核准日期：2023年06月30日

# 拓培非格司亭注射液说明书

## 请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：拓培非格司亭注射液
商品名称：珮金®
英文名称：Telpegfilgrastim Injection
汉语拼音：Tuopei Feigesiting Zhusheye

### 【成份】

活性成份：拓培非格司亭，系人粒细胞刺激因子经40kD Y型聚乙二醇修饰并经纯化制成。

辅料：甘露醇、门冬氨酸、醋酸钠和聚山梨酯80。

### 【性状】

澄明液体。

### 【适应症】

本品适用于非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时，降低以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。

本品不用于造血干细胞移植的外周血祖细胞的动员。

### 【规格】

2.0mg（8.0×$10^7$U）/1.0mL/支（预充式）
1.0mg（4.0×$10^7$U）/0.5mL/支（预充式）
2.0mg（8.0×$10^7$U）/1.0mL/支（西林瓶式）
1.0mg（4.0×$10^7$U）/0.5mL/支（西林瓶式）

### 【用法用量】

建议本品在每个化疗周期抗肿瘤药物给药结束后48小时（±12小时）进行单次皮下注射。推荐剂量如下：

对于体重≥45kg的患者，推荐首选按固定剂量2mg进行皮下注射。

对于体重<45kg的患者，按体重给药，推荐剂量为33μg/kg。

请勿在使用细胞毒性化疗药物前14天到化疗后24小时内给予本品。注射前，请仔细检查药液是否澄清透明，如果发现有颗粒物、浑浊或变色，请勿使用。

### 【不良反应】

以下几项严重不良反应见【注意事项】：

严重过敏反应、白细胞增多症、脾破裂、急性呼吸窘迫综合征、肾小球肾炎、毛细血管渗漏综合征、镰状细胞病危象、主动脉炎、Sweet's综合征、对肿瘤恶性细胞生长的潜在刺激作用。

***临床研究经验***

由于临床研究是在不同条件下进行的，在一项药物临床研究中观察到的不良反应发生率不能直接与另一项药物临床研究中的发生率进行比较；并且可能不能反映临床实践中观察到的发生率。

拓培非格司亭临床安全性数据是基于一项Ⅰ期临床研究、一项Ⅱ期临床研究和一项Ⅲ期临床研究的安全性汇总数据。3项研究共纳入507例患者（307例乳腺癌患者及200例非小细胞肺癌患者）。其中，356例患者至少接受了一次本品注射给药，包括乳腺癌患者212例、非小细胞肺癌患者144例，患者中位年龄53岁（范围28~79岁），70.5%（251/356）为女性。患者在接受细胞毒类药物化疗后，每个化疗周期中接受单剂量本品注射给药，涉及本品的剂量范围为10μg/kg~60μg/kg和2mg固定剂量。临床研发中报告的与试验药物相关的不良反应的发生率均低于10%。发生率≥1%且与本品相关的不良反应如下：

1. 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：骨痛、肌痛、背痛、关节痛、肢体疼痛；
2. 各类检查：白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血小板计数降低、γ-谷氨酰转移酶升高、血乳酸脱氢酶升高、血碱性磷酸酶升高、血尿素升高；
3. 全身性疾病及给药部位各种反应：乏力、发热、疼痛、胸部不适；
4. 胃肠系统疾病：恶心、便秘、呕吐、腹泻；
5. 其他：食欲减退、低蛋白血症、头晕、头痛、感觉减退、贫血、失眠、尿路感染、脱发。

上述不良反应大多为轻至中度不良反应，患者耐受性良好。CTCAE 3级及以上不良反应仅为个例报告，以实验室检查异常为主，如白细胞计数升高，丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、血碱性磷酸酶升高、高甘油三酯血症、疼痛、贫血、尿路感染。

本品Ⅲ期临床研究中，共纳入265例乳腺癌患者和132例非小细胞肺癌患者，接受本品治疗的乳腺癌患者177例（其中89例接受本品2mg剂量，88例接受本品33μg/kg剂量）、非小细胞肺癌患者88例（其中43例接受本品2mg剂量，45例接受本品33μg/kg剂量），患者中位年龄53岁（范围28~79岁）、75.1%（199/265）为女性，报告的不良反应见表1。

E-E01

**表1：本品Ⅲ期临床研究中不良反应发生情况（SS，N=265）**

| 系统器官分类 | 十分常见 ≥1/10 | 常见 ≥1/100至<1/10 | 偶见 ≥1/1000至<1/100 |
|---|---|---|---|
| 各类检查 | / | 白细胞计数升高、中性粒细胞计数升高、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血小板计数降低、γ-谷氨酰转移酶升高、血碱性磷酸酶升高、血乳酸脱氢酶升高、血尿素升高、α-羟丁酸脱氢酶升高、淋巴细胞计数升高、尿蛋白检出、血胆红素升高、血小板计数升高 | AST/ALT比值异常、白蛋白球蛋白比值降低、结合胆红素升高、尿白细胞阳性、血非结合胆红素升高、尿白蛋白阳性、体重降低、血肌酸磷酸激酶降低、血肌酐升高 |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | / | 骨痛、肌痛、背痛、关节痛、肢体疼痛 | 肌肉骨骼不适、骨骼肌肉疼痛、肌痉挛、肌无力、腰肋疼痛 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | / | 乏力、发热、疼痛、胸部不适 | 口渴、外周肿胀、腋痛 |
| 胃肠系统疾病 | / | 恶心、便秘、腹泻、呕吐、牙疼 | 腹胀、口干、上腹痛、非感染性龈炎、腹痛、胃肠疾病 |
| 各类神经系统疾病 | / | 头晕、头痛、感觉减退 | 困倦 |
| 代谢及营养类疾病 | / | 食欲减退、低蛋白血症、高血糖症 | 低白蛋白血症、低钾血症、低钠血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高钾血症 |
| 血液及淋巴系统疾病 | / | 贫血 | / |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | / | 咳嗽、咳痰 | 喉部疼痛、肺部炎症、呼吸困难、口咽疼痛、呃逆 |
| 精神病类 | / | 失眠 | / |
| 感染及侵染类疾病 | / | 尿路感染 | 上呼吸道感染、单纯疱疹 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | / | 脱发 | 瘙痒症、红斑、皮疹 |
| 肝胆系统疾病 | / | / | 肝脂肪变性、高胆红素血症 |
| 心脏器官疾病 | / | / | 房颤、窦性心动过缓、窦性心动过速 |
| 免疫系统疾病 | / | / | 超敏反应 |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | / | / | 血尿症 |
| 血管与淋巴管类疾病 | / | / | 颈静脉血栓形成 |
| 眼器官疾病 | / | / | 视物模糊 |
| 生殖系统及乳腺疾病 | / | / | 月经频发 |

样品

***白细胞增多症***

在本品上市前临床研究中，356例非髓性恶性肿瘤患者至少接受了一次本品注射给药，其中3例受试者报告了白细胞计数（WBC）超过100×$10^9$/L，发生率为0.8%（3/356）。白细胞计数（WBC）超过100×$10^9$/L均为临床检查发现，患者无相应症状和体征。临床研究中未报道因白细胞计数升高而引起的并发症。

***免疫原性***

应用ELISA法和细胞增殖法分别检测血浆中的抗药抗体（ADA）和中和抗体（NAb）。纳入研究的乳腺癌和非小细胞肺癌患者的基线ADA阳性率为8.2%（41/503），其中本品为7.6%（27/353），对照组为9.3%（14/150），组间差异无统计学意义（P=0.5276）；本品的基线NAb阳性率为0.8%（3/353），对照组为1.3%（2/150），组间差异无统计学意义（P=0.9930）。基线ADA阴性的患者中，本品与对照组的新增ADA阳性率分别为0.7%（2/299）和6.6%（8/121），组间差异有统计学意义（P=0.0011）。试验中未检出新增NAb阳性。未见基线抗药抗体阳性和新增抗药抗体阳性影响疗效和安全性。

由于抗体（包括抗药抗体和中和抗体）检出率受到检测方法学、样本处理、样本收集的时间、伴随药物治疗和原发疾病等诸多因素的影响，将临床研究中发现的拓培非格司亭抗体情况与其它研究中发现的抗体情况或其它产品的抗体情况进行比较需谨慎，以免造成误导。

### 【禁忌】

对聚乙二醇修饰人粒细胞刺激因子、人粒细胞刺激因子以及对大肠埃希菌表达的其他制剂过敏者禁用。

严重肝、肾、心、肺功能障碍者禁用。

### 【注意事项】

用药期间的注意事项包括但不限于以下情况：

1. 请勿在使用细胞毒性化疗药物前14天到化疗后24小时内注射本品。

2. 使用本品过程中应注意监测血常规，特别是中性粒细胞计数的变化情况。

3. 如使用本品出现过敏症状或疑似过敏症状，需对症治疗，如重复使用本品后过敏症状仍出现，建议不再使用本品。

4.严重过敏反应：在使用本品过程中可能发生严重的过敏反应，包括过敏性休克。已报道的过敏反应大多数出现在首次用药后。但过敏反应，包括过敏性休克，可能在停止最初的抗过敏治疗后的数日内复发。对于发生严重过敏反应的患者应永久停止使用本品。已知对人粒细胞刺激因子类药物（包括修饰后的长效药物）有严重过敏反应病史的患者，不得给予本品。

5. 白细胞增多症：在本品使用过程中可能发生白细胞计数（WBC）超过100×$10^9$/L。建议本品使用过程中应进行全血细胞计数监测。

**以下风险信息虽在本品临床研究中尚未报告过，但在同类产品（比如Neulasta®）临床研究和上市后临床使用中曾有报告，在本品使用过程中不排除发生以下不良反应的可能，应给予关注和处理。**

1. 脾破裂

使用聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子类药物后可能发生脾破裂，可为致命性。若患者在使用本品后左上腹或肩部疼痛应警惕并及时评估是否发生了脾肿大或脾破裂。

2. 急性呼吸窘迫综合症（ARDS）

在聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子类药物的应用中曾有肺部不良反应报道，尤其是间质性肺炎（发生率低于1/1000），甚至是严重的急性呼吸窘迫综合症（ARDS）。因此，使用人粒细胞刺激因子前需要了解患者最近的肺部浸润或肺炎的病史，使用过程中若患者有发热、肺浸润或呼吸窘迫等症状，应考虑ARDS的可能。若发生ARDS，应停止使用本品，并积极给予适当的处理。

3. 肾小球肾炎

已有使用聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子类药物的患者发生肾小球肾炎的报道。肾小球肾炎需基于氮质血症、血尿（镜下血尿和肉眼血尿）、蛋白尿和肾活检等检查进行诊断。一般来说，肾小球肾炎在减少剂量或停用聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子类药物后可缓解。如果怀疑肾小球肾炎，需评估其原因。如果认为可能与药物相关，应考虑进行本品减量或中断治疗。

4. 毛细血管渗漏综合征

使用人粒细胞刺激因子类药物（包括修饰后的长效药物），已有毛细血管渗漏综合征的报道，其临床表现为低血压、低蛋白血症、水肿、血液浓缩，其发生频率和严重程度不同，若未及时治疗有危及生命的风险。发生毛细血管渗漏综合征的患者需要进行严密监测并接受标准治疗，必要时进行特别护理（如重症监护）。

5. 镰状细胞病危象

镰状细胞病患者使用聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子类药物后可能发生镰状细胞病危象。镰状细胞病患者在使用人粒细胞刺激因子类药物（聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子的母体化合物）后可发生严重的甚至致命的镰状细胞病危象。

6. 主动脉炎

患者使用rhG-CSF或PEG-G-CSF产品治疗后，已有发生主动脉炎的报道。最早可能发生在治疗开始后的第一周内。其临床表现可能包括发热、腹痛、乏力、背痛和炎性标志物（例如C反应蛋白，白细胞计数）升高等全身症状和体征。使用人粒细胞刺激因子类药物过程中，若发生主动脉炎，则应立即停止使用该类药物。

7. Sweet's综合征

Sweet's综合征是人粒细胞刺激因子类药物罕见的不良反应，临床表现为急性中性粒细胞性皮肤病，其特征是皮肤病变突然发作，并伴有发烧、关节痛、白细胞增多和真皮的中性粒细胞弥漫性浸润。使用人粒细胞刺激因子类药物的过程中，若发生Sweet's综合征，应立即停止使用该类药物，并积极应用皮质类固醇激素治疗。

8. 对肿瘤恶性细胞生长的潜在刺激作用

在肿瘤细胞系中发现可与人粒细胞刺激因子类药物（包括修饰后的长效药物）结合的G-CSF受体。聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子作为任何类型肿瘤的生长因子的可能性不能被排除，包括聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子未被批准应用的髓性恶性肿瘤和脊髓发育不良。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：尚无本品用于妊娠妇女的资料。本品对人类妊娠的潜在危险性未知。

哺乳：尚无本品存在于人乳汁中、对母乳喂养胎儿影响或乳汁产量影响的证据。其它人粒细胞刺激因子类药物很难分泌至乳汁中，且人粒细胞刺激因子类药物不能被新生儿口服吸收。应综合考虑母乳喂养对于婴儿发育和健康的益处，哺乳期妇女对于本品的临床需求，以及使用本品后或原发疾病下母乳喂养的任何潜在的不良反应。

### 【儿童用药】

本品在儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。

### 【老年用药】

临床研究中，356例非髓性恶性肿瘤患者至少接受了一次本品注射给药，其中61例（17.1%）年龄在65岁及以上，且4例（1.1%）年龄在75岁及以上。在老年患者（年龄≥65岁）中，未观察到安全性或有效性与年轻患者（年龄<65岁）存在总体差异。无需在这一人群中进行剂量调整。但受临床研究受试者例数限制，不排除在临床使用过程中出现差别。

### 【药物相互作用】

目前尚未进行本品和其他药物之间相互作用的研究。

有研究表明：金属锂可能对嗜中性白细胞的释放有一定的促进作用，接受锂和本品治疗的患者需要更为频繁地监测中性粒细胞的数量。

生长因子治疗使骨髓造血活力增加，从而导致骨显像结果呈一过性阳性，当解释骨显像结果时可考虑以上结果。

### 【药物过量】

单次或多次给药的最大安全剂量尚未确定。

在本品临床研究中，6例非髓性恶性肿瘤患者单次使用本品60μg/kg皮下注射，没有发生严重不良反应，白细胞计数（WBC）平均峰值为46.7×$10^9$/L，中性粒细胞计数（ANC）平均峰值为45.2×$10^9$/L。WBC和/或ANC在化疗周期第4天达到第一峰，在第6~7天后恢复至正常范围，患者无临床症状和体征。

此外，在本品临床研究中曾报道1例患者连续接受5μg/kg/d的人粒细胞刺激因子注射液共5天后，第6天错误的接受了本品1.16mg，没有发生严重不良反应。

本品的过量使用可能会导致白细胞增多和骨痛的发生率升高或严重程度加重，或引发其他罕见（如ARDS）甚至严重不良反应的发生。用药过量时，应严密监视患者的不良反应，没有证据表明白细胞去除术能有效解决由于使用该类药物而产生的白细胞升高。（参阅【不良反应】）。

### 【临床药理】

**药效动力学（PD）**

在预防性给予本品后，患者的ANC绝对值呈现明显的双峰趋势，第1峰在第4天、随后在第8~9天出现低谷、约在第13天左右出现第2峰。相对于筛选化疗周期（未给予预防性用药），可明显看到ANC的最低值上升。20μg/kg、30μg/kg和45μg/kg 三个剂量组的疗效未见明显差异，但看到30μg/kg 和45μg/kg 具有优于20μg/kg 组的趋势。

**药代动力学（PK）**

本品临床研究中共进行了两项药代动力学研究。

**第一项研究：**在30例癌症患者中进行了本品单次给药与重组人粒细胞刺激因子注射液连续给药的自身对照药代动力学研究。患者在前一化疗周期于化疗后48h单次皮下注射本品（10μg/kg、20μg/kg、30μg/kg、45μg/kg和60μg/kg），在后一化疗周期于化疗后48h开始连续给予重组人粒细胞刺激因子注射液（150μg/d或300μg/d）。主要药代动力学参数见表2。

**第二项研究：**在79例癌症患者中进行了本品单次给药与对照药（津优力®）单次给药的多周期、平行对照药代动力学研究。患者在化疗后48h单次皮下注射本品20μg/kg、30μg/kg和45μg/kg或对照药100μg/kg，连续给药两个化疗周期。主要药代动力学参数见表3（药代动力学参数计算以给药当天为第1天）。

两项研究表明，本品消除半衰期$t_{1/2}$为56.9~90h，较人粒细胞刺激因子注射液明显延长。本品剂量为20~45μg/kg时，药物在人体内呈现线性药代动力学特征；在给药剂量增加到60μg/kg时，药物在人体内呈现非线性药代动力学特征，清除速率降低。

**表2：第一项药代动力学研究的主要药代动力学参数**

| PK参数 | 单位 | 本品20μg/kg n=6 | 本品30μg/kg n=6 | 本品45μg/kg n=9 | 本品60μg/kg n=6 |
|---|---|---|---|---|---|
| $t_{1/2}$ | h | 56.9±11 | 71.7±23 | 73.9±23 | 77.4±14 |
| $T_{max}$ | h | 21.0±25 | 11.0±2 | 11.3±4 | 22.0±24 |
| $C_{max}$ | ng/mL | 17.7±11 | 34.7±23 | 36.7±18 | 86.5±35 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | h*ng/mL | 1,009.8±245 | 1,844.8±1,111 | 2,342.2±1,029 | 5,332.6±2,120 |
| $AUC_{0\to\infty}$ | h*ng/mL | 1,064.9±242 | 1,923.8±1,123 | 2,433.3±1,053 | 5,444.8±2,193 |
| Vz_F | mL/kg | 1,587.1±351 | 1,821.3±643 | 2,251.0±944 | 1,345.1±410 |
| Cl_F | mL/h/kg | 19.7±5 | 19.5±9 | 21.6±9 | 12.4±4 |
| AUMC | h*h*ng/ml | 93,110.0±25,144 | 144,701.2±72,771 | 221,897.9±110,141 | 459,446.1±252,951 |
| MRT | h | 92.0±11 | 81.8±22 | 95.9±18 | 83.5±22 |

注：在30例癌症患者中，其中3例患者为预试验组（10μg/kg），未纳入表2。

表3：第二项药代动力学研究的主要药代动力学参数

| 周期 | PK参数 | 单位 | 本品20μg/kg n=21 | 本品30μg/kg n=20 | 本品45μg/kg n=19 | 津优力®100μg/kg n=19 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 给药第1周期 | $t_{1/2}$ | d | 3.75±1.62 | 3.34±1.02 | 3.34±1.05 | 2.73±1.78 |
| | $T_{max}$ | d | 3.30±2.05 | 3.80±1.91 | 2.79±1.32 | 2.50±0.79 |
| | $C_{max}$ | ng/mL | 8.08±6.52 | 14.95±17.18 | 29.05±22.42 | 122.27±129.46 |
| | $AUC_{0-t}$ | d*ng/mL | 39.56±23.75 | 67.61±36.28 | 133.02±83.12 | 343.89±431.70 |
| | $AUC_{0\to\infty}$ | d*ng/mL | 42.76±23.07 | 70.45±36.76 | 136.26±83.44 | 346.42±431.73 |
| | Vz_F | mL/kg | 3,995.84±4,099.66 | 2,415.79±1,004.95 | 2,215.01±1,762.56 | 5,285.04±12,537.00 |
| | Cl_F | mL/d/kg | 664.06±436.30 | 527.45±227.09 | 468.18±345.02 | 1,011.49±1,236.94 |
| 给药第2周期 | $t_{1/2}$ | d | 3.16±0.70 | 2.97±0.86 | 4.72±6.59 | 2.22±0.79 |
| | $T_{max}$ | d | 4.35±2.03 | 2.58±1.17 | 2.05±0.23 | 2.35±0.79 |
| | $C_{max}$ | ng/ml | 7.85±6.32 | 11.85±4.93 | 24.72±15.71 | 112.71±115.03 |
| | $AUC_{0-t}$ | d*ng/ml | 36.39±16.33 | 60.51±16.51 | 94.68±39.45 | 296.21±308.16 |
| | $AUC_{0\to\infty}$ | d*ng/ml | 39.09±16.31 | 63.25±15.95 | 100.69±39.63 | 316.80±308.61 |
| | Accumulation_Index | | 1.01±0.01 | 1.01±0.02 | 1.10±0.39 | 1.00±0.00 |

注：本项研究中，药代动力学参数计算以给药当天为第1天。

**【临床试验】**

在一项多中心、随机、开放、阳性对照的III期临床研究中，针对乳腺癌患者和非小细胞肺癌患者，分别对本品每化疗周期单次给药的有效性和安全性进行了研究。

III期临床研究共纳入265例乳腺癌患者和132例非小细胞肺癌患者。乳腺癌患者接受多西他赛75mg/$m^2$、多柔比星50mg/$m^2$联合环磷酰胺500mg/$m^2$化疗；非小细胞肺癌患者接受多西他赛75mg/$m^2$联合卡铂AUC=5mg/mL · min（总剂量不超过800mg）化疗。每个化疗周期21天，每个患者经历1~4个化疗周期。

试验组于化疗后48±12h按照2mg（固定剂量）或33μg/kg剂量接受本品单次皮下注射。对照组在第一化疗周期给予人粒细胞刺激因子注射液5μg/kg/d至中性粒细胞降低至最低值后恢复至≥5.0×$10^9$/L，最长不超过14天；在第二至四化疗周期给予单次皮下注射聚乙二醇化粒细胞刺激因子6mg，或继续接受人粒细胞刺激因子注射液（给药方式同第一化疗周期）。

III期临床研究以第一化疗周期4度中性粒细胞（ANC）减少的持续时间为主要疗效指标，以第一至四化疗周期3度及以上中性粒细胞减少的持续时间和发生率、发热性中性粒细胞减少（FN）的发生率、以及第二至四化疗周期4度中性粒细胞减少的持续时间和发生率等为次要疗效指标。

**乳腺癌**

265例乳腺癌患者中，89例接受本品2mg单次给药，88例接受本品33μg/kg单次给药，88例进入对照组接受短效人粒细胞刺激因子注射液治疗。对照组中有80例受试者在第二至四化疗周期中至少接受一次聚乙二醇化粒细胞刺激因子给药。

第一化疗周期主要和次要疗效结果详见表4-1，第二至四化疗周期疗效结果详见表4-2、4-3和4-4。对于第一化疗周期4度ANC减少的持续时间（主要疗效指标），如本品与人粒细胞刺激因子注射液在第一化疗周期4度中性粒细胞减少持续时间的最小二乘均值（LSMEAN）差值（试验组-对照组）95%置信区间上限均小于1天，则认为本品非劣效于人粒细胞刺激因子注射液。从表4-1可见本品2mg组和33μg/kg组主要疗效指标均非劣效于对照组（人粒细胞刺激因子注射液）。与对照组相比，本品2mg组和本品33μg/kg组次要疗效指标均无显著差异。

表4-1：本品III期临床研究第一化疗周期疗效结果（乳腺癌，FAS，N=265）

| 疗效指标 | 本品2mg (N=89) | 本品33μg/kg (N=88) | 对照组 (N=88) | 非劣效检验95%CI或P值 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2mg组vs.对照组 | 33μg/kg组vs.对照组 |
| 主要疗效指标 | | | | | |
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.58±1.09 | 0.74±1.59 | 0.48±0.92 | 组间差值95% CI：0.097 (-0.189，0.383) | 组间差值95% CI：0.217 (-0.091，0.524) |
| 次要疗效指标 | | | | | |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 1.02±1.69 | 1.23±1.80 | 0.88±1.14 | P=0.966 | P=0.232 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 41.6% | 50.0% | 44.3% | P=0.712 | P=0.450 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 31.5% | 37.5% | 25.0% | P=0.340 | P=0.074 |
| FN的发生率（%） | 2.2% | 3.4% | 3.4% | P=0.682 | P=1.000 |

对于主要疗效指标，采用协方差分析模型（ANCOVA）进行组间比较，并计算本品2mg组、本品33μg/kg组分别和对照组第一化疗周期4度中性粒细胞减少持续时间最小二乘均值（LSMEAN）差值（试验组-对照组）及其 95%置信区间。缺失数据采用多重填补方法进行填补，填补时纳入基线、治疗后各时间点中性粒细胞绝对计数对数转换值、性别、年龄、既往化疗情况等变量，并按组别进行。

表4-2：本品III期临床研究第二化疗周期疗效结果（乳腺癌）

| 次要疗效指标 | 本品2mg (N=86) | 本品33μg/kg (N=83) | 对照组 (N=83) |
|---|---|---|---|
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.20±0.53 | 0.19±0.65 | 0.15±0.52 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 15.1% | 9.6% | 8.4% |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.47±0.98 | 0.41±0.99 | 0.33±0.72 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 20.9% | 19.3% | 20.5% |
| FN的发生率（%） | 0.0% | 1.2% | 1.2% |

表4-3：本品III期临床研究第三化疗周期疗效结果（乳腺癌）

| 次要疗效指标 | 本品2mg (N=80) | 本品33μg/kg (N=76) | 对照组 (N=75) |
|---|---|---|---|
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.10±0.38 | 0.22±0.70 | 0.08±0.32 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 7.5% | 11.8% | 6.7% |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.30±0.83 | 0.49±1.04 | 0.24±0.59 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 15.0% | 22.4% | 17.3% |
| FN的发生率（%） | 0.0% | 0.0% | 0.0% |

表4-4：本品III期临床研究第四化疗周期疗效结果（乳腺癌）

| 次要疗效指标 | 本品2mg (N=75) | 本品33μg/kg (N=71) | 对照组 (N=72) |
|---|---|---|---|
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.15±0.46 | 0.14±0.46 | 0.13±0.37 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 10.7% | 9.9% | 11.1% |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.33±0.79 | 0.39±0.85 | 0.33±0.69 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 17.3% | 19.7% | 22.2% |
| FN的发生率（%） | 0.0% | 1.4% | 0.0% |

**非小细胞肺癌**

132例非小细胞肺癌患者中，43例接受本品2mg单次给药，45例接受本品33μg/kg单次给药，44例进入对照组接受短效人粒细胞刺激因子注射液治疗。对照组中有37例受试者在第二至四化疗周期中至少接受一次聚乙二醇化粒细胞刺激因子给药。

第一化疗周期主要和次要疗效结果详见表5-1，第二至四化疗周期疗效结果详见表5-2、5-3和5-4。对于第一化疗周期4度ANC减少的持续时间，如本品与人粒细胞刺激因子注射液在第一化疗周期4度中性粒细胞减少持续时间的最小二乘均值（LSMEAN）差值（试验组-对照组）95%置信区间上限均小于1天，则认为本品非劣效于人粒细胞刺激因子注射液。从表5-1可见本品2mg组和33μg/kg组主要疗效指标均非劣效于对照组（人粒细胞刺激因子注射液）。与对照组相比，本品2mg组和本品33μg/kg组次要疗效指标均无显著差异。

表5-1：本品III期临床研究第一化疗周期疗效结果（非小细胞肺癌，FAS，N=132）

| 疗效指标 | 本品2mg (N=43) | 本品33μg/kg (N=45) | 对照组 (N=44) | 非劣效检验95% CI或P值 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2mg组vs.对照组 | 33μg/kg组vs.对照组 |
| 主要疗效指标 | | | | | |
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.02±0.15 | 0.09±0.47 | 0.16±0.68 | 组间差值95% CI：-0.143 (-0.349，0.064) | 组间差值95% CI：-0.059 (-0.264，0.146) |
| 次要疗效指标 | | | | | |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.02±0.15 | 0.18±0.68 | 0.18±0.72 | P=0.312 | P=0.759 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 2.3% | 8.9% | 6.8% | P=0.616 | P=1.000 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 2.3% | 4.4% | 6.8% | P=0.616 | P=0.677 |
| FN的发生率（%） | 0.0% | 2.2% | 2.3% | P=1.000 | P=1.000 |

对于主要疗效指标，采用协方差分析模型（ANCOVA）进行组间比较，并计算本品2mg组、本品33μg/kg组分别和对照组第一化疗周期4度中性粒细胞减少持续时间最小二乘均值（LSMEAN）差值（试验组-对照组）及其95%置信区间。缺失数据采用多重填补方法进行填补，填补时纳入基线、治疗后各时间点中性粒细胞绝对计数对数转换值、性别、年龄、既往化疗情况等变量，并按组别进行。

表5-2：本品III期临床研究第二化疗周期疗效结果（非小细胞肺癌）

| 次要疗效指标 | 本品2mg (N=40) | 本品33μg/kg (N=39) | 对照组 (N=37) |
|---|---|---|---|
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.03±0.16 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 0.0% | 0.0% | 2.7% |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.08±0.47 | 0.08±0.35 | 0.08±0.28 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 2.5% | 5.1% | 8.1% |
| FN的发生率（%） | 0.0% | 0.0% | 5.4% |

表5-3：本品III期临床研究第三化疗周期疗效结果（非小细胞肺癌）

| 次要疗效指标 | 本品2mg (N=33) | 本品33μg/kg (N=31) | 对照组 (N=29) |
|---|---|---|---|
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.00±0.00 | 0.07±0.25 | 0.07±0.37 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 0.0% | 6.5% | 3.4% |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.00±0.00 | 0.16±0.64 | 0.10±0.56 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 0.0% | 6.5% | 3.4% |
| FN的发生率（%） | 0.0% | 0.0% | 3.4% |

表5-4：本品III期临床研究第四化疗周期疗效结果（非小细胞肺癌）

| 次要疗效指标 | 本品2mg (N=27) | 本品33μg/kg (N=29) | 对照组 (N=25) |
|---|---|---|---|
| 4度ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.00±0.00 | 0.07±0.37 | 0.00±0.00 |
| 4度ANC减少的发生率（%） | 0.0% | 3.4% | 0.0% |
| 3度及以上ANC减少的持续时间（天）；均值±标准差 | 0.11±0.42 | 0.14±0.58 | 0.12±0.44 |
| 3度及以上ANC减少的发生率（%） | 7.4% | 6.9% | 8.0% |
| FN的发生率（%） | 3.7% | 0.0% | 0.0% |

**【药理毒理】**

**药理作用**

拓培非格司亭是Y型聚乙二醇修饰的人粒细胞刺激因子，其作用机制是粒细胞刺激因子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。

**毒理研究**

**生殖毒性**

雄性或雌性大鼠每周一次皮下注射拓培非格司亭注射液剂量为1000μg/kg（根据体表面积计算，雄鼠给药7次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的34.7倍；雌鼠给药5次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的24.8倍）时，拓培非格司亭注射未见对大鼠生殖能力和生育力的影响。剂量为300μg/kg（根据体表面积计算，雌鼠给药5次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的7.4倍）时，拓培非格司亭注射液不影响早期胚胎发育；剂量为1000μg/kg时可引起妊娠鼠着床后丢失率和吸收胎率增加，活胎数和活胎率降低。拓培非格司亭注射液对亲代雄鼠和雌鼠生育力NOAEL为1000μg/kg，对早期胚胎发育的NOAEL为300μg/kg。

妊娠大鼠在器官发生期隔天一次皮下注射拓培非格司亭注射液剂量为300、1000μg/kg（根据体表面积计算，给药6次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的8.9、29.8倍）时，可引起母体踝关节肿胀；当剂量为≥100μg/kg（按体表面积换算，给药6次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的3.0倍）时可引起母体脾脏变大。在剂量为1000μg/kg（根据体表面积计算，给药6次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的29.8倍）时未见引起胚胎-胎仔发育毒性或胎仔致畸性。对妊娠母体和胚胎-胎仔发育的NOAEL分别为＜100μg/kg和1000 μg/kg。

妊娠兔在器官发生期隔天一次皮下注射拓培非格司亭注射液剂量100μg/kg（根据体表面积计算，给药7次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的7.4倍）时，可见母体流产率增加并观察到相关症状（红色分泌物），还可见皮肤红斑；可引起胎数降低，着床后丢失率、吸收胎数和死胎数升高，活胎仔可见体重和身长降低，未见胎仔致畸性。对妊娠母体及胚胎-胎仔发育的NOAEL均为30μg/kg（根据体表面积换算，给药7次累积剂量约为人体推荐剂量单次皮下注射33μg/kg的2.2倍）。

未进行遗传毒性和致癌性研究。

**【贮藏】**

于2~8°C避光保存和运输。

研究结果表明，本品于25°C避光条件下，短期存放（不超过7天）对产品质量无明显影响。

请勿冷冻或剧烈震荡。

请将药品置于儿童接触不到的地方。

**【包装】**

预充注射器：1支/盒。

西林瓶：1支/盒。

**【有效期】**

预充式：24个月。

西林瓶式：24个月。

**【执行标准】**

YBS00472023

**【批准文号】**

2.0mg（8.0×$10^7$U）/1.0mL/支（预充式）：国药准字S20230038
1.0mg（4.0×$10^7$U）/0.5mL/支（预充式）：国药准字S20230037
2.0mg（8.0×$10^7$U）/1.0mL/支（西林瓶式）：国药准字S20230039
1.0mg（4.0×$10^7$U）/0.5mL/支（西林瓶式）：国药准字S20230036

**【上市许可持有人】**

企业名称：厦门特宝生物工程股份有限公司
注册地址：福建省厦门市海沧新阳工业区翁角路330号
邮政编码：361028
联系方式：0592-6889111
传　　真：0592-5156558
网　　址：http://www.amoytop.com

**【生产企业】**

企业名称：厦门特宝生物工程股份有限公司
生产地址：福建省厦门市海沧新阳工业区翁角路330号
邮政编码：361028
联系方式：0592-6889111
传　　真：0592-5156558
网　　址：http://www.amoytop.com