氨酰转氨酶（Gamma glutamyl transpeptidase）；TBIL：总胆红素（total bilirubin）；AUC：药时曲线下面积（area under curve）；CRS：细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome）；HSCT：造血干细胞移植（Hematopoietic stem cell transplantation）；irAEs：免疫治疗相关不良反应（immune-related adverse events）

表 A. 21 注射用恩美曲妥珠血液学不良反应的药物调整

不良事件	针对早期乳腺癌的剂量调整方法	
血小板减少症	计划治疗日时为 2~3 级 (25,000 至 <75,000/mm <sup>3</sup> )	血小板计数恢复至 ≤1 级 (≥75,000/mm <sup>3</sup> ) 后以相同剂量水平进行治疗。如果患者因血小板减少症需延迟 2 次给药, 应考虑降低一个剂量水平进行治疗。
	任意时间达到 4 级 < 25,000/mm <sup>3</sup>	血小板计数恢复至 ≤1 级 (≥75,000/mm <sup>3</sup> ) 后降低一个剂量水平进行治疗。
	针对晚期乳腺癌的剂量调整方法	
	3 级 ( 25,000 至 < 50,000/mm <sup>3</sup> )	切勿使用本品, 直至血小板计数恢复至 ≤1 级 (≥ 75,000/mm <sup>3</sup> ), 然后以相同剂量水平进行治疗。
	4 级 < 25,000/mm <sup>3</sup>	切勿使用本品, 直至血小板计数恢复至 ≤1 级 (≥ 75,000/mm <sup>3</sup> ), 然后降低一个剂量水平进行治疗。

注: 注射用恩美曲妥珠单抗初始剂量 3.6mg/kg, 第一次降低剂量 3mg/kg, 第二次降低剂量 2.4mg/kg, 需要进一步降低剂量时则终止治疗

表 A. 22 注射用维迪西妥单抗血液学不良反应的药物调整

不良事件	常见不良事件术语评价标准 分级		治疗过程中处理建议	剂量调整建议	
血液学异常	1 级~ 2 级		维持原剂量继续用药	2.5 mg/kg	
	3 级	第一次出现	暂停用药, 对症治疗, 直至恢复至 0~1 级或治疗前水平。	2.5 mg/kg	
		第二次出现	暂停用药, 对症治疗, 直至恢复至 0~1 级或治疗前水平。	2.0 mg/kg	
		第三次出现	暂停用药, 对症治疗, 直至恢复至 0~1 级或治疗前水平。	1.5 mg/kg	
		第四次出现	停止治疗或若医生认为继续治疗对患者更有利, 则暂停用药, 对症治疗, 直至缓解到 0~1 级或治疗前水平后继续治疗。		
	4 级	第一次出现	暂停用药, 对症治疗, 直至恢复至 0~1 级或治疗前水平后继续治疗。	2.0 mg/kg	
		第二次出现	停止治疗或若医生认为继续治疗对患者更有利, 则暂停用药, 对症治疗, 直至缓解到 0~1 级或治疗前水平后继续治疗。		
	注: 如果患者发生与药物相关的 ≥3 级血液学异常 (如: ≥3 级白细胞计数下降, ≥3 级中性粒细胞计数下降等), 建议每周 2 次进行血液学检查。如果患者在暂停用药 28 天后仍未恢复至 CTCAE ≤1 级或开始治疗前的水平, 则建议停止治疗。				

注: CTCAE: 不良事件通用术语标准 (common terminology criteria for adverse events)

表 A. 23 注射用奥加伊妥单抗血液学不良反应的药物治疗调整

在第一个治疗周期内（即第 8 和/或第 15 天），发生中性粒细胞减少或血小板减少不需要中断给药。如果由于本品相关毒性而降低剂量，不可重新增加剂量。	
标准	剂量调整
治疗之前 ANC $\geq 1 \times 10^9/L$	如果 ANC 降低，则暂时中断下一个周期治疗，直至 ANC 恢复至 $\geq 1 \times 10^9/L$ 。如果 ANC 降低持续超过 28 天，并且怀疑与本品相关，则停用。
治疗之前血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$	如果血小板计数降低，则暂时中断下一个周期治疗，直至血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ 。如果低血小板计数持续超过 28 天，并且怀疑与本品相关，则停用。
治疗之前 ANC $< 1 \times 10^9/L$ 和/或血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$	如果 ANC 或血小板计数降低，则中断下一个周期治疗，直至出现至少以下一种情况： -ANC 和血小板计数至少恢复至前一个周期的基线水平，或者 - ANC 恢复至 $\geq 1 \times 10^9/L$ ，并且血小板计数恢复至 $\geq 50 \times 10^9/L$ ，或者 - 疾病稳定或改善（根据最近的骨髓评估），并且认为 ANC 和血小板计数降低是由于基础疾病所致（而不是本品相关毒性所致）。

注：ANC 为中性粒细胞绝对计数（Absolute neutrophil count），指导给药的血小板计数应该排除输血的影响。

表 A. 24 注射用贝林妥欧单抗血液学不良反应的药物治疗调整

分级	体重 $\geq 45$ kg 的患者	体重 $< 45$ kg 的患者
3 级	暂停本品治疗直至不良事件不超过 1 级（轻度），然后使用 9 $\mu\text{g}/\text{日}$ 的剂量重启治疗。 如果不良事件未复发，则在 7 天后升高剂量至 28 $\mu\text{g}/\text{日}$ 。 如果不良事件在超过 14 天后才消退，则永久终止本品治疗。	暂停本品治疗直至不良事件不超过 1 级（轻度），然后使用 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ 的剂量（不超过 9 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）的剂量重启治疗。 如果不良事件未复发，则在 7 天后升高剂量至 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ （不超过 28 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）。 如果不良事件在超过 14 天后才消退，则永久终止本品治疗。
4 级	考虑永久终止本品治疗。	

注：基于不良事件通用术语标准（CTCAE），3 级为重度，4 级为危及生命。

表 A. 25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应

药物	发生率 (%)	治疗药物调整建议
度伐利尤单抗注射液	-	-
阿替利珠单抗注射液	<p>单用：            常见：低血压 (<math>\geq 1/100</math> 至 <math>&lt; 1/10</math>)            罕见：心肌炎 (<math>\geq 1/10000</math> 至 <math>&lt; 1/1000</math>)            联合治疗时：            十分常见：高血压 (<math>\geq 1/10</math>)</p>	<p>2 级心肌炎：暂停用药，并应开始使用 1 至 2mg/kg/日泼尼松或等效剂量的全身皮质类固醇治疗。如果事件在 12 周内改善至 <math>\leq 1</math> 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日 <math>\leq 10\text{mg}</math> 或等效剂量，则可恢复治疗。            3~4 级心肌炎：永久停药。</p>
舒格利单抗注射液	<p>单用：            220 例患者中，1 例 (0.5%) 患者发生了免疫相关性心肌炎，为 2 级事件。            联合铂化疗：            320 例患者中，1 例 (0.3%) 患者发生了免疫相关性心肌炎，为 2 级事件。</p>	<p>2 级心肌炎：暂停用药，直至改善至 0~1 级；            3~4 级心肌炎：永久停药。</p>
恩沃利单抗注射液	<p>103 例患者中 1 例肝炎 (3 级) 同时伴心肌炎 (2 级)；7 例出现窦性心动过缓的情况。</p>	<p>1 级心肌炎：暂停用药。  <math>\geq 2</math> 级心肌炎：永久停药。</p>

表 A. 25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应（续表）

药物	发生率（%）	治疗药物调整建议
纳武利尤单抗注射液	单用： 常见：高血压（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ） 偶见：心动过速（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ） 罕见：心律失常（包括心房颤动）、心肌炎、房颤、脉管炎（ $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ ） 与伊匹木单抗联用时： 偶见：心肌炎（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ） 与化疗药联用时： 偶见：心动过速、心肌炎（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）	2级心肌炎：暂停用药，直至症状缓解及皮质类固醇治疗结束； 3~4级心肌炎：永久停药。
帕博利珠单抗注射液	常见：高血压、心律失常（包括心房颤动）（ $\geq 1/100$ 至 $1/10$ ） 偶见：心包积液，心包炎（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ） 罕见：心肌炎（ $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ ）	
特瑞普利单抗注射液	窦性心动过缓（7%） 高血压（所有级别 5.5%，3~4级 2.3%）	2级心肌炎：暂停用药，直至改善至0~1级； 3~4级心肌炎：永久停药。
信迪利单抗注射液	常见：高血压、低血压（或血压波动）、窦性心动过缓、房颤（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ） 偶见：心肌炎（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）	2级心肌炎：暂停用药，直至改善至0~1级； 3~4级心肌炎：永久停药。

表 A. 25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应（续表）

药物	发生率（%）	治疗药物调整建议
注射用卡瑞利珠单抗	<p>单用：            常见：高血压（<math>\geq 1/100</math> 至 <math>&lt; 1/10</math>）            偶见：心率不齐、心肌酶谱检查异常、心动过速、血压降低、心电图 QT 间期延长、心动过缓、急性冠状动脉综合征、肝血管瘤、心肌炎、静脉血栓、潮红（<math>\geq 1/1000</math> 至 <math>&lt; 1/100</math>）            罕见：心肌梗死、血管破裂、血管病、雷诺现象（<math>\geq 1/10000</math> 至 <math>&lt; 1/1000</math>）</p> <p>与化疗联用：            常见：心动过速、高血压、心率不齐（<math>\geq 1/100</math> 至 <math>&lt; 1/10</math>）            偶见：心肌酶谱检查异常、血压降低、心电图 QT 间期延长、心动过缓、肝血管瘤、静脉血栓、心肌炎、心包积液（<math>\geq 1/1000</math> 至 <math>&lt; 1/100</math>）</p>	<p>2 级心肌炎：暂停用药，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，谨慎使用；            3~4 级心肌炎：永久停药。</p>
替雷利珠单抗注射液	偶见：心包炎、心肌梗死（ $\leq 1\%$ ）	<p>2 级心肌炎：暂停用药，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，谨慎使用；            3~4 级心肌炎：永久停药。</p>
派安普利单抗注射液	93 例患者中有 4 例（约 5.3%）出现低血压。	-
赛帕利单抗注射液	85 例患者中：心率不齐（9.4%）；心电图异常（5.9%）；心包炎、心肌炎、心肌梗死、血管炎（ $\leq 1\%$ ）。	<p>1 级心肌炎，需持续监测心肌酶和心电图（2~3 天一次），若两周内恢复到基线水平，则继续给药，若没有恢复，则暂停给药，并请心内科医师会诊。            2~3 级心肌炎，永久停药。且需密切监测心肌酶、心电图、超声心动图等，给予皮质类固醇治疗。</p>
斯鲁利单抗注射液	320 例患者中心肌炎 3 例（0.9%）；室性期外收缩 4 例（1.3%，均为 1 级）；室上性期外收缩 2 例（0.6%，均为 1 级）；房扑、心律失常、窦性心动过缓、窦性心动过速、窦性心律失常各为 1 例（0.3%，均为 1 级）。	<p>2 级心肌炎：暂停用药，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，谨慎使用；            3~4 级心肌炎：永久停药。</p>

表 A. 25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应（续表）

药物	发生率（%）	治疗药物调整建议
伊匹木单抗注射液	偶见：心肌炎（ $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ）	2 级心肌炎：暂停用藥，直至改善至 0~1 级； 3~4 级心肌炎：永久停药。
注射用曲妥珠单抗	十分常见：射血分数下降（ $\geq 1/10$ ） 常见：室上性快速性心律失常、心力衰竭（充血性）、心肌病、心悸（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ） 偶见：心包积液（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ） 上市后：心源性休克、心动过速	首次使用曲妥珠单抗之前，特别是先前有过蒽环类药物暴露的患者，均应进行基线心脏评估，包括病史、体检、心电图（ECG）以及通过超声心动图和/或 MUGA（放射性心血管造影）扫描。 用药期间若 LVEF 值相对基线下降 10 个百分点，且下降至 50% 以下，应暂停使用，并在约 3 周内重复评估 LVEF。若 LVEF 无改善，或进一步下降，或出现有临床意义的 CHF，则强烈建议终止曲妥珠单抗用药，除非认为患者的获益大于风险。对于发生无症状心功能不全的患者，应频繁监测（如每 6~8 周一次）。若患者的左心室功能持续减退，但仍保持无症状，应考虑终止治疗。
帕妥珠单抗注射液	常见：左心室功能不全所有级别（1.4%），3~4 级（0.3%） 偶见：充血性心力衰竭所有级别（0.1%），3~4 级（ $< 0.1\%$ ）	转移性乳腺癌患者，使用前须 LVEF $\geq 50\%$ ，用药期间每 12 周监测一次 LVEF，当 LVEF 下降至 $< 40\%$ 或在 $40\% \sim 50\%$ 之间但与治疗前绝对值相比降低 $\geq 10\%$ 时，需暂停用药至少 3 周；直至 LVEF $> 45\%$ 或在 $40\% \sim 50\%$ 之间但与治疗前绝对值相比降低 $< 10\%$ 。 早期乳腺癌患者，使用前须 LVEF $\geq 55\%$ ，用药期间每 12 周监测一次 LVEF（在新辅助治疗期间监测一次），当 LVEF 下降至 $< 50\%$ 且与治疗前绝对值相比降低 $\geq 10\%$ 时，需暂停用药至少 3 周；直至 LVEF $> 50\%$ 或与治疗前绝对值相比降低 $< 10\%$ 。

表 A. 25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应（续表）

药物	发生率（%）	治疗药物调整建议
注射用恩美曲妥珠单抗	常见：左心室功能障碍、高血压（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）心力衰竭	左心室功能障碍： 1.LVEF $< 45\%$ 时，暂停用药；3周内重复评估 LVEF，确定 $< 45\%$ 时，终止治疗。 2.LVEF 为 $45\%$ 至 $< 50\%$ 且相对基线下降 $\geq 10\%$ 时，暂停用药；3周内重复评估 LVEF，当 LVEF 仍 $< 50\%$ 且相对基线未恢复 $< 10\%$ 时，终止治疗。 3.LVEF 为 $45\%$ 至 $< 50\%$ ，相对基线下降 $< 10\%$ 时，3周内重复评估 LVEF，不停药。 4.LVEF $\geq 50\%$ ，继续用药。 心力衰竭： 症状性 CHF（充血性心力衰竭），3~4 级 LVSD（左心室收缩功能障碍）或 3~4 级心力衰竭，或 2 级心力衰竭伴 LVEF $< 45\%$ ，终止治疗。
注射用伊尼妥单抗	225 例患者中：心电图异常（3.56%），心悸（2.67%）	开始本品治疗前应检测左室射血分数（LVEF），治疗期间也应常规监测 LVEF。出现 LVEF 较治疗前绝对数值下降 $> 10\%$ 且 LVEF 绝对数值下降至 $50\%$ 以下时，应暂停本品治疗至少 3 周。3 周内 LVEF 回升至 $\geq 50\%$ 或较治疗前绝对数值下降 $\leq 10\%$ ，可恢复使用本品；若 LVEF 无改善或进一步下降，或出现有临床意义的充血性心力衰竭，应停止本品用药。
注射用维迪西妥单抗	-	-
西妥昔单抗注射液	严重甚至危及生命的心血管事件及治疗中死亡时间的发生率上升。可能与年龄 $\geq 65$ 岁或体能状况相关。	使用西妥昔单抗前，应评估患者的心血管系统功能、体能状况及合并使用的心脏毒性药物（如 5-氟尿嘧啶）。
尼妥珠单抗注射液	常见：血压降低（7.8%，3~4 级 3.6%） 罕见：心前区疼痛（1.1%）	-

表 A. 25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应（续表）

药物	发生率（%）	治疗药物调整建议
利妥昔单抗注射液	常见：心肌梗死、心率不齐、房颤、心动过速、心脏疾患、高血压、直立性低血压、低血压（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ） 不常见：左心室衰竭、室上性心动过速、室性心动过速、心绞痛、心肌缺血、心动过缓（ $\geq 0.1\% \sim < 1\%$ ）	-
奥妥珠单抗注射液	常见：房颤（所有级别 2.6%，3~5 级 1.1%）；高血压（所有级别 6.2%，3~5 级 1.7%） 偶见：心律失常（如房颤和快速性心律失常）、心绞痛、急性冠脉综合征、心肌梗死和心力衰竭	对有心脏病史的患者加强监测。此外，这些患者应谨慎水化，以防止可能出现的液体过多。
注射用维布妥昔单抗	-	-
注射用奥加伊妥珠	QT 间期延长，在 INO-VATE ALL 试验中，4/162（3%）名患者出现按心率校正的 QT 间期（QTcF）延长。	对于有 QTc 延长病史或延长倾向的患者，正在使用已知可导致 QT 间期延长的药物的患者，以及电解质紊乱的患者，应谨慎使用奥加伊妥珠单抗。在开始治疗前、开始使用已知可延长 QTc 的任何药物之后，应获得心电图（ECG）和电解质检测结果，并且在治疗期间根据临床指征定期监测。
注射用贝林妥欧单抗	267 例患者中心律失常（所有级别 14%，3 级以上 2%，包括：心律失常、心房颤动、心房扑动、心动过缓、窦性心动过缓、窦性心动过速、室上性心动过速、心动过速）。	-
达雷妥尤单抗注射液	十分常见：高血压（任何等级 12%，3~4 级 6%） 常见：房颤（所有级别 3%，3~4 级 1%）	-

表 A. 25 抗体类抗肿瘤药物的心血管不良反应（续表）

药物	发生率（%）	治疗药物调整建议
贝伐珠单抗注射液	十分常见：高血压（≥1/10） 常见：充血性心力衰竭、室上性心动过速、动脉血栓栓塞、深静脉血栓、出血（≥1/100 至<1/10）	1.加强患者血压、凝血功能等监测。 2.有动脉血栓栓塞史或者年龄大于 65 岁的接受贝伐珠单抗与化疗联合治疗的患者，在贝伐珠单抗治疗过程中发生动脉血栓栓塞的风险增高。应该慎重使用。 3.如果患者发生了威胁生命（4 级）的静脉栓塞事件，包括肺栓塞，应该停用贝伐珠单抗。对于栓塞事件≤3 级的患者需要进行密切的监测。

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
度伐利尤单抗注射液	本品可导致免疫介导性结肠炎，在临床研究入组的 1889 例接受度伐利尤单抗治疗的各种癌症患者中 18% 的患者发生了腹泻或结肠炎，包括 3 级（1%）和 4 级（0.1%）免疫介导性结肠炎。0.4% 的患者因腹泻或结肠炎中止度伐利尤单抗治疗。78% 患者的腹泻或结肠炎得到了缓解。 有胰腺炎报告病例。	中位发病时间为 1.4 个月（范围：1 天~14 个月）。	监测患者是否出现腹泻或结肠炎体征和症状。给予糖皮质激素治疗。1.9% 的患者需要接受全身用糖皮质激素治疗，1% 需要接受高剂量糖皮质激素治疗，0.1% 需要接受其他免疫抑制剂（例如英夫利西单抗、麦考酚酯）治疗。2 级需暂停给药直至不良反应达到 1 级或缓解。给予泼尼松 1~2mg/kg/天或等效药物治疗，之后逐渐降低剂量。3~4 级需永久停药。
阿替利珠单抗注射液	腹泻：1.1%（34/3178）的患者报告了结肠炎。有 8（0.3%）例患者因结肠炎导致阿替利珠单抗治疗终止。 胰腺炎：接受阿替利珠单抗单药治疗的患者中，0.6%（18/3178）的患者报告了胰腺炎，包括淀粉酶升高和脂肪酶升高，胰腺炎导致 3 例（<0.1%）患者终止治疗。	腹泻：至事件发生的中位时间为 4.7 个月（范围：0.5~17.2 个月）。中位持续时间为 1.2 个月（范围：0.1~17.8 个月）。 胰腺炎：至事件发生的中位时间为 5.0 个月（范围：0.3~16.9 个月），中位持续时间为 0.8 个月（范围：0.1~12.0 个月）。	腹泻：根据临床实际情况监测患者的结肠炎体征和症状。0.6%（19/3178）患者因结肠炎需要接受皮质类固醇治疗。2 级暂停给药，如果症状持续超过 5 天或复发，则应开始 1 至 2mg/kg/天的泼尼松或等效剂量的治疗。3 级暂停给药，应开始静脉输注皮质类固醇（1 至 2mg/kg/日甲基强的松龙或等效剂量）进行治疗。症状改善后，应开始使用 1 至 2mg/kg/天的泼尼松或等效剂量进行治疗。如果症状改善至≤1 级，则应在≥1 个月时间内逐渐减少皮质类

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
舒格利单抗注射液	常见腹泻，但未观察到结肠炎的发生，单药治疗组未观察到胰腺炎的毒性报告，联合化疗组偶见胰腺炎病例报告 1 例，为 4 级脂肪酶升高和 3 级淀粉酶升高。		<p>固醇。如果事件在 12 周内改善至≤1 级、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10mg 或等效剂量，则可恢复阿替利珠单抗治疗。4 级永久停药。</p> <p>胰腺炎：有 0.1%（4/3178）患者因胰腺炎接受皮质类固醇治疗。当出现 3 级或以上血清淀粉酶或脂肪酶水平升高、或 2 级或 3 级胰腺炎，应暂停使用治疗，并且应使用静脉注射皮质类固醇（1 至 2 mg/kg/日甲基强的松龙或等效剂量）治疗。一旦症状改善，可改为 1 至 2 mg/kg/日泼尼松或等效剂量口服治疗。当血清淀粉酶和脂肪酶水平在 12 周内改善至≤1 级、胰腺炎症状已痊愈、皮质类固醇剂量减至泼尼松每日≤10mg 或等效剂量时，则可恢复阿替利珠单抗治疗。对于 4 级或任何级别的复发性胰腺炎，应永久停用。</p> <p>无症状的胰腺炎或单纯的胰酶/脂肪酶升高建议继续临床监查，但无需暂停给药。</p>

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
恩沃利单抗注射液	0.8%（3/390）免疫相关性腹泻，均是3级；2例均暂停恩沃利单抗治疗，未发生永久停药；1例接受系统性皮质类固醇激素治疗。 胰腺炎：临床试验中，0.3%（1/390）发生3级免疫相关性胰腺炎。	腹泻发生的中位时间为3.6周（范围：2.4~5.9周），至缓解的中位时间为0.6周（范围：0.57~90.14+周）。 胰腺炎：1例患者首次恩沃利单抗给药后3周，发生3级无症状性淀粉酶升高，未处理，4周后缓解；首次给药后12周，再次发生3级无症状性淀粉酶升高，未处理，4周后缓解。	腹泻与结肠炎：2~3级暂停使用，直至改善至0~1级，4级及复发3级应永久停药。
纳武利尤单抗注射液	已报告重度腹泻或结肠炎。腹泻或结肠炎或排便频率增加的发生率为12.5%。3级病例为1.5%。未报告4级或5级病例。永久停用本品的有0.7%。87%的患者缓解。偶见胰腺炎病例报告。	至发生的中位时间为1.6个月（范围：0.0~26.6月）。中位皮质类固醇给药持续时间为2.4周（范围：0.4~30.7周）。至缓解的中位时间为2.3周（范围：0.1~124.4+周）。	监测患者是否有腹泻和其他结肠炎症状，如腹痛和粘液便或血样便。应排除感染和疾病相关性病因。2级腹泻或结肠炎暂停用药；若有持续腹泻或结肠炎，应按照0.5~1mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。如病情改善，可在皮质类固醇减量（若需要）后重新开始治疗。如病情恶化或无改善，永久停用，并将皮质类固醇剂量增加至1~2mg/kg/天甲泼尼龙当量。3级腹泻或结肠炎暂停用药，按照1~2mg/kg/天甲泼尼龙当量开始皮质类固醇治疗。如病情改善，可在皮质类固醇减量后重新开始纳武利尤单抗治疗。如病情恶化或无改善，永久停用。4级腹泻或结肠炎永久停用。

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
帕博利珠单抗注射液	结肠炎发生率 1.8%，2、3、4 级病例分别有 0.5%、1.01% 和 0.1%。结肠炎导致终止治疗 0.5%。 偶见免疫性胰腺炎。	发生的中位时间为 4.3 个月（范围 7 天至 24.3 个月）。中位持续时间为 0.9 个月（范围 1 天至 10.5+个月）。	应对患者结肠炎的相关体征和症状进行监测，并排除其他可能病因。对于≥2 级肠炎患者应给予皮质类固醇治疗（初始剂量为 1~2mg/kg/天泼尼松或等效剂量，之后逐渐减少剂量）。应考虑胃肠穿孔的潜在风险。2 级或 3 级应暂停使用，直至改善至 0~1 级。4 级或复发性 3 级永久停药。
特瑞普利单抗注射液	腹泻：1 例患者（0.2%）出现 3 级免疫相关性腹泻，无结肠炎发生。 胰腺炎：16 例（2.7%）患者出现免疫相关的胰腺炎/淀粉酶升高/脂肪酶升高。其中 3 级为 11 例（1.8%），4 级为 4 例（0.7%），其中 12 例（2.0%）为无症状性淀粉酶升高/脂肪酶升高，其中≥4 级有 1 例（0.2%）。有 4 例（0.7%）患者需要永久停用本品，3 例（0.5%）患者需要暂停本品。	腹泻：至发生时间为 12.6 个月，持续时间为 0.1 个月。 胰腺炎：至发生的中位时间为 1.0 个月（范围 0.4~7.4 个月），中位持续时间为 1.1 个月（范围 0.1~17.6+个月）。	腹泻：监测患者是否有腹泻和其他肠炎症状，如腹痛、粘液血便。需要排除感染和基础疾病相关的病因。2~3 级暂停使用，直至改善至 0~1 级，4 级永久停药。 胰腺炎：无患者使用皮质类固醇治疗。8 例（50.0%）患者病情缓解，中位缓解时间为 0.7 个月（范围 0.1~1.7 个月）。
信迪利单抗注射液	已报告腹泻。发生 1 例（0.2%）3 级免疫相关性腹泻，无结肠炎发生。未使用皮质类固醇治疗，持续时间为 0.7 个月，病情缓解。	该患者的发生时间为 9.1 个月。	应监测患者是否有免疫相关性结肠炎相关症状和体征，如腹痛、腹泻、粘液便或血样便，并排除感染和疾病相关性病因。2~3 级暂停使用，直至改善至 0~1 级，4 级永久停药。

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
注射用卡瑞利珠单抗	已报告腹泻及结肠炎的报告，包括致死病例。共 10 例发生了免疫相关性腹泻或结肠炎，其中 8 例（0.7%）发生免疫相关性腹泻，均为 3 级，1 例（0.1%）发生 3 级溃疡性结肠炎，1 例（0.1%）发生 5 级小肠结肠炎。1 例（0.1%）患者永久停止本品治疗，2 例（0.2%）患者暂停本品治疗。	至免疫相关性结肠炎发生的中位时间为 2.1 个月（范围：0.1~14.8 月），持续的。中位时间是 0.2 个月（范围：0.1~1.1 月）。	监测患者是否有免疫相关性结肠炎相关症状和体征，如腹痛、腹泻、粘液便或血样便，并排除感染和疾病相关性病因。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。2 例患者接受高剂量皮质类固醇（≥40mg 泼尼松等效剂量），给药起始剂量均为 100mg/日，给药持续时间分别为 0.1 个月和 1.7 个月。90%（9/10）的患者病情缓解，至缓解的中位时间为 0.2 个月（范围：0.1~1.1 月）。2~3 级暂停使用，直至改善至 0~1 级，4 级永久停药。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。
替雷利珠单抗注射液	已报告腹泻及结肠炎。共 10 例（1.1%）发生了免疫相关性腹泻或结肠炎，其中 3 例（0.3%）发生免疫相关性腹泻，3 级为 2 例；7 例（0.7%）发生免疫相关性结肠炎，3 级为 4 例。有 3 例（0.3%）患者永久停止本品治疗，有 3 例（0.3%）患者暂停给药。	至免疫相关性腹泻或结肠炎的中位发生时间为 1.1 个月（范围：0.1~9.9 月）。中位持续时间为 0.4 个月（范围：0.03~29.2+ 月）。	应监测患者是否有免疫相关性结肠炎相关症状和体征，如腹痛、腹泻、粘液便或血样便，并排除感染和基础疾病相关性病因。10 例中 5 例（50%）患者接受系统激素治疗，均为高剂量皮质类固醇治疗（至少 40mg/天强的松等效剂量），中位起始剂量为 62.5mg/天（范围：50~100mg/天），中位给药持续时间为 0.5 个月（范围：0.03~29.7+月）。10 例中 6 例（60%）患者腹泻或结肠炎缓解，至缓解的中位时间为 0.3 个月（范围：0.03~5.3 月）。2~3 级暂停使用，直至改善至 0~1 级，4 级永久停药。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。

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
派安普利单抗注射液	3例（0.6%）发生免疫相关性腹泻或结肠炎，其中2例发生2级免疫相关性腹泻，1例发生2级结肠炎。3例（0.6%）患者均暂停本品治疗。3例均未接受高剂量皮质类固醇治疗。3例患者均缓解。偶见胰腺炎病例报告。	至免疫相关性腹泻或结肠炎发生的中位时间为0.9个月（范围：0.6~10.1月），中位持续时间为0.7个月（范围：0.5~0.8月）。至缓解的中位时间为0.7个月（范围：0.5~0.8月）	2~3级暂停使用，直至改善至0~1级，4级及复发3级应永久停药。
赛帕利单抗注射液	在接受本品治疗的患者中，发生1例（0.3%）2级免疫相关性胃肠炎，该患者暂停本品治疗，接受皮质类固醇治疗，起始剂量为1.5mg/天，胃肠炎未缓解。	1例患者首次给药后至免疫相关性胃肠炎发生的时间为1.48个月。	
斯鲁利单抗注射液	腹泻：共8例（2.5%）发生了免疫相关性腹泻，3例（0.9%）发生了2级免疫相关性小肠结肠炎，1例（0.3%）发生了2级结肠炎。3例患者中2例（66.7%）的患者病情缓解； 胰腺炎：共9例（2.8%）发生免疫相关性淀粉酶升高、2例（0.6%）脂肪酶升高，1例（0.3%）发生5级免疫相关性胰腺炎。其中发生淀粉酶升高1级为6例（1.9%），2级为1例（0.3%），3级为2例（0.6%），1例（0.3%）患者暂停本品治疗。3例（33.3%）患者病情缓解。脂肪酶升高1级为1例（0.3%），3级为1例（0.3%）。1例（0.3%）患者暂停本品治疗。1例（50.0%）患者病情缓解。	腹泻：至免疫相关性小肠结肠炎发生的中位时间为2.76个月（范围：0.95~4.80月），持续的中位时间是1.84个月（范围：0.49~1.84月）。1例（0.3%）患者暂停本品治疗。至缓解的中位时间为1.17个月（范围：0.49~1.84月）。 胰腺炎：至淀粉酶升高的中位时间是2.30个月（范围：0.23~12.42月），持续的中位时间是尚未达到（范围：0.49~1.87月）。至缓解的中位时间为0.49个月（范围：0.49~1.87月）。至脂肪酶升高的中位时间是3.45个月（范围：2.30~4.60月），持续的中位时间是尚未达到（范围：0.49~0.49月）。至缓解的中位时间为0.49个月（范围：0.49~0.49月）。至免疫相关性胰腺炎的中位时间是0.59个月（范围：0.59~0.59	腹泻：2~3级暂停使用，直至改善至0~1级，4级及复发3级应永久停药。 应对脂肪酶和淀粉酶（治疗开始时、治疗期间定期以及基于临床评估具有指征时）及胰腺炎相关的临床体征和症状进行定期监测。发生3级或4级血淀粉酶升高或脂肪酶升高、2级或3级胰腺炎时，应暂停本品治疗。发生4级胰腺炎或任何级别复发的胰腺炎时，应永久停止本品治疗。

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
伊匹木单抗注射液	<p>本品与重度免疫相关性胃肠系统反应有关。腹泻十分常见，结肠炎、胰腺炎常见。</p> <p>在接受伊匹木单抗联合 gp100 治疗的患者中，&lt;1% 的患者报告了胃肠穿孔导致的死亡。在单药治疗组有 27% 和 8% 的患者报告了腹泻和结肠炎，重度（3 级或 4 级）腹泻和重度（3 级或 4 级）结肠炎的发生率均为 5%。根据方案规定的管理指南，多数病例（90%）出现缓解。</p> <p>在接受联合纳武利尤单抗治疗的 MPM 患者中，腹泻或结肠炎的发生率为 22.0%，2 级和 3 级事件的发生率分别为 7.3% 和 5.3%。免疫相关性结肠炎与粘膜炎症（伴有或不伴有溃疡）以及淋巴细胞和中性粒细胞浸润的证据相关。皮质类固醇难治性免疫相关结肠炎患者中已有巨细胞病毒（CMV）感染 / 再激活的报道。</p>	<p>月），持续的中位时间是 0.69 个月（范围：0.69~0.69 月）。</p> <p>单药：治疗开始至重度或致性（3~5 级）免疫相关性胃肠系统反应发生的中位时间为 8 周（范围 5~13 周）。从发生至缓解的中位时间为 4 周（范围 0.6~22 周）。</p> <p>联合纳武利尤单抗的 MPM 患者：至发生的中位时间为 3.9 个月（范围：0.0~21.7 月），至缓解的中位时间是 3.1 周（范围：0.1~100.0+周）</p>	<p>腹泻与结肠炎：2 级暂停使用，直至症状缓解、以及皮质类固醇治疗结束；3~4 级应永久停药。</p> <p>必须监测患者的胃肠系统体征和症状，这些体征和症状可能提示免疫相关的结肠炎或胃肠穿孔。建议在出现腹泻或结肠炎时进行粪便感染检查（包括 CMV、其他病毒病因学、培养物、艰难梭菌、寄生虫或虫卵），以排除感染或其他病因。</p>

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
注射用曲妥珠单抗	<p>联合化疗的发生率高于单独化疗，2~5级腹泻发生率（6.7% vs 5.4%[NSABP B31]）、3~5级腹泻发生率（2.2% vs 0%[NCCTG N9831]）、1~4级腹泻发生率（7% vs 1%[BO16348]）。3~4级腹泻发生率[5.7% AC-TH, 5.5% TCH vs. 3.0% AC-T]及1~4级腹泻[51% AC-TH, 63% TCH vs. 43% AC-T]发生率因方案不同具有差异。</p> <p>单药治疗的转移性乳腺癌患者腹泻发生率为27%。</p> <p>转移性胃癌：在BO18255试验中，含曲妥珠单抗治疗组和对照组中分别有109名患者（37%）和80名患者（28%）出现了各种严重程度级别的腹泻，FP组和FP+H组分别有4%和9%的患者出现了≥3级腹泻。</p>		
帕妥珠单抗注射液	<p>转移性乳腺癌关键研究CLEOPATRA中，帕妥珠单抗治疗患者中有68.4%发生腹泻，安慰剂治疗患者中有48.7%发生腹泻。3~4级腹泻的发生率为9.3%，安慰剂治疗的患者为5.1%。</p> <p>接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者有45.8%发生腹泻，而接受曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者为33.6%。在TRYPHAENA研究中，接受新辅助帕妥珠单抗+TCH治疗的患者腹泻发生率为72.3%，接受FEC后接受新辅助帕妥珠单抗、曲妥珠单抗和多西他赛治疗的患者中，腹泻发生率为61.4%。腹泻发生率与联合用药方案相关。</p> <p>与安慰剂组（45.2%）相比，帕妥珠单抗治疗组</p>	<p>大多数事件的严重程度为轻度至中度，并且发生在前几个周期中。接受帕妥珠单抗治疗的患者中，最长发作的中位持续时间为18天，安慰剂治疗的患者为8天。</p>	<p>采用抗腹泻药物主动管理腹泻事件具有较好的效果。</p>

表 A. 26 抗体类抗肿瘤药物的消化道不良反应（续表）

通用名	发生率	发生时间	治疗药物调整建议
	(71.2%) 报告的腹泻发生率更高。		
注射用恩美曲妥珠	腹泻属于非常常见不良反应		
注射用伊尼妥单抗	伊尼妥单抗联合长春瑞滨化疗的患者较仅接受化疗的患者腹泻的发生率更高 (2.67% vs 0.93%)		
注射用维迪西妥单抗	临床试验中腹泻的发生率约为 11.4%，≥3 级约为 0.3%。		
西妥昔单抗注射液	腹泻为常见不良反应		
利妥昔单抗注射液	腹泻为常见不良反应		
奥妥珠单抗注射液	腹泻发生率为 28.4%，≥3 级约为 2.5%。		

注：CMV，巨细胞病毒（Cytomegalovirus）

表 A. 27 需要向患者重点告知的药品不良反应类别

作用靶点	药品名称	重点告知的不良反应内容
PD-L1	度伐利尤单抗注射液	主要是输注反应和各系统免疫相关性毒性。
	阿替利珠单抗注射液	免疫相关性毒性主要包括：皮肤毒性（斑丘疹、瘙痒、反应性皮肤毛细血管增生症）、内分泌毒性（甲亢、甲减）、
	舒格利单抗注射液	肝脏毒性、胃肠道毒性（腹泻、结肠炎）、肺毒性、骨关节与肌毒性（炎性关节炎、肌痛）。
	恩沃利单抗注射液	
PD-1	纳武利尤单抗注射液	
	帕博利珠单抗注射液	
	特瑞普利单抗注射液	
	信迪利单抗注射液	
	注射用卡瑞利珠单抗	
	替雷利珠单抗注射液	
	派安普利单抗注射液	
	赛帕利单抗注射液	
	斯鲁利单抗注射液	
CTLA-4	伊匹木单抗注射液	
Her-2	注射用曲妥珠单抗	左心室功能不全、输注反应、呼吸困难、骨髓抑制（包括贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症）、食欲下降、头晕、头痛、感觉异常、腹泻、恶心呕吐、便秘、口腔炎、皮疹、手足综合征、关节痛、肌痛、乏力/疲劳、寒战。
	帕妥珠单抗注射液	左心室功能不全、输注反应、超敏反应、发热性中性粒细胞减少症、腹泻、皮疹。
	注射用恩美曲妥珠单抗	肝毒性、左心室功能不全、恶心呕吐、口腔黏膜炎、腹泻、便秘、疲乏、骨骼肌肉痛、出血、头痛、血小板减少症、周围神经病。
	注射用伊尼妥单抗	左心室功能不全、输注反应、肺部反应、中性粒细胞减少症、贫血、发热、寒战、恶心呕吐、转氨酶升高。
	注射用维迪西妥单抗	骨髓抑制、转氨酶升高、感觉异常、乏力、体重降低。
EGFR	西妥昔单抗注射液	皮肤反应（痤疮样皮疹、瘙痒、干燥等）、输注反应、低镁血症、肝酶水平升高。

表 A. 27 需要向患者重点告知的药品不良反应类别（续表）

作用靶点	药品名称	重点告知的不良反应用内容
	尼妥珠单抗注射液	发热、寒战、恶心呕吐、血压下降、头晕、皮疹。
CD20	利妥昔单抗注射液	输注反应、严重皮肤反应、乙肝病毒再激活、进行性多灶性白质脑病、感染、中性粒细胞减少症、血管性水肿、恶心、皮疹、全身性疾病（发热、寒战、虚弱）。
	奥妥珠单抗注射液	输注反应、超敏反应、肿瘤溶解综合征、中性粒细胞减少症、血小板减少症、凝血异常、既往心脏疾病加重、感染、乙肝病毒再激活、进行性多灶性白质脑病。
CD30	注射用维布妥昔单抗	进行性多灶性白质脑病、John Cunningham (JC) 病毒感染、周围神经病变、速发过敏反应和输注反应、骨髓抑制、肿瘤溶解综合征、肺毒性（包括肺炎、间质性肺病、急性呼吸窘迫综合征）、皮肤反应、胃肠道并发症（包括穿孔、出血、糜烂、肠梗阻、小肠结肠炎等）。
CD22	注射用奥加伊妥珠单抗	肝脏毒性、移植后非复发性死亡风险增加、骨髓抑制、输注反应、QT间期延长。
CD3, CD19	注射用贝林妥欧单抗	输注反应、细胞因子释放综合征、神经系统毒性、感染、肿瘤溶解综合征、中性粒细胞减少症/发热性中性粒细胞减少症、肝酶升高、胰腺炎、白质脑病、心律失常、发热、水肿、头痛、皮疹。
CD38	达雷妥尤单抗注射液	输注反应、疲乏、贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症、恶心呕吐、背痛、关节四肢痛、咳嗽、发热、上呼吸道感染、感染性肺炎、鼻咽炎、带状疱疹病毒再激活、食欲下降、头痛、高血压、腹泻、便秘。
VEGF	贝伐珠单抗注射液	高血压、蛋白尿、手足综合征、恶心、呕吐、伤口愈合不良、胃肠穿孔、出血。
RANKL	地舒单抗注射液	疲劳/乏力、超敏反应、低钙血症、低磷血症、恶心、腹泻、颌骨坏死、头痛、呼吸困难。

表 A. 28 需要向患者详细宣教的药品不良反应监护方法

不良反应	轻重程度判断	处理方式	持续监测方法
高血压	1级：(120~139)/(80~89) mmHg；2级：(140~159)/(90~99) mmHg；3级：≥160/100 mmHg；4级：恶性高血压、短暂或永久性神经功能缺损、高血压危象。	一般来说，≥2级高血压则需要就医，由医师开具降压药物或其他处理。	用药之前测基线血压，一般血压需控制在140/90mmHg，针对既往有高血压病史的患者以及高危患者，需控制血压为130/80mmHg；用药期间需每日监测2次血压。
蛋白尿	1级：尿蛋白+，24 h尿蛋白<1 g；2级：尿蛋白++或+++，24 h尿蛋白(1~3.5) g；3级：尿蛋白4++++，24 h尿蛋白>3.5g。	一般来说，1级及以上需要及时就医处理。	用药最初2个月，每2周监测1次尿常规，稳定之后每4周监测1次尿常规。
手足综合征	主要表现为手和脚出现红肿、疼痛、破溃、角化、甚至麻木的感觉。 1级：轻微红斑、水肿或角化，无疼痛；2级：红肿、溃烂、角化、疼痛、影响使用工具；3级：严重红肿、溃烂、角化，严重疼痛、严重影响日常生活。	1级可局部涂抹尿素霜，口服维生素B6，继续观察；2级可临时涂抹含有激素的软膏（如糠酸莫米松软膏），以及抗感染的软膏（如莫匹罗星软膏），有条件者尽量就医；3级不可自行处理，应立刻就医。	手和脚的皮肤是否红肿、溃烂、角化、疼痛及其程度。
中性粒细胞减少症	1级：中性粒细胞计数(1.5~<2.0)×10 <sup>9</sup> /L；2级：中性粒细胞计数(1.0~<1.5)×10 <sup>9</sup> /L；3级：中性粒细胞计数(0.5~<1.0)×10 <sup>9</sup> /L；4级：中性粒细胞计数<0.5×10 <sup>9</sup> /L。	一般≥1级需要及时就医处理。	用药最初1个月，每周监测1次血常规，稳定后可每2~4周监测1次。
血小板减少症	1级：血小板计数(75~<100)×10 <sup>9</sup> /L；2级：血小板计数(50~<75)×10 <sup>9</sup> /L；3级：血小板计数(25~<50)×10 <sup>9</sup> /L；4级：血小板计数<25×10 <sup>9</sup> /L。	一般≥1级需要及时就医处理。	
贫血	1级：血红蛋白(100~正常值下限)g/L，一般男性正常值下限为120 g/L，女性为110 g/L；2级：血红蛋白(80~100) g/L；3级：血红蛋白(65~<80g/L)；4级：血红蛋白<65g/L，或危及生命。	一般≥1级需要及时就医处理。	

表 A. 28 需要向患者详细宣教的药品不良反应监护方法(续表)

不良反应	轻重程度判断	处理方式	持续监测方法
腹泻	主要表现为大便次数和形态的变化, 1级: 大便次数每日增加<4次; 或造瘘口排出物轻度增加; 2级: 大便次数每日增加4~6次; 或造瘘口排出物中度增加; 3级: 大便次数每日增加≥7次; 或造瘘口排出物重度增加, 影响自理活动。	1级可自行处理, 如口服补液、使用洛哌丁胺等止泻药物对症处理, 避免高纤维/或乳糖饮食; 2级及以上应就医。	血常规、肝肾功、电解质、粪便检查。
恶心	1级: 食欲降低, 进食习惯未改变; 2级: 经口摄食量减少, 但体重未明显降低, 脱水或营养不良; 3级: 经口摄取热量或液体不足, 需要管饲、全肠外营养或住院治疗。	1级可观察, 不处理; 2级及以上需要就医处理。	进食习惯、经口摄食量和体重改变情况。
呕吐	1级: 24 h内发作1~2次(间隔5 min); 2级: 24 h内发作3~5次(间隔5 min); 3级: 24 h内发作≥6次(间隔5 min), 需要管饲、全肠外营养或住院治疗。	1级可观察, 也可口服甲氧氯普胺片; 2级及以上需要就医处理。	每日呕吐发作的次数。
便秘	1级: 偶然或间断性出现大便排出困难; 2级: 持续性大便排出困难, 影响使用工具; 3级: 需要手工疏通的顽固性便秘, 影响日常自理活动。	1级可偶尔使用粪便软化剂和轻泻药(如番泻叶、乳果糖口服液等), 调整饮食习惯(多吃高纤维食物)或使用灌肠剂(如甘油灌肠剂); 2级及以上需就医。	大便排出困难的持续时间和是否影响日常活动。
斑丘疹	1级: 斑丘疹面积小于全身体表面积的10%, 伴或不伴有症状(如瘙痒、灼感或紧绷); 2级: 斑丘疹面积为全身体表面积10%~30%, 伴或不伴有症状(如瘙痒、灼感或紧绷), 日常使用工具受限; 3级: 斑丘疹面积>全身体表面积的30%, 伴或不伴有症状(如红斑、紫癜或表皮脱落), 日常生活自理受限。	1级可暂时自行处理, 口服抗组胺药(如西替利嗪片)+外用中效糖皮质激素(如糠酸莫米松软膏)+局部使用润肤剂; 2级及以上需要就医处理。	斑丘疹的面积, 是否影响使用工具。
瘙痒	1级: 轻微或局限; 2级: 强烈或广泛, 间歇性, 抓挠致皮肤受损(如水肿、丘疹、脱屑、苔癣化、渗出或结痂), 日常使用工具受限; 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级可暂时自行处理, 口服抗组胺药(如西替利嗪片)+外用中效糖皮质激素(如糠酸莫米松软膏); 2级及以上需要就医处理。	瘙痒的范围和程度, 是否影响使用工具。

表 A. 28 需要向患者详细宣教的药品不良反应监护方法（续表）

不良反应	轻重程度判断	处理方式	持续监测方法
反应性皮肤毛细血管瘤增生症	主要发生在颜面或躯干的体表皮肤，单个或多个结节，可有溃疡出血，可并发感染，可分为红痔型、珍珠型、桑葚型、斑片型、瘤样型，其中以红痔型和珍珠型多见；1级：单个或多个结节，最大径 $\leq 10\text{mm}$ ，伴或不伴破溃出血；2级：单个或多个结节，最大径 $> 10\text{mm}$ ，伴或不伴破溃出血；3级：呈泛发性，可并发感染，可能需要住院治疗	1级可暂时观察，容易摩擦部位用纱布保护，避免出血，如破溃出血可局部压迫止血；2级及以上需要就医处理（涉及止血、激光或外科切除等治疗）。	结节的大小、范围、是否有破溃出血等。
外周感觉神经障碍	表现为感觉减退、感觉过敏、感觉倒错和烧灼性疼痛，严重者出现四肢无力、蹲起困难、无法行走，甚至卧床；1级：无以上症状或程度较轻；2级：中度症状，使用工具受限；3级：重度症状，生活自理受限。	一般来说，2级以上均需就医处理。	无特异性指标。
肝脏不良反应	表现为ALT和或AST升高，伴或不伴有胆红素升高，此外，还可伴有发热、疲乏、食欲下降、皮肤黄染等；1级：AST或ALT $< 3$ 倍正常值上限，总胆红素 $< 1.5$ 倍正常值上限；2级：AST或ALT $\geq 3.0\sim 5.0$ 倍正常值上限，总胆红素为 $\geq 1.5\sim 3$ 倍正常值上限；3级：AST或ALT $\geq 5\sim 20$ 倍正常值上限，总胆红素 $\geq 3\sim 10$ 倍正常值上限；4级：AST或ALT $> 20$ 倍正常值上限，总胆红素 $> 10$ 倍正常值上限。	1级可以每周监测一次肝功能，无需采取其他措施；2级及以上则需就医。	生化检查中的肝功能相关指标，包括ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL等；一般最初用药1个月内每周监测一次肝功能，稳定后可每2~4周监测一次肝功能。
炎性关节炎	1级：轻度疼痛伴炎症症状（通过运动或加温可改善），红斑，关节肿胀；2级：中度疼痛伴炎症改变，红斑，关节肿胀，影响使用工具；3~4级：重度伴有炎症表现的剧痛，皮肤红疹或关节肿胀，不可逆的关节损伤，残疾，自理活动受限。	1级可暂时使用非甾体类抗炎药治疗（例如布洛芬等）；2级及以上需就医处理。	红斑、关节肿胀和疼痛的程度是否影响使用工具。
肌痛	1级：轻度僵硬，疼痛；2级：中度僵硬，疼痛，影响使用工具；3~4级：重度僵硬，疼痛，影响自理活动。	1级可暂时使用非甾体类抗炎药治疗（例如布洛芬等）；2级及以上需就医处理。	肌肉疼痛和僵硬的程度。

表 A. 28 需要向患者详细宣教的药品不良反应监护方法(续表)

不良反应	轻重程度判断	处理方式	持续监测方法
输注相关反应	表现为发热、寒战、头痛、乏力、超敏反应、呕吐、皮疹、低血压等，严重时可有呼吸困难、支气管痉挛、心动过速、呼吸窘迫、室上性快速心律失常等。	一旦发生此类症状，均需医务人员处理	无
左心室功能不全	表现为胸闷、心悸、呼吸困难等。	一旦出现此类症状，及时就医处理。	行超声心动图、心电图检查，关注左心室射血分数，必要时完成心肌标志物的检测（治疗开始前以及治疗期间的每3个月定期检查）
免疫相关性心脏不良反应	主要为免疫检查点抑制剂相关性心肌病变（表现为胸痛、活动时呼吸困难、下肢水肿等）、心包炎（表现为进行性活动加重后呼吸困难）、心律失常（表现为心悸、头晕、黑矇或意识丧失等）、心肌缺血（表现为心绞痛）等。	患者不便识别轻重程度，一旦发生此类症状，立刻就医。	肌钙蛋白、脑钠肽、或N-末端脑钠肽前体、D-二聚体、红细胞沉降率、C-反应蛋白、心电图、超声心动图、心脏核磁共振等。
甲状腺功能亢进	无法解释的心悸、出汗、进食和便秘增多、体重减少。	轻重程度不易自行识别，一旦发生此类症状，立刻就医。	甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸、促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素，每4~6周监测1次。
甲状腺功能减退	无法解释的乏力、体重增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁等。	轻重程度不易自行识别，一旦发生此类症状，立刻就医。	甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸、促甲状腺激素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素，每4~6周监测1次。

注：AST：天冬氨酸氨基转移酶；ALT：丙氨酸氨基转移酶；ALP：碱性磷酸酶；TBIL：总胆红素；DBIL：直接（结合）胆红素

## 参考文献

- [1]金莹,余新民.抗肿瘤抗体药物的研究进展[J].肿瘤研究与临床, 2015, 27(8):572-576.  
Jin Y, Yu XM. Research progress of anti-tumor antibodies[J]. Cancer Res Clinic, 2015, 27(8):572-576.
- [2]江振友.抗肿瘤靶点研究及治疗策略[J].中山大学学报:医学科学版, 2020, 41(1):7-15.  
Jiang ZY . Study on anti-tumor targets and associated therapeutics[J]. J SUN Yat-sen Univ: Med Sci, 2020, 41(1):7-15.
- [3]武刚,付志浩,徐刚领,等.抗体偶联药物研发进展[J].生物医学转化, 2021, 2(4):1-11.  
Wu G, Fu ZH, Xu GL, et al. Progresses in research and development of antibody-drug conjugate[J]. Biol Trans, 2021, 2(4):1-11.
- [4]朱雪亚,李泽运,田鑫,等.单克隆抗体药物药代动力学特征、分析方法以及体内分析方法学研究进展[J].中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(1):113-120.  
Zhu XY, Li ZY, Tian X, et al. Research progress on pharmacokinetic characteristics, analytical methods and in vivo analytical methodology of monoclonal antibody drugs[J]. Chin J Clin Pharm Therap, 2021, 26(1):113-120.
- [5] Twomey JD, Zhang B. Cancer immunotherapy update: fda-approved checkpoint inhibitors and companion diagnostics[J]. AAPS J, 2021, 23(2):39.
- [6]王传杰,冯健男,王晶.单克隆抗体药物稳定性影响因素及优化策略[J].中国免疫学杂志, 2021, 37(17):2154-2160.  
Wang CJ, Fen JN, Wang J. Influence factors and optimization strategy in stability of monoclonal antibody drugs[J]. Chin J Immunol, 2021, 37(17):2154-2160.
- [7] Xing WQ, Zhao LD, Zheng Y, et al. The sequence of chemotherapy and toripalimab might influence the efficacy of neoadjuvant chemoimmunotherapy in locally advanced esophageal squamous cell cancer-a phase II study[J]. Front Immunol, 2021, 12:772450.
- [8] Tsikala-Vafea M, Belani N, Vieira K, et al. Use of antibiotics is associated with worse clinical outcomes in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2021, 106:142-154.
- [9] Elkrief A, El Raichani L, Richard C, et al. Antibiotics are associated with decreased progression-free survival of advanced melanoma patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. Oncoimmunology, 2019, 8(4):e1568812.
- [10] Spencer CN, Gopalakrishnan V, McQuade J, et al. The gut microbiome of melanoma patients is distinct from healthy controls, and associations with treatment outcomes are influenced by host lifestyle factors[J].Cancer Res, 2019, 79(Suppl 13): 2838.
- [11] von Itzstein MS, Gonugunta AS, Sheffield T, et al. Association between antibiotic exposure and systemic immune parameters in cancer patients receiving checkpoint inhibitor

therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5):1327.

[12] Li C, Xia ZZ, Li AN, et al. The effect of proton pump inhibitor uses on outcomes for cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24):1655.

[13] Li MY, Zeng CF, Yao JN, et al. The association between proton pump inhibitors use and clinical outcome of patients receiving immune checkpoint inhibitors therapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88:106972.

[14] Liu CX, Guo HJ, Mao HY, et al. An Up-to-date investigation into the correlation between proton pump inhibitor use and the clinical efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced solid cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:753234.

[15] Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease[J]. *JAMA*, 2005, 294(23):2989-2995.

[16] Peppicelli S, Bianchini F, Toti A, et al. Extracellular acidity strengthens mesenchymal stem cells to promote melanoma progression[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(19):3088-3100. doi: 10.1080/15384101.2015.1078032.

[17]戴冰,占美,徐珽.激素预处理对非小细胞肺癌患者免疫检查点抑制剂疗效和安全性影响的网状 Meta 分析[J].*中国医院药学杂志*, 2020, 40(15):1647-1652.

Dai B, Zhan M, Xu T. Impact of hormonal preconditioning on efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(15):1647-1652. DOI:10.13286/j.1001-5213.2020.15.10.

[18]Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT[J]. *Cell*, 2018, 174(6):1406-1423.e16.

[19]陈新谦,金有豫,汤光,等.新编药理学(第18版)[M].人民卫生出版社,2019.

CHEN XJ, Jin YY, Tang G, et al. New Edition of pharmacology, 18th edition[M]. People's Medical Publishing House(PMPH), 2019.

[20] Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline[J]. *J Neurooncol*, 2010, 96(1):103-114.

[21] Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(29):3221-3228.

[22] Lin RJ, Adelman RD, Mehta SS. Dyspnea in palliative care: expanding the role of corticosteroids[J]. *J Palliat Med*, 2012, 15(7):834-837.

[23] Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1):95.

[24] Wang Y, Yang MX, Tao MY, et al. Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:108031.

[25] Lee KA, Shaw HM, Bataille V, et al. Role of the gut microbiome for cancer patients receiving immunotherapy: Dietary and treatment implications[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 138:149-155.

[26]陈嘉楠,丁文龙,朱思遥,等.贝伐珠单抗治疗恶性腹腔积液的研究进展[J].*临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2):172-177.

Chen JN, Ding WL, Zhu SY, et al. Progression of bevacizumab in the treatment of malignant ascites[J]. *Chin Clin Oncol*, 2022, 27(2):172-177.

[27] Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2):157-170. doi:

[28]戴冰,占美,田方圆,等.不同剂量贝伐珠单抗胸腔灌注治疗恶性胸腔积液网状Meta分析[J].*中国药业*, 2021, 30(12):82-86.

Dai B, Zhan M, Tian FY, et al. Efficacy of different doses of intrapleural infusion with bevacizumab in the treatment of malignant pleural effusion:a network meta-analysis[J]. *Chin Pharm*, 2021, 30(12):82-86.

[29]Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(4):387-405.

[30]中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021.

Guideline Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the management of toxicity associated with immune checkpoint inhibitors [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.

[31]Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(1):159-170.e2.

[32] Maggi E, Vultaggio A, Matucci A. Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7(1):55-63.

[33] Vultaggio A, Maggi E, Matucci A. Immediate adverse reactions to biologicals: from

pathogenic mechanisms to prophylactic management[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2011, 11(3):262-268.

[34] Picard M, Galvão VR. Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2017, 5(3):600-609.

[35] Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 24(4):212-225.

[36] Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology*. 2013 Oct 1;2(10):e26333.

[37] Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. *Ann Oncol*. 2017, 28(Suppl 4):iv100-iv118. doi: 10.1093/annonc/mdx216.

[38]FDA.Immunogenicity assessment for for therapeutic protein products[EB/OL]. [2022-08-30].

[39] Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management[J]. *Radiographics*, 2019, 39(7):1923-1937.

[40] Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10):356.

[41]Cain DW,Gopalakrishnan V,McQuade J,et al.The gutmicrobiome of melanoma patients is distinct from healthy controls,and associations with treatment outcomes are influenced by hostlifestyle factors[J].*Cancer Res*,2019,79(Suppl 13):2838.

[42]European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel: Chair:Panel members, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

[43] Inadomi K, Kumagai H, Arita S, et al. Bi-cytopenia possibly induced by anti-PD-1 antibody for primary malignant melanoma of the esophagus: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(29):e4283.

[44] Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3):221-241.

[45]中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟,中国临床肿瘤学会抗白血病联盟,中华医学会血液学分会,等.恶性血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗中国专家共识(2021年版)[J].*中华血液学杂志*, 2021, 42(3):185-192.

Chinese Society of Clinical Oncology, Union for China Lymphoma Investigators; Chinese Society of Clinical Oncology, Union for China Leukemia Investigators; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; et al. Consensus of Chinese experts on prevention and standardized

treatment of drug-induced liver injury in patients with blood diseases (2021)[J]. *Chin J Hematol*, 2021, 42(3):185-192.

[46] Wang Y, Wang Z, Gao M, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: a phase II trial[J]. *Liver Int*, 2019, 39(11):2102-2111.

[47] Ye XF, Hu FY, Zhai YH, et al. Hematological toxicities in immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study from 2014 to 2019[J]. *Hematol Oncol*, 2020, 38(4):565-575.

[48] Kroll MH, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Blood*, 2022, 139(25):3594-3604.

[49] Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103:7-16.

[50] Liu FQ, Ke JJ, Song YQ. T-DM1-induced thrombocytopenia in breast cancer patients: new perspectives[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129:110407. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110407.

[51] Nair R, Gheith S, Nair SG. Immunotherapy-associated hemolytic anemia with pure red-cell aplasia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11):1096-1097.

[52] Zhang JY, Yang YN, Chen R, et al. Assessment of racial differences in the incidence of thrombocytopenia induced by trastuzumab emtansine: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(14):1139.

[53] Chhabra N, Kennedy J. A review of cancer immunotherapy toxicity: immune checkpoint inhibitors[J]. *J Med Toxicol*, 2021, 17(4):411-424.

[54] Delyon J, Mateus C, Lambert T. Hemophilia a induced by ipilimumab[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(18):1747-1748.

[55] Masters JC, Nickens DJ, Xuan DW, et al. Clinical toxicity of antibody drug conjugates: a meta-analysis of payloads[J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(1):121-135.

[56] Sheng XN, Yan XQ, Wang L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1):43-51.

[57] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study[J]. *Cancer*, 2019, 125(14):2474-2487.

[58] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):836-847.

[59] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤专家委员会. 奥妥珠单抗临床用药指导原则中国专家共识 (2021年版)[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(10):581-587.

Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Chinese expert consensus on principles for clinical use of obinutuzumab (2021 version) [J]. *J Leuk Lymphoma*, 2021, 30(10):581-587.

[60]中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会,国家抗肿瘤药物临床应用监测专家委员会,国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,等.抗体药物偶联物治疗恶性肿瘤临床应用专家共识(2020版) [J].*中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):78-91.

Professional Committee on Clinical Research of Oncology Drugs, Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee for Monitoring the Clinical Application of Antitumor Drugs, et al. Expert consensus on the clinical application of antibody drug conjugates in the treatment of malignant tumors (2020 Edition)[J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(1):78-91. [63] Chen ZI, Ai DI. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(5):675-681.

[61]Chen ZI,Ai DI.Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies[J].*Mol Clin Oncol*,2016,4(5):675-681.

[62]杜凤彩,李鹏, 陈剑.贝伐单抗心脏毒性研究进展[J].*癌症进展*, 2016, 14(8):720-724,729.

Du FC, Li P, Chen J. Research progress on cardiotoxicity induced by Bevacizumab[J]. *Oncology Progress*, 2016, 14(8):720-724,729.

[63]郭潇潇,王汉萍,周佳鑫,等.免疫检查点抑制剂相关心脏不良反应的临床诊治建议[J].*中国肺癌杂志*, 2019, 22(10):627-632.

Guo XX, Wang HP, Zhou JX, et al. Clinical diagnosis and treatment recommendations for cardiac adverse reactions

related to immune checkpoint inhibitor[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2019, 22(10):627-632.

[64]Raikhelkar J, Uriel N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(3):303-306.

[65] Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1945-1960.

[66]中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理共识专家组.中国乳腺癌靶向治疗药物安全性管理专家共识[J].*中国癌症杂志*, 2019, 29(12):993-1006.

Breast Oncology Group, Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese expert Group on the safety management of targeted drugs for breast cancer. Expert consensus on the safety management of targeted therapies for breast cancer in China[J]. *Chin Oncol*, 2019, 29(12):993-1006.

- [67]National Comprehensive Cancer Network..NCCN Guidelines:Antiemesis  
(Version2.2022)  
[EB/OL].[2022-08-30].<http://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1415>.
- [68]程军.贝伐珠单抗致胃肠道穿孔的临床特点、机制与防治[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(6):449-452.
- Chen J. The clinical characteristics, mechanism and prevention of gastrointestinal perforation due to bevacizumab[J]. ADRJ, 2015, 17(6):449-452.
-

