

肿瘤患者临床应用粒细胞刺激因子药学服务指南

1 范围

本文件涵盖了截至 2024 年 3 月国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）已批准的 24 个许可证持有人，80 个品规的粒细胞集落刺激因子产品（其中除 2 个厂家的 6 个品规为进口药品外，其余均为国产药品）的全程化药学服务的内容。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粒细胞刺激因子的肿瘤患者。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件：

2.1 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、负责任的、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。

2.2 中性粒细胞减少症（chemotherapy-induced neutropenia, CIN）

指外周血中性粒细胞绝对计数（absolute neutrophil count, ANC）低于 $2.0 \times 10^9/L$ 。根据NCI-CTCAE 5.0版标准，中性粒细胞减少症分为4级。

2.3 粒细胞减少性发热（febrile neutropenia, FN）

通常被定义为口腔温度 $>38.3^{\circ}\text{C}$ （腋温 $>38.1^{\circ}\text{C}$ ）或 2 小时内连续 2 次测量口腔温度 $>38.0^{\circ}\text{C}$ （腋温 $>37.8^{\circ}\text{C}$ ），且 $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/L$ ，或 $\text{ANC} < 1.0 \times 10^9/L$ 预期未来 48 小时内下降至 $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9/L$ ^[14]。FN 是许多化疗方案的主要剂量限制性毒性，发生 FN 的患者通常需要长时间的住院治疗和使用广谱抗生素的治疗。FN 的发展增加了治疗成本，并可导致减少剂量或治疗延迟，这可能会影响临床结局。此外，1 项研究还发现了中性粒细胞计数的变化通过身体功能、活力和心理健康来影响患者生活质量^[15]。

3 缩略语

下列缩略语适用于本文件：

缩略语	全称
-----	----

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)

BSI	血流感染（bloodstream infection）
CHO	中国仓鼠卵巢（Chinese Hamster Ovary）
CIN	中性粒细胞减少（chemotherapy-induced neutropenia）
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）
FDA	美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration）
FN	粒细胞减少性发热（febrile neutropenia）
G-CSF	粒细胞集落刺激因子（Granulocyte Colony-stimulating Factors,）
ICANS	免疫效应细胞相关神经毒性综合征（Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome）
LBW	低出生体重（Low birth weigh）
MDSCs	骨髓来源抑制细胞（Myeloid-derived suppressor cells）
NCCN	美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network）
NHL	非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）
NMPA	国家药品监督管理局（National Medical Products Administration）
PBSC	造血干细胞移植前外周血干细胞（peripheral blood stemcells）
PEG	聚乙二醇（polyethylene glycol）
PEG-rhG-CSF	聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子（pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor）
QALY	每质量调整生命年(quality-adjusted life years)
rhG-CSF	重组人粒细胞刺激因子（recombinant human granulocyte colony-stimulating factor）
WBC	白细胞（white blood cell）

4 总则

G-CSFs 系列产品临床应用特征与其药物结构密切相关，国内外将其广泛应用于预防或对症处置肿瘤患者因化疗导致的中性粒细胞减少（chemotherapy-induced neutropenia，CIN）和粒细胞减少性发热（febrile neutropenia，FN）^[10-12]。截至 2024 年 3 月在国内上市的粒细胞集落刺激因子已有 80 个品规的，按照药物结构特征分为三代 G-CSF 制剂以及仿制的生物类似药。一代药物：非格司亭（非糖基化）、来格司亭（糖基化）；二代为聚乙二醇修饰的长效药物：培非格司亭、硫培非格司亭、拓培非格司亭；三代为采用Fc 融合技术的长效药物：艾贝格司亭α。临床又根据其使用频率的差异将上市药物分为长效和短效两种类型药物，

两种类型的药物药理作用机制相同。由于 G-CSFs 系列产品种类繁杂、应用频繁、长短效选择规则相对不明确等因素，使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 G-CSFs 系列药物的合理使用，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粒细胞刺激因子临床应用与评价领域已发表的指南和系统评价，以及对在临床实践中经常使用粒细胞刺激因子的部分肿瘤科药学、医学及护理学专家的访谈，工作组初步拟定了 8 大类关键问题框架，涵盖个临床问题，以在线问卷的形式对临床问题的重要性进行调研和评分。收集汇总 2 轮专家函评反馈，最终遴选出本指南拟解决的 23 个临床问题。

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证据，结合我国医疗机构药学服务流程，初步形成了粒细胞刺激因子肿瘤患者药学服务所需掌握的药品信息及药学监护内容，并形成了临床问题推荐意见。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，对推荐意见进一步修改后，形成共识。

6 药品基本信息与药学特性

6.1 粒细胞刺激因子病理生理特征

成人的各种血细胞均起源于骨髓造血干细胞，从原始粒细胞分化为中性粒细胞需要 7~14 天，血液中的中性粒细胞数减少时，机体的抵抗力会降低，容易发生感染。中性粒细胞的半衰期为 8~12 小时，因此骨髓必须不断产生新的中性粒细胞。化疗药物抑制骨髓的造

血功能，使成熟的中性粒细胞凋亡后得不到及时更新，导致循环中的中性粒细胞计数减少。不同化疗药物所导致中性粒细胞减少的发生时间略有差异，约为用药后第 7~14 天^[16]，所以

临床药师应建议患者于 8~14 天检查血常规。

粒细胞刺激因子制剂对中性粒细胞计数的调节特征 内源性 G-CSF 和重组人 G-CSF (rhG-CSF) 与 G-CSF 受体 (G-CSFRs) 的结合触发了它们的药理作用。G-CSFRs 主要在髓系细胞上表达,特别是在粒细胞前体细胞和成熟的中性粒细胞以及单核细胞和母细胞的一个亚群上表达,但不在红细胞或嗜酸性粒细胞上表达^[17]。使用外源性 G-CSF 制剂后,无论是长效制剂还是短效制剂,ANC 曲线呈双峰特征。第 1 峰是刺激骨髓中已成熟的粒细胞加速释放,第 2 峰是刺激骨髓粒系造血祖细胞加速增值、分化、成熟和释放所导致^[18]。

6.2 国内上市粒细胞刺激因子药品分类及药学特征

6.2.1 国内已上市粒细胞集落刺激因子产品的分类

目前,已在国内上市的粒细胞集落刺激因子产品有 24 个许可证持有人,80 个品规。其中除 2 个厂家的 6 个品规为进口药品外,其余均为国产药品。按照药物结构特征分为三代 G-CSF 药品以及仿制的生物类似药。一代药物:非格司亭(非糖基化)、来格司亭(糖基化);二代为聚乙二醇修饰的长效药物:培非格司亭、硫培非格司亭、拓培非格司亭;三代为采用Fc 融合技术的长效药物:艾贝格司亭 α 。国内粒细胞刺激因子药品上市情况见表 2。

2020 年版中国药典对很多药品标准进行了更新,其中进一步完善了新的生物制品通用名称命名原则,规范重组治疗性生物制品通用名称,提出同时存在多种来源(重组、化学合成或天然提取)的同一品种,对重组来源的采用适宜方式予以区分,如增加“重组”标示。目前上市的粒细胞刺激因子药品部分通用名中已删除“重组”二字,但是部分长效制剂由于采用了“重组”与“聚乙二醇化”两种工艺技术,因此其通用名中保留了“重组”标示。

6.2.2 粒细胞集落刺激因子产品药学参数比较

G-CSFs 系列药品的临床应用特征与其药物结构密切相关,作为临床药学专业技术人员,应掌握药物结构的差异带来药效学与药动学参数的不同,具体参数见表 3。目前临床上根据药品半衰期的差异将上市药物分为长效和短效两种类型药物,两种类型的药物药理作用机制相同,差异主要体现在药物结构以及由于药物结构所带来的药动学差异。短效的粒细胞刺激因子根据药物结构的差异分为非格司亭与来格司亭,非格司亭是细胞因子蛋白,来格司亭是糖基化的细胞因子糖蛋白,均属于小分子量的生物制品,其体内排泄主要通过肾小球滤过,体内半衰期短。聚乙二醇化的粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)是 G-CSF 的一种长效剂型,是在 G-CSF 的氨基酸序列 N 末端共价结合聚乙二醇(PEG)而形成的一种蛋白质,聚乙二醇修饰可以遮蔽 G-CSF 表面的抗原决定簇,使其不被免疫系统识别清除,所以其抗原性和免疫原性降低,不易产生中和性抗体;同时经聚乙二醇修饰后 G-CSF 的相对分子量大大提高,不易被肾小球滤过,体内半衰期显著延长。硫培非格司亭与拓培非格司亭都是属于聚乙二醇化的长效型非格司亭,属于第二代长效重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF),是我国自主研发的具有独立知识产权的生物制剂。第三代药物艾贝格司亭 α 是一种长效升白

药物，基于 Fc 融合蛋白技术，由 CHO 细胞表达的 rhG-CSF 二聚体。它是全球首个双分子 G-CSF-Fc 融合蛋白，并于 2023 年 5 月在国内正式获批上市。同时，艾贝格司亭 α 也是国内首款同时在中国、美国和欧盟均获批上市的创新生物药。

7 肿瘤患者粒细胞刺激因子临床使用的处方管理

7.1 生物类似药的临床使用

G-CSF 生物类似药与原研药品具有相似的临床活性和毒性特征。

CIN 与 FN 的预防和管理是肿瘤患者支持性治疗的重要组成部分，但粒细胞刺激因子原研制剂价格昂贵，导致其在临床实践中可及性较差。粒细胞刺激因子类药品是通过基因工程改造的活体细胞生产的生物制剂，其生物类似药的上市极大地解决了临床可及性问题。国外学者开展的 G-CSFs 生物类似药与原研制剂的比较研究证实，粒细胞刺激因子生物类似药与原研药物在药学结构与特性（质量、大小、纯度、电荷和疏水性）具有高度相似性，同时其受体结合力和体外生物活性也均无差异^[19、20]；包括短效及长效制剂均具有相似的药效学与药动学特性^[21、22]。尽管国内生物类似药的相关研究数据非常有限，但已发表的研究也证实国内上市品种具有较为稳定的生物活性^[23]，在肿瘤患者的临床应用中，其疗效与毒性方面与原研药物无显著性差异^[24、25]。生物类似药本身是与参考产品高度相似的药物，没有临床意义的差异；生物类似药的批准是基于药效学和药代动力学研究，临床疗效从参比产品中进行外推。因此，基于以上证据，国内外指南中均认同 G-CSF 生物类似药与原研生物制剂具有相似的临床活性和毒性特征^[16、26]。本指南后续所涉及的药学服务内容将也不对原研与生物类似药进行区分。

7.2 长效制剂与短效制剂的差异

长效制剂与短效制剂的药理作用完全相同，均通过与造血细胞表面特定的受体结合作用于造血细胞，从而刺激中性粒细胞的增殖、分化、定型与成熟细胞功能活化。长效制剂与短效制剂的差异主要体现在药物结构差异带来的药动学差异，从而造成临床使用的适应症、使用频率及不良反应的差异。

从药物结构来看：一代短效药物分为两类，一类为大肠杆菌表达的水溶性非糖基化蛋白，如非格司亭；另一类为中华仓鼠卵巢细胞（CHO）表达的糖蛋白，如来格司亭。人体内 G-CSF 是一种大小为 19.6KD 的酸性糖蛋白^[27]，由于基因重组技术中 mRNA 的差异剪接，国内外上市的一代 G-CSF 药品均为采用重组 DNA 技术表达的分子量大小在 20KD 左右的药物，体内消除以肾排泄为主。二代药品，是在短效药物蛋白的 N 末端共价结合一个（培非格司亭、硫培非格司亭）或两个（拓培非格司亭）20KD 的聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）分子，使药物分子量明显增大两倍以上，改变了蛋白类药物人体内的药动学和药效学特征。三代药物艾贝格司亭 α 是基于 Fc 融合蛋白技术的 G-CSF 二聚体药物；即借助免疫蛋白分子结构中 Fab 结构结合两个 G-CSF 糖蛋白分子^[28]；同时借助大分子单克隆抗体长半衰期特点

实现长效，而非聚乙二醇化的制剂工艺，其分子量为 93.4KD。

从药效学及药动学来看：①聚乙二醇修饰的二代药物可以遮蔽 G-CSF 表面的抗原决定簇，使其不被免疫系统识别清除，所以其抗原性和免疫原性降低，不易产生中和性抗体[29,30]。同时经聚乙二醇修饰后 rhG-CSF 的相对分子量大大提高，不易被肾小球滤过，中性粒细胞介导的清除机制在二代 PEG-rhG-CSFs 药品中占据主导地位，体内半衰期显著延长。②三代药物属于大分子抗体类药物，其一个分子药物结构的氨基末端结合双分子 G-CSF，增大了与受体的结合概率，进一步增强了对信号通路的激活作用；同时三代药物在体内的消除保留抗体药物体内消除的特征，具有长半衰期的优势。③二代、三代药物区别于一代药物的共同特征是长效，消除以中性粒细胞的胞吞作用为主，G-CSF 的清除率取决于中性粒细胞计数，当化疗后中性粒细胞减少时，中性粒细胞介导机制清除减缓，当中性粒细胞计数回升时，该机制药物清除加快，正因G-CSF 这种血药浓度的"自我调节"作用，使其临床应用安全性显著提高。④同为长效药物的二代 PEG-rhG-CSFs 与三代艾贝格司亭的区别：一是采用生产工艺不同，二代采用聚乙二醇修饰药物分子达到长效；三代药物借助大分子抗体药物技术连接药物分子而达到长效，避免了聚乙二醇可能造成的过敏反应；二是发酵细胞系不同，国内上市的 PEG-rhG-CSFs 产品全部采用大肠杆菌发酵生产 G-CSFs，而艾贝格司亭 α 采用的是 CHO 细胞发酵生产 G-CSFs 糖蛋白分子，更加接近人体天然 G-CSF，安全性更高。

从临床适应症来看：国内上市的长效与短效 G-CSFs 产品的差异还体现在获批适应症以及临床实践指南的推荐中。一代药品即可用于中性粒细胞减少的预防，也可用于治疗，同时也获批用于造血干细胞移植前外周血干细胞（peripheral blood stemcells, PBSC）动员及移植后造血功能的重建^[31]；二代与三代长效药品目前获批适应症仅局限于降低非髓性恶性肿瘤发热性中性粒细胞减少的发生率（见表 4）。

7.3 适应症管理

G-CSF 是防治肿瘤放/化疗引起的中性粒细胞减少或缺乏症的有效药物，广泛应用于常规放/化疗、剂量密集性化疗、PBSC 动员及移植后造血功能的重建。根据用药目的不同，分为预防性应用、治疗性应用。

7.3.1 预防性应用的适应症管理

预防性应用G-CSF 可以有效降低包括肺癌、乳腺癌、淋巴瘤、白血病、卵巢癌等各种肿瘤患者化疗相关的中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重程度，降低患者的感染率和死亡率，避免患者发生化疗剂量降低以及治疗延迟，保障治疗的顺利进行[33]。G-CSF 的预防可分为一级预防和二级预防。

7.3.1.1 预防性升白的药物选择与风险评估

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。

如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/496050124211010222>