

· 最新药物 ·

## 新型粒细胞集落刺激因子——pegfilgrastim-jmdb

李少强<sup>1,2</sup>, 封宇飞<sup>3\*</sup>, 胡欣<sup>1</sup>

(1. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 3. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044)

**【摘要】** Pegfilgrastim-jmdb 是培非格司亭的第1种生物仿制药。2018年6月4日, 美国食品药品监督管理局批准 Mylan 公司研发的 pegfilgrastim-jmdb (商品名: Fulphila) 上市。Pegfilgrastim-jmdb 与靶细胞膜受体结合, 产生粒细胞集落刺激因子, 刺激粒细胞造血, 用来降低非骨髓瘤患者骨髓抑制治疗中发热性中性粒细胞减少症的发生率。本文就 pegfilgrastim-jmdb 的作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验及安全性等信息做一综述, 以期临床用药提供参考。

**【关键词】** pegfilgrastim-jmdb; 粒细胞集落刺激因子; 骨髓抑制; 发热性中性粒细胞

**【中图分类号】** R979.1

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)03-0006-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.03.002

## A new granulocyte colony stimulating factor—pegfilgrastim-jmdb

LI Shao-qiang<sup>1,2</sup>, FENG Yu-fei<sup>3\*</sup>, HU Xin<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**【Abstract】** Pegfilgrastim-jmdb is the first approved biogenerics drug of pegfilgrastim. US Food and Drug Administration approves the listing of Mylan company Fulphila on June 4, 2018. Pegfilgrastim-jmdb binds to target cell membrane receptor to produce granulocyte colony stimulating factor to stimulate granulocyte hematopoiesis, which is used to reduce the incidence of febrile neutropenia in the treatment of myelosuppressive in non-myeloid cancer patients. This paper reviews the mechanism of action, pharmacokinetics, drug interactions, clinical trials and safety of pegfilgrastim-jmdb for clinical treatment.

**【Key words】** pegfilgrastim-jmdb; granulocyte colony stimulating factor; myelosuppressive; febrile neutropenia

化疗是肿瘤患者术后治疗的重要辅助手段, 必要的化疗可以明显提高癌症患者的生存率, 提高患者生活质量。许多研究表明, 化疗药物的疗效在一定程度上与剂量呈正相关<sup>[1]</sup>。骨髓抑制是化疗最常见的主要限制性毒性反应, 大多数化疗药物均可引起不同程度的骨髓抑制。在常用化疗药物中, 亚硝胺类和丝裂霉素的骨髓抑制作用较强。骨髓抑制所引起的粒细胞减少症患者常有乏力、全身不适、发热等非特异性临床表现。中性粒细胞绝对值低于  $0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 几乎均于 2~4 d 内发生严重的细

菌感染。目前有共识认为, 对于Ⅲ度和Ⅳ度骨髓抑制必须给予干预<sup>[2]</sup>。

针对粒细胞减少, 目前常采用的治疗药物有粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞巨噬集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony factor, GM-CSF)、白细胞介素 3 (interleukin-3, IL-3)、胸腺肽等<sup>[2]</sup>。根据疾病进展, 可以选择单药治疗或联合用药。2002 年 4 月, 美国首次上市了由安进公司生产的重组人粒细胞集落刺激因子非格司亭 (filgrastim, 商品名: Ne-

[收稿日期] 2018-12-13

[作者简介] 李少强, 男, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: 17865199371; E-mail: 1811210147@pku.edu.cn

[通信作者] \*封宇飞, 男, 主任药师; 研究方向: 药物经济学、药品循证评价及医疗大数据应用; Tel: (010)88325752; E-mail: fengyufei@126.com

upogen)的聚乙二醇化物培非格司亭(pegfilgrastim,商品名:Neulasta)<sup>[3]</sup>。

Pegfilgrastim-jmdb(商品名:Fulphila)是第1种培非格司亭的生物仿制药,由Mylan和Bicon公司共同研发,分子式为 $C_{849}H_{1348}N_{223}O_{244}S_9 \cdot (C_2H_4O)_n$ ,相对分子质量为39 000。2018年6月,pegfilgrastim-jmdb获美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准在美国上市。该药每天皮下注射6 mg,用于治疗非骨髓癌患者骨髓抑制所引起的发热以及中性粒细胞降低。FDA强调,pegfilgrastim-jmdb只是培非格司亭的生物仿制药,二者不可互换<sup>[4]</sup>。本文就其作用机制、药动学、药物相互作用、临床试验及安全性等信息进行综述,旨在为临床应用提供参考。

## 1 作用机制

G-CSF属于Ⅱ类造血生长因子,有细胞系特异性,仅作用于中性粒细胞及其祖细胞。G-CSF能促进粒系祖细胞的增殖、分化及成熟,使骨髓中中性粒细胞和干祖细胞释放于外周血中,并且能将中性粒细胞成熟时间从5 d缩短到1 d,这有助于增强成熟粒细胞趋化性、吞噬作用及杀菌能力,促进其生存。G-CSF的生物学作用是通过与效应细胞表面特异性受体结合而产生的,在髓祖细胞、髓性白血病细胞、成熟中性粒细胞、血小板、单细胞及某些T、B淋巴细胞均有不同密度的受体存在。单剂量的重组人粒细胞刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CSF)皮下注射2 h后,可见外周血中性粒细胞数量增加,于12 h达峰,持续36 h后恢复原有水平<sup>[5]</sup>。

Pegfilgrastim-jmdb为rhG-CSF的N-末端氨基酸残基上共价结合-20 kD的聚乙二醇分子(polyethylene glycol, PEG)的产物,其效力和毒副作用与rhG-CSF相似,单次剂量药物可同样安全有效地提升中性粒细胞,而且由于PEG的引入,延长了药物作用的半衰期<sup>[6]</sup>,从而能更有效地抑制中性粒细胞的减少。

## 2 药代动力学

本品的药物代谢动力学是非线性的,依赖于剂量和中性粒细胞数目。本品血清浓度持续到中性粒细胞最低点出现,然后随着中性粒细胞开始恢复而

迅速下降,符合中性粒细胞介导的自我调节清除机制<sup>[7]</sup>。与中性粒细胞结合是pegfilgrastim-jmdb消除的重要途径,血浆清除率与中心粒细胞的数目密切相关。除此之外,体重也是一个重要的影响因素。超重的患者,在接受正常治疗剂量之后,会有更为明显的暴露量。本品的半衰期范围较宽,皮下注射后为15~80 h<sup>[8]</sup>。并且性别、年龄、肾功等因素对药物的代谢是无影响的。

## 3 药效学

动物实验和人体临床研究表明,pegfilgrastim系列产品作用与严重中性粒细胞减少症持续时间之间存在相关性<sup>[7]</sup>,并可作为疗效的预测指标。要基于减少严重中性粒细胞减少的持续时间来制定pegfilgrastim-jmdb的给药方案。

## 4 临床研究

在关于pegfilgrastim的临床研究中,其中有4项核心临床试验评估了本品的有效性和安全性<sup>[9-12]</sup>。其中前2项研究是与阳性对照药物非格司亭的比较,其次是与安慰剂的比较,最后是在特殊人群中的应用。

### 4.1 Pegfilgrastim与阳性对照药物非格司亭比较

该试验是一项随机、双盲、阳性对照的临床试验。受试者为使用多柔比星( $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 21 d为1个疗程)和多西他赛( $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 21 d为1个疗程)治疗了4个疗程的转移性乳腺癌患者。据报道,由于生长因子的缺乏,采取相似化疗方案平均疗程为5~7 d的患者,会导致100%的严重中性粒细胞减少症( $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ),30%~40%会出现发热性中性粒细胞减少症。基于非格司亭研究所发现的严重中性粒细胞减少的持续时间和发热性中性粒细胞的发生率之间的关系,严重中性粒细胞减少的持续时间被选为这2项研究的主要评价指标。通过与利用非格司亭在相同天数内治疗严重中性粒细胞减少症的对比,证明了pegfilgrastim的有效性。研究1评价了固定剂量pegfilgrastim的有效性,研究2根据患者体重调整给药剂量。

在研究1中,157例患者随机分为2组,第1组在每个化疗周期的第2天,单次皮下注射pegfilgrastim(6 mg),第2组从每个化疗周期的第2天开始,每天皮下注射非格司亭( $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。在研

究2中, 310例患者随机分为2组, 第1组在每个化疗周期的第2天, 单次皮下注射 pegfilgrastim ( $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 第2组从每个化疗周期的第2天开始, 每天皮下注射非格司亭 ( $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。结果显示, 在治疗第1个周期中, pegfilgrastim 组与 filgrastim 组重度中性粒细胞减少症平均持续时间差异不超过1 d<sup>[9]</sup>。研究1中 pegfilgrastim 组是1.8 d, 非格司亭组是1.6 d, 均值差异为0.2 d。研究2中 pegfilgrastim 组是为1.7 d, 非格司亭组是1.6 d, 均值差异0.1 d。2项研究的一个次要终点是2~4周期严重中性粒细胞减少症的天数, 其结果与第1周期相似<sup>[10]</sup>。

#### 4.2 Pegfilgrastim 与安慰剂比较

研究3试验是一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究。患者为使用多西他赛  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、每21天为1个周期、进行4个周期治疗的转移性或非转移性乳腺癌患者。在本项研究中, 928例患者随机分为2组, 第1组在每个化疗周期的第2天单次皮下注射 pegfilgrastim (6 mg), 第2组注射安慰剂。

研究3比较了 pegfilgrastim 治疗与安慰剂治疗的疗效。结果显示, 本品与安慰剂治疗, 发热性中心粒细胞减少症 (体温  $\geq 38.2^\circ\text{C}$  和  $\text{ANC} \leq 0.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ) 的发病率明显降低 (分别为1%和17%,  $P < 0.01$ ); 治疗发热中性粒细胞减少症的住院率 (分别为1%和14%) 及IV型抗感染使用率 (分别为2%和10%) 也要低于使用安慰剂治疗的患者。在计划给药的患者中, 按时服用 pegfilgrastim 的患者与最初服用安慰剂的比例相似 (分别为80%和78%), 这与本研究设计的结果一致。结果显示, pegfilgrastim 的耐受性和安全性均很好<sup>[11]</sup>。

#### 4.3 Pegfilgrastim 在特殊人群中应用

该试验是一项多中心、随机、开放的临床研究, 旨在评估 pegfilgrastim 在小儿和青年肉瘤患者中的疗效、安全性和药代动力学。0~21岁的肉瘤患者接受化疗是可行的。患者随机分为2组, 第1组接受皮下注射单剂量 pegfilgrastim ( $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 38例), 第2组接受皮下注射非格司亭 (每日  $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 6例), 来治疗接受化疗后所引起的骨髓抑制。结果显示, pegfilgrastim 组和非格司亭组中性粒细胞数目恢复情况相似, 二者最常见的不良反应是骨痛<sup>[12]</sup>。

## 5 药物相互作用

Pegfilgrastim-jmdb 与其他药物之间没有进行过正式的药物相互作用研究。骨髓造血活性的增加对生长因子治疗可能导致短暂的骨显像阳性改变。在解释骨骼成像结果时应考虑这一因素<sup>[13]</sup>。

## 6 安全性

临床安全性数据基于7项临床随机对照试验, 共932例接受本品治疗的患者。患者年龄21~88岁, 92%为女性。乳腺癌 (823例)、肺癌和胸腺肿瘤 (53例) 和淋巴瘤 (56例) 患者在非骨髓清除性细胞毒性化疗后接受 pegfilgrastim 治疗。大多数患者仅接受  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (259例) 或6 mg (546例), 每个化疗疗程超过4个周期。不良反应数据来自于对接受多西他赛的转移性或非转移性乳腺癌患者的随机、双盲、安慰剂对照研究, 患者每21天接受1次  $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  治疗, 共928例患者随机接受 pegfilgrastim (6 mg, 467例) 或安慰剂 (461例) 治疗<sup>[11]</sup>。本品最常见的不良反应是骨骼疼痛和极度痛苦, 这种反应在5%以上的患者身上发生, 并且 pegfilgrastim 与安慰剂的群体差异  $\geq 5\%$ 。在临床研究中, 白细胞计数  $> 100 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  不到1%, 在932例非髓系恶性肿瘤患者接受 pegfilgrastim 治疗的过程中, 临床研究未见白细胞增多引起的并发症。

在转移性乳腺癌患者中, 约6% (51/849) 检测到预先存在的结合抗体。521例在基线时为阴性、接受 pegfilgrastim 治疗的患者中, 有4例在治疗后对 pegfilgrastim 产生了结合抗体, 且这4例患者均无细胞生物测定法检测到中和抗体的证据。除此之外, 上市后, 观察到的不良反应还包括脾破裂及脾肿大、急性呼吸窘迫综合征、过敏反应、镰状细胞危象、肾小球肾炎、白细胞增多症、毛细血管渗漏综合征、Sweet 综合征等<sup>[13]</sup>。

## 7 用法与用量

Pegfilgrastim-jmdb 的推荐剂量是每次6 mg, 皮下注射, 每个化疗周期1次。体重在45 kg以下的儿科患者根据体重调整剂量。

对于怀孕和哺乳期的妇女而言, 尚无充足的证据证明本品对母体和胎儿的影响。回顾性研究表明, 暴露于 pegfilgrastim 的情况下, 对胎儿的结局

和中性粒细胞减少没有明显的不良影响。据报道,部分会引起早产<sup>[14]</sup>。

Pegfilgrastim 的安全性和有效性已在儿科患者中得到证实<sup>[15]</sup>。根据上市后的监测和文献的报道,成人和儿童患者在安全性方面没有总体差异。在儿童化疗引起的中性粒细胞减少症患者中使用 pegfilgrastim 是基于对成年人的充分和良好控制的研究。

接受 pegfilgrastim 治疗的癌症患者中,≥65 岁患者 139 例(15%),≥75 岁及以上 18 例(2%)。在不同年龄段的患者之间,pegfilgrastim 的安全性和有效性没有差异。

## 8 小结

Pegfilgrastim-jmdb 是 pegfilgrastim 的第 1 种生物仿制药,用来降低非骨髓瘤患者骨髓抑制治疗中发热性中性粒细胞减少症的发生率。本品具有良好的安全性与疗效。与非格司亭相比,本品每个疗程仅皮下注射 1 次,每次 6 mg,患者依从性较好。另外,也有相关研究证明本品在儿科实体瘤治疗中也是安全有效的。其优点为诸多非骨髓瘤抑制患者带来了新的希望,同时也占据了市场优势地位。虽然其对妊娠妇女的影响尚未得到明确证实,但在基础研究中显示出的良好结果,值得进一步研究。

## 【参考文献】

- [1] 张国华,刘士霞,罗执芬. 双铂联合方案治疗中晚期食管癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2003,8(2):50-51.
- [2] 张国楠. 化疗药物引起的骨髓抑制[C]//中华妇产科杂志编辑部. 第三届全国妇科恶性肿瘤化疗问题学术研讨会论文集. 昆明:中华妇产科杂志编辑部,2011:93-98.
- [3] 何玉红. 中性粒细胞减少症治疗新药 pegfilgrastim[J]. 世界临床药物,2003,24(8):509.
- [4] 夏训明. 美国 FDA 批准 1 种新的生物仿制药 Fulphila(pegfilgrastim-jmdb)[J]. 广东药科大学学报,2018,34(3):364.
- [5] 李静,陶维良,魏世东,等. 重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)的安全性与临床评价[J]. 中国医院用药评价与分析,

2008,8(7):484-486.

- [6] Nose J M,刘国元,管慧红. 淋巴瘤化疗后使用 Pegfilgrastim 及每日使用非格司亭的比较:一项随机、多中心、开放性 II 期试验研究[J]. 国外医学:内科学分册,2004,31(1):42-43.
- [7] Holmes F A, Jones S E, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter, dose-finding study in women with breast cancer[J]. Ann Oncol, 2002, 13(6):903-909.
- [8] Australian Prescriber. Pegfilgrastim (pegylated filgrastim) [J]. Aust Prescr, 2002, 25(6):147-151.
- [9] Holmes F A, O'Shaughnessy J A, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(3):727-731.
- [10] Green M D, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy [J]. Ann Oncol, 2003, 14(1):29-35.
- [11] Vogel C L, Wojtukiewicz M Z, Carroll R R, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(6):1178-1184.
- [12] Spunt S L, Hfrost I. Phase II, randomized, open-label study of pegfilgrastim-supported VDC/IE chemotherapy in pediatric sarcoma patients[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(8):1329-1336.
- [13] FDA. FULPHILA (pegfilgrastim-jmdb) tablets, for subcutaneous injection use [EB/OL]. [2018-12-01]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/761075s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761075s000lbl.pdf).
- [14] Zagouri F, Maniou I. Supportive care during pregnancy [M]//Azim H A Jr. Managing cancer during pregnancy. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
- [15] Borinstein S C, Pollard J, Winter L, et al. Pegfilgrastim for prevention of chemotherapy-associated neutropenia in pediatric patients with solid tumors [J]. Pediatric Blood Cancer, 2010, 53(3):375-378.

(本文编辑:郭美晨)