

达雷妥尤单抗注射液的药物利用评价标准的建立与应用[△]

阎新燕^{1,2*}, 焦敏^{1,3}, 沈皓^{1,2}, 滕威^{1,2}, 龚福恺^{1,2,3}, 吴建华^{1,2,3#} (1. 新疆维吾尔自治区人民医院药理学部, 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆维吾尔自治区临床药学研究所, 乌鲁木齐 830001; 3. 新疆维吾尔自治区药品使用监测与临床综合评价中心, 乌鲁木齐 830001)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)03-0343-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.03.019



摘要 目的:建立达雷妥尤单抗注射液的药物利用评价(DUE)标准,对其临床使用情况进行评估与分析,为该药的合理应用提供参考。方法:基于达雷妥尤单抗注射液的国内外药品说明书,参考相关临床指南、文献及诊疗规范,采用德尔菲法构建包含用药指征、用药流程与用药结局等多个维度的DUE标准。对2022年1月至2025年6月新疆某大型三级甲等医院使用该药的住院病例进行用药合理性评价。结果:最终确立的达雷妥尤单抗注射液DUE标准包括4个一级指标和14个二级指标。共纳入1 012例符合标准的病例,适应证符合的有949例(占93.77%),其中用药指征完全符合的有851例(占84.09%);存在超说明书适应证用药情况的有63例(占6.23%)。用药期间出现相关不良反应的有85例(占8.40%),不良反应关联性评价均为“可能”,结局多数为治愈或好转。症状缓解有具体描述的病例为677例(占66.90%),未详细描述症状改善的有335例(占33.10%)。结论:该研究制定的达雷妥尤单抗注射液的DUE标准具有较好的科学性与实用价值。达雷妥尤单抗注射液在临床应用中出现的问题,可作为药学部门实施主动干预的重要方向,从而指导临床合理用药,保障患者用药安全。

关键词 达雷妥尤单抗注射液; 药物利用评价; 合理用药; 德尔菲法

Establishment and Application of Drug Use Evaluation Criteria for Daratumumab Injection[△]

YAN Xinyan^{1,2}, JIAO Min^{1,3}, SHEN Hao^{1,2}, TENG Wei^{1,2}, GONG Fukai^{1,2,3}, WU Jianhua^{1,2,3}

(1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; 2. Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China; 3. Drug Use Monitoring and Clinical Comprehensive Evaluation Center of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish drug use evaluation (DUE) criteria for daratumumab injection, evaluate and analyze the clinical application, so as to provide references for rational application. **METHODS:** Based on domestic and international drug dispensatories for daratumumab injection, and with reference to relevant clinical guidelines, literature, diagnostic and treatment specifications, the DUE criteria comprising multiple dimensions including medication indications, administration procedures and treatment outcomes was developed by using the Delphi method. Evaluation on medication rationality was performed on inpatients from Jan. 2022 to Jun. 2025 in a large grade III, level A hospital in Xinjiang. **RESULTS:** The finally established DUE criteria for daratumumab injection comprised 4 primary indicators and 14 secondary indicators. A total of 1 012 eligible cases were enrolled, 949 cases (93.77%) met the indication criteria, of which 851 cases (84.09%) completely met the medication indications; 63 cases (6.23%) involved off-label drug use. There were 85 cases (8.40%) of adverse drug reactions related to medication, all rated as “possibly” in correlation assessment, with most outcomes being cured or improved. Symptom relief was explicitly documented in 677 cases (66.90%), while 335 cases (33.10%) lacked detailed descriptions of symptom improvement. **CONCLUSIONS:** The DUE criteria established for daratumumab injection demonstrate good scientificity and practical applicability. Issues identified in the clinical application of daratumumab injection can serve as key targets for proactive interventions by pharmaceutical departments, thereby guiding rational clinical medication and ensuring patient medication safety.

△ 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 2021D01C178);新疆维吾尔自治区卫生健康委员会“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划(No. TSYC202401B059)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 药事管理、药品临床综合评价。E-mail: 410701504@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学管理、药品临床综合评价与药物经济学。E-mail: 1520580268@qq.com

药物利用评价 (drug use evaluation, DUE) 是一种药理学管理方法,旨在对特定药物(如治疗成本高昂、潜在风险显著或需长期使用)的临床使用进行系统性评估,为其合理使用提供改进依据^[1]。达雷妥尤单抗注射液是一种人源化抗 CD38 免疫球蛋白 G1 单克隆抗体,主要与恶性浆细胞上 CD38 结合使其死亡、激活免疫间接辅助杀死骨髓瘤细胞^[2]。2021 年,该药在我国获准用于不适合移植的新诊断多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者,是目前国内唯一获批的抗 CD38 单克隆抗体^[3]。达雷妥尤单抗注射液在国内上市时间较短,临床经验有限,存在用药安全风险。目前,尚无达雷妥尤单抗注射液合理用药评价的相关标准,难以全面评估其临床应用的合理性。本研究以 DUE 指导原则为基础,参考国内外药品说明书、相关指南及文献,建立达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准,同时对新疆维吾尔自治区人民医院(以下简称“我院”)的达雷妥尤单抗注射液使用情况进行评价,为规范临床用药行为、提升用药合理性提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准的建立

以达雷妥尤单抗注射液[国药准字 SJ20190029;规格:100 mg(5 mL)/瓶]的药品说明书(药品说明书修改时间为 2022 年 12 月 18 日)为基础,采用 Likert 5 级评分法,参考国内外相关临床应用指导原则、指南及文献^[4-7],并结合临床实际,初步拟定 DUE 标准。通过德尔菲专家咨询法对标准进行修订,与相关专业专家(包括高级职称医师 5 名、抗肿瘤专业临床药师 3 名、高级职称药师 5 名)结合临床实际情况,对 DUE 标准进

行优化与完善,最终形成达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准。

1.2 达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准的临床应用

1.2.1 数据来源:运用我院科研数据系统(医渡云),检索 2022 年 1 月至 2025 年 6 月使用达雷妥尤单抗注射液[100 mg(5 mL)/瓶]的住院病例。纳入标准,入院医嘱包含达雷妥尤单抗注射液[100 mg(5 mL)/瓶],基本信息、病程记录、用药信息完整;排除标准,病历记录不全。

1.2.2 制定《达雷妥尤单抗注射液使用信息收集表》:依据已制定的达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准,设计专用信息收集表,内容主要包括 4 个方面。(1)患者基本信息,如病历号、入院诊断、所在科室、药物过敏史、性别、年龄及体重指数(BMI);(2)用药相关信息,包括具体用法用量、给药时间及药品不良反应记录;(3)相关辅助检查,涵盖影像学检查、血常规检查、肝肾功能检查、流式细胞术及基于 CD138 磁珠分选的荧光原位杂交检查等;(4)药品不良反应的评定,参照《药品不良反应报告和监测管理办法》和常见不良事件评价标准第 5 版(CTCAE 5.0 版)判定药品不良反应的关联性及严重程度。

1.3 统计学方法

运用 Excel 2017 软件对数据进行整理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例数或百分比表示。采用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析。

2 结果

2.1 达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准

共发放专家咨询问卷 13 份,最终确立的达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准包括 4 个 1 级指标、14 个 2 级指标,见表 1。

表 1 达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准

一级指标	二级指标	具体内容
用药指征	适应证	参见达雷妥尤单抗注射液的药品说明书 ^[8] :1.与来那度胺和地塞米松联合应用或与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合应用,治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的 MM 成年患者;2.与来那度胺和地塞米松联合应用或与硼替佐米和地塞米松联合应用,治疗既往至少接受过一线治疗的 MM 成年患者;3.单药治疗复发和难治性 MM 成年患者,患者既往接受过包括蛋白酶抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展
用药过程	超说明书用药	原发性轻链型淀粉样变
	禁忌证	对本品活性成分或任何辅料成分有过敏反应的患者禁用本品
	给药方式	静脉输注
	用法用量	1.与来那度胺和地塞米松联合应用(4周为1个周期):第1—8周,1周1次(共8次);第9—24周,每2周给药1次(共8次);第25周起直至疾病进展,每4周给药1次。2.与硼替佐米、美法仑和泼尼松联合应用(6周为1个周期):第1—6周,1周1次(共6次);第7—54周,每3周给药1次(共16次);第55周起直至疾病进展,每4周给药1次。3.与硼替佐米和地塞米松联合应用(3周为1个周期):第1—9周,1周1次(共9次);第10—24周,每3周给药1次(共5次);第25周起直至疾病进展,每4周给药1次。推荐剂量均为16 mg/kg
用药监护	配伍	不得与其他药品混合使用
	溶剂配制	使用0.9%氯化钠注射液进行配制
	预防用药	1.输注前1—3 h给予降低输液相关反应(infusion-related reaction,IRR)的药物(皮质类固醇、退热剂、抗组胺药)等;2.治疗第1周内使用抗病毒药,持续使用至停药3个月,预防带状疱疹再激活
用药结果	停药指征	用药过程中出现明确与本药治疗相关的严重不良反应
	相互作用	连续使用不超过2年
用药结果	不良症状、体征、实验室检查	1.目前尚无达雷妥尤单抗注射液正式的药品相互作用研究数据;2.达雷妥尤单抗注射液与地塞米松、来那度胺、硼替佐米等药物联合应用,未发现具有临床意义的药理学相互作用,联合用药时无需调整剂量
	不良症状、体征、实验室检查	1.定期监测白细胞计数、红细胞计数、网织红细胞水平、血小板计数、血红蛋白水平和血细胞比容;2.用药期间监测乙型肝炎病毒(HBV)再激活和实验室指征
		1.未发生不良反应;2.发生不良反应后参考《CTCAE 5.0》进行分级,通过对症治疗、暂停用药和(或)调整剂量等方式处理
		1.临床症状改善或影像学检查;2.病灶缩小或稳定

2.2 患者基本情况

共纳入符合标准的病例 1 012 例,其中性别比(男性:女性)为 0.94:1;平均年龄为(58.31±10.56)岁;平均 BMI 为

(24.63±3.78) kg/m²;多数无药物过敏史;血液科使用达雷妥尤单抗注射液[100 mg(5 mL)/瓶]的病例数占比最高,见表 2。

表2 使用达雷妥尤单抗注射液患者的基本情况(n=1 012)

项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%	项目	特征	病例数	占总病例数的比例/%
年龄/岁	18~40	17	1.68	民族	汉族	552	54.55
	>40~65	624	61.66		维吾尔族	337	33.30
	>65	371	36.66		回族	59	5.83
性别	男性	491	48.52		哈萨克族	48	4.74
	女性	521	51.48		锡伯族	9	0.89
BMI/(kg/m ²)	<18.0	11	1.09		蒙古族	2	0.20
	>18.0~25.0	538	53.16		土家族	1	0.10
	>25.0~30.0	376	37.15	柯尔克孜族	1	0.10	
	>30.0	87	8.60	塔吉克族	3	0.30	
药物过敏史	有	70	6.92	科室	血液科	978	96.64
	无	437	43.18		肾内科	32	3.16
	否认	505	49.90		心内科	2	0.20

2.3 用药指征评价

1 012 例使用达雷妥尤单抗注射液的病例中,符合适应证的有 949 例(占 93.77%),其中完全符合用药指征的有 851 例(占 84.09%);超说明书适应证用药 63 例(占 6.23%),见表 3。

表3 使用达雷妥尤单抗注射液指征情况(n=1 012)

项目	用药指征	病例数	占总病例数的比例/%
符合适应证	MM	851	84.09
	MM(Durie-Salmon 分期为 I 期)	98	9.68
超说明书适应证	肾淀粉样变性	32	3.16
	淀粉样变性	31	3.06

2.4 用药过程评价

根据达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准,1 012 例患者使用达雷妥尤单抗注射液的用法用量存在不合理情况。不合理主要表现在给药频次及剂量方面,其中单次给药剂量为 8 mg/kg 的有 6 例(占 0.59%),6 个月给药 1 次的有 1 例(占 0.10%),立即执行的有 23 例(占 2.27%)。

2.5 用药结果评价

2.5.1 不良反应:共记录了 85 例(占 8.40%)与达雷妥尤单抗注射液相关的药品不良反应,关联性评价结果均为“可能”,结局多数为治愈或好转。其中,IRR 占比最高(57 例,占 5.63%),其次为血液及淋巴系统反应(10 例,占 0.99%)、胃肠道反应(8 例,占 0.79%),见表 4。

表4 达雷妥尤单抗注射液相关不良反应汇总(n=1 012)

不良反应	临床表现(例)	病例数	占总病例数的比例/%
各类损伤	IRR(57)	57	5.63
感染及侵袭性疾病	HBV 再激活(1)	1	0.10
血液及淋巴系统反应	贫血(3)、血小板减少(7)	10	0.99
呼吸系统反应	咳嗽(2)	2	0.20
胃肠道反应	腹泻(5)、便秘(3)	8	0.79
全身性反应	疲劳(1)、水肿(1)	2	0.20
皮肤及其附件损害	局部红肿(2)、局部疼痛(2)	5	0.49
合计		85	8.40

2.5.2 症状、体征、实验室检查:1 012 例患者中,病程中描述症状缓解的有 677 例(占 66.90%),未详细描述症状改善的有 335 例(占 33.10%)。

3 讨论

达雷妥尤单抗注射液于 2019 年在我国获批用于临床治疗,系国内首个上市的 CD38 靶向单克隆抗体^[9]。该药在国内临床应用时间较短,相关使用经验仍需不断总结。因此,建立科学、规范的达雷妥尤单抗注射液 DUE 标准,对识别实际用药的问题、促进临床合理用药具有重要意义。

MM 好发于老年及体质虚弱患者,本研究纳入的病例中,年龄>65 岁者共 371 例(占 36.66%)。该类患者常频繁入院进行静脉输注治疗,治疗负担重。本研究中,所有患者的达雷妥尤单抗注射液给药方式均严格遵循药品说明书,静脉输注给药,反映出我院在新型抗肿瘤药物规范应用方面的管理措施已取得一定成效。但有研究发现,达雷妥尤单抗的皮下注射剂型在安全性方面优于静脉输注剂型,有助于减少 IRR,提高患者用药依从性^[10]。

系统性轻链型(AL)淀粉样变性属于罕见疾病,年发病率约为每百万人 9.7~14.0 例,诊断时的中位年龄为 63 岁。达雷妥尤单抗注射液(皮下注射)已被纳入《系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南(2021 年修订)》^[11],为该病的治疗提供了新的方向。然而,因本研究使用的药品说明书尚未纳入该适应证,此类应用仍属于超说明书用药,存在一定的医疗及法律风险。本研究中,共有 32 例肾淀粉样变性患者接受了达雷妥尤单抗注射液治疗,所有病例均经药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准,并在取得患者及家属充分知情同意后实施,体现了超说明书用药的规范管理。

达雷妥尤单抗注射液常见的不良反应为 IRR,具体表现为在输注过程中可能出现鼻塞、咳嗽、咽喉不适、寒战、恶心及呕吐等症状。文献报道,IRR 的发生率为 28%~50%,且主要集中于首次输注(占全部反应的 95.8%)^[12]。通过控制输注速率或采用分次输注方案,可有效降低 IRR 的发生风险^[13]。本研究中,8.40%的患者发生不良反应,以 IRR 为主。需要特别注意的是,达雷妥尤单抗注射液治疗过程中存在 HBV 再激活的风险,需在临床用药中加强筛查与监测^[14]。因此,在用药前应进行 HBV 筛查,对于 HBV 携带者,需进行预防性抗病毒治疗,并动态监测病毒载量;如果在治疗期间出现病毒再激活情况,应暂停达雷妥尤单抗注射液及任何联合应用的糖皮质激素或化疗药,并采取相应的处理措施;对于 HBV 血清学阳性的患者,在治疗期间及停药后至少 6 个月内都应持续监测。建议在整个用药过程中加强对乙肝指标的监测及症状评估,及时采取干预措施。

本研究结果显示,使用达雷妥尤单抗注射液后,患者症状和体征普遍有所改善,尤其在疼痛缓解方面效果显著。然而,由于 335 例患者的病历未能完整记录症状转归情况,使得全面评估疗效存在困难。其原因一方面在于部分病历缺乏系统影像及病理评估资料,且日间诊疗模式导致许多患者当日出院,

(下转第 349 页)