

核准日期：2014 年 3 月 6 日

修改日期：2015 年 1 月 20 日，2015 年 5 月 27 日，2016 年 8 月 17 日，2018 年 3 月 27 日/4 月 25 日，2020 年 01 月 19 日

重组人粒细胞刺激因子注射液

惠尔血[®] 75 GRAN[®] 75
惠尔血[®] 150 GRAN[®] 150
惠尔血[®] 300 GRAN[®] 300

Filgrastim（基因重组）

重组人粒细胞刺激因子注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：重组人粒细胞刺激因子注射液

商品名称：惠尔血[®] GRAN[®]

英文名称：Recombinant Human Granulocyte Colony-stimulating Factor Injection

汉语拼音：Chongzu Ren Lixibao Cijiyinzi Zhushuye

【成份】

1. 主要成份：

重组人粒细胞刺激因子，是在 N 末端结合了甲硫氨酸的 175 个氨基酸残基（C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉；分子量：18,798.61）组成的蛋白质。

2. 每 1 安瓿中含有下表成份。

商品名	成份名称\含量		pH	渗透压比	
	有效成份	辅料			
惠尔血 75 (0.3ml)	重组人粒细胞 刺激因子 [Filgrastim (基因重组)]	75µg	聚山梨酯 80 0.012mg D-甘露醇 15mg pH 调节剂	3.7~4.3	约 1 (与生理盐 水比)
惠尔血 150 (0.6ml)		150µg	聚山梨酯 80 0.024mg D-甘露醇 30mg pH 调节剂		
惠尔血 300 (0.7ml)		300µg	聚山梨酯 80 0.028mg D-甘露醇 35mg pH 调节剂		

【性状】

本品为无色澄明液体。

【适应症】

1. 促进骨髓移植后中性粒细胞数增加。
2. 癌症化疗引起的中性粒细胞减少症。
包括恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、胚胎细胞瘤（睾丸肿瘤、卵巢肿瘤等）、神经母细胞瘤等。
3. 骨髓增生异常综合征伴发的中性粒细胞减少症。
4. 再生障碍性贫血伴发的中性粒细胞减少症。
5. 先天性、特发性中性粒细胞减少症。

【规格】

惠尔血 75: 75 μ g/0.3ml/支

惠尔血 150: 150 μ g/0.6ml/支

惠尔血 300: 300 μ g/0.7ml/支

【用法用量】

1. 促进骨髓移植后中性粒细胞数增加
成人和儿童的推荐剂量为 300 μ g/m²，通常自骨髓移植后次日至第 5 日给予静脉滴注，每日一次。
当中性粒细胞数上升超过 5,000/mm³时，停药、观察病情。
在紧急情况下，无法确认本剂的停药指标中性粒细胞数时，可用白细胞数的半数来估算中性粒细胞数。
2. 癌症化疗引起的中性粒细胞减少症
用药后，当中性粒细胞数经过最低值后增加到 5,000/mm³（WBC: 10,000/mm³）以上，应停药，观察病情。
 - 1) 恶性淋巴瘤、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、神经母细胞瘤
通常在化疗结束后（次日以后）开始皮下给予本剂 50 μ g/m²每日一次，由于出血倾向等原因难于皮下给药时，可静脉内给予（包括静脉点滴）本剂 100 μ g/m²每日一次。
 - 2) 急性白血病
通常在化疗给药结束后（次日以后）骨髓中的幼稚细胞减少到足够低的水平且外周血中无幼稚细胞时，开始给药，成人和儿童的推荐剂量为 200 μ g/m²，每日一次，静脉给药（包括静脉滴注）。无出血倾向等情况时，皮下给药，推荐剂量为 100 μ g/m²，每日一次。
紧急情况下，无法确认本剂的给药及停药时间的指标中性粒细胞时，可用白细胞数的半数来估算中性粒细胞数。
3. 骨髓增生异常综合征伴发的中性粒细胞减少症
中性粒细胞数低于 1,000/mm³的患者，给予本剂 100 μ g/m²，每日一次，静脉滴注。
若中性粒细胞数增加超过 5,000/mm³时，应减量或停药，并观察病情。
4. 再生障碍性贫血伴发的中性粒细胞减少症

中性粒细胞数低于 1,000/mm³的成人和儿童患者，给予本剂 400μg/m²，每日一次，静脉滴注。

若中性粒细胞数增加超过 5,000/mm³时，应减量或停药，并观察病情。

5. 先天性、特发性中性粒细胞减少症

中性粒细胞数低于 1,000/mm³的成人和儿童患者，给予本剂 50μg/m²，每日一次，皮下注射。

若中性粒细胞数增加超过 5,000/mm³时，应减量或停药，并观察病情。

【不良反应】

1. 一般不良反应

共 7,175 例中 935 例 (13.0%) 发生不良反应 (包括临床检查值异常改变)。主要的不良反应有骨痛 (胸部、腰部、骨盆等) 124 例 (1.7%)，发热 117 例 (1.6%)，腰痛 108 例 (1.5%)，肝功能异常 40 例 (0.6%) 等。主要的临床检查值异常改变为 LDH 升高 348 例 (4.9%)，Al-P 升高 264 例 (3.7%)，ALT(GPT) 升高 89 例 (1.2%)，AST(GOT) 升高 68 例 (0.9%)，CRP 升高 45 例 (0.6%) 等。

2. 严重的不良反应

- 1) 休克 (发生率不详) 有发生休克的可能，需密切观察，发现异常时应停药并进行适当处置。
- 2) 间质性肺炎 (发生率不详) 有发生间质性肺炎或使其恶化的可能，应密切观察，发现发热、咳嗽、呼吸困难和胸部 X 线检查异常时应停药并采取给予肾上腺皮质激素等适当处置。
- 3) 急性呼吸窘迫综合征 (发生率不详) 有发生急性呼吸窘迫综合征的可能，应密切观察，如发现急剧加重的呼吸困难、低氧血症、两肺弥漫性浸润阴影等胸部 X 线异常时，应停药，并进行呼吸道控制等适当处理。
- 4) 幼稚细胞增加 (发生率不详) 对急性髓性白血病及骨髓增生异常综合征的患者，有可能促进幼稚细胞增多时，应密切观察，出现幼稚细胞增多时应停药。
- 5) 毛细血管渗漏综合征 (0.01%) 可能会发生毛细血管渗漏综合征，故应密切观察，一旦出现低血压、低白蛋白血症、水肿、肺水肿、胸水、腹水、血液浓缩等症状，应采取停药等适当的处置措施。

3. 其他不良反应

	不良反应发生率			
	发生率≥ 5 %	1%≤发生率<5%	发生率< 1 %	发生率不详
皮肤			皮疹、潮红	中性粒细胞浸润痛性红斑、伴有发热的皮肤损害 (sweet综合征等)
肌肉、骨骼		骨痛、腰痛	胸痛、关节痛、肌痛	肢体疼痛
消化系统			恶心、呕吐	
肝脏		ALT(GPT) 上升	肝功能异常、AST(GOT) 升高	
血液				血小板减少
肾脏				肾小球性肾炎
其他	LDH 升高	发烧、Al-P 升高	头痛、乏力、心悸、尿酸升高、血清肌酐升高、CRP 升高	脾肿、浮肿

【禁忌】

1. 对粒细胞刺激因子过敏者以及对大肠杆菌表达的其他制剂过敏者禁用。
2. 严重肝、肾、心、肺功能障碍者禁用。
3. 骨髓中幼稚细胞未显著减少的髓性白血病以及外周血中存在骨髓幼稚细胞的髓性白血病患者。

【注意事项】

1. 对下列患者应慎重给药

- 1) 既往有药物过敏史的患者。
- 2) 有过敏倾向的患者。

2. 重要注意事项

- 1) 本剂限于中性粒细胞减少症患者。
- 2) 本剂应用过程中，应定期进行血液检查防止中性粒细胞（白细胞）过度增加，如发现过度增加，应采取减量或停药等适当处置。
- 3) 有发生过敏反应的可能，因此出现过敏反应时，应立即停药并采取适当处置，另外，为预测过敏反应等，使用时应充分问诊、并建议预先用本剂做皮试。
- 4) 因给予本剂引起骨痛、腰痛等症状时，应给予非麻醉性镇痛剂或采取其他适当的处置。
- 5) 对癌症化疗引起的中性粒细胞减少症患者，在给予癌症化疗药物的前 24 小时内以及给药后的 24 小时内应避免使用本剂。
- 6) 对于急性髓性白血病患者（化疗和骨髓移植时）应用本剂前，建议对采集细胞进行体外实验，以确认本剂是否参与促进白血病细胞增多。同时，应定期进行血液检查及骨髓检查，发现幼稚细胞增多时应停药。
- 7) 骨髓增生异常综合征中，已知伴有幼稚细胞增多的类型有转化为髓性白血病的危险性，因此应用本剂时，建议对采集细胞进行体外实验，以证实幼稚细胞集落无增多现象。
- 8) 长期使用本剂的安全有效性尚未确立，曾有报导可见脾脏增大。

3. 使用注意事项

- 1) 须遵照医师的处方指示使用。
- 2) 打开安瓿时：本品为单点式（易折）安瓿，建议用酒精棉球擦拭安瓿断点割处后切割。
- 3) 配制时：静脉滴注时，与 5%葡萄糖溶液或生理盐水等混合后注射。另外应用时勿与其他药物混用。
- 4) 给药时：静脉内给药时，速度应尽量缓慢。

4. 其他注意事项

- 1) 有报告指出，再生障碍性贫血及先天性中性粒细胞减少症患者，应用粒细胞刺激因子后有转变为骨髓增生异常综合征或急性白血病的病例。
- 2) 有报告指出给再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征及先天性中性粒细胞减少症的患者应用粒细胞刺激因子后，有的病例发生了染色体异常。
- 3) 有报告指出粒细胞刺激因子在体外或体内实验中，对多种人膀胱癌及骨肉瘤细胞株具有促进增殖的倾向。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

不宜用于妊娠或可能怀孕的妇女（妊娠中的用药安全性尚未确定）。当证明孕妇用药潜在利益大于对胎儿的潜在危险时，应予以使用。

哺乳期妇女用药前应停止哺乳。

【儿童用药】

儿童用药时应密切观察、慎重用药。对早产儿、新生儿及婴幼儿用药的安全性尚未确定，建议不用该药（使用经验较少）。

每日用药的4月-17岁患者未发现长期毒性效应，其生长、发育、性征和内分泌均未改变。

【老年用药】

老年患者通常生理机能（造血机能、肝、肾功能等）低下，需注意用量及用药间隔时间、观察患者的状态、慎重给药。

【药物相互作用】

尚不完全清楚。对促进白细胞释放之药物（如锂剂）应慎用。

【药物过量】

当使用本品超过安全剂量时，会出现尿隐血，尿蛋白阳性，血清碱性磷酸酶活性明显提高，但在五周恢复期后各项指标均可恢复正常。当注射本品剂量严重超过安全剂量时，会出现食欲减退，体重偏低，活动减弱等现象，出现尿隐血，尿蛋白阳性；肝脏出现明显病变。这些变化可以在恢复期后消除或减轻。

【临床试验】

1. 骨髓移植

以异基因骨髓移植患者为对象采用安慰剂为对照药的双盲对照试验结果显示：与对照组相比，静脉滴注本剂的用药组可明显地促进中性粒细胞数增加。其有效率本剂给药组为78.1%（25/32），对照组为35.3%（12/34）。此外，在以自体骨髓移植患者为对象的一般试验中，同样可见中性粒细胞的增加，其有效率为90.6%（29/32）。

2. 癌症化疗引起的中性粒细胞减少症

1) 以恶性淋巴瘤患者为对象采用安慰剂作为对照药进行双盲比较实验，结果表明与对照组相比，皮下用药组可显著性地促进中性粒细胞数的恢复。其有效率本剂给药组为89.3%（25/28），对照组为13.8%（4/29）。

2) 以乳腺癌患者为对象，采用腺嘌呤作为对照药物，进行双盲比较实验。结果表明与腺嘌呤组相比皮下注射本剂的用药组可显著性地促进中性粒细胞数的恢复。其有效率本剂给药组为93.1%（27/29），腺嘌呤给药组为14.2%（4/28）。

3) 以急性白血病患者为对象进行了开放对照实验。结果表明：与非用药组相比，静脉滴注本剂的给药

组具有显著性地促进中性粒细胞数增加及减少感染症发生的效果。

3. 骨髓增生异常综合征伴发的中性粒细胞减少症

一般临床试验结果表明：采用逐渐增加剂量的方法给 21 例骨髓增生异常综合征的患者静脉滴注本剂 50~400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （常用量为 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ），20 例患者的中性粒细胞数增加，17 例中有 6 例的骨髓像得到改善

4. 再生障碍性贫血伴发的中性粒细胞减少症

一般临床试验结果表明：采用逐渐增加剂量的方法静脉滴注本剂 100~1200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （常用量为 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ）具有促进中性粒细胞数增加的效果，其有效率为 67.6%（23/34）。

5. 先天性、特发性中性粒细胞减少症

一般临床试验结果表明：皮下注射本剂 25~200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ （常用量为 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ）具有促进中性粒细胞数增加的效果，其有效率为 78.0%（32/41）。

【药理毒理】

1. 药理作用

1) 增加中性粒细胞数的作用

(1) 促进中性粒细胞祖细胞的分化增殖，从骨髓中释放成熟的中性粒细胞

在体外集落形成实验中，将小鼠的骨髓细胞与本剂一同培养，结果表明本剂有促进中性粒细胞前体细胞分化、增殖的作用。另外，给环磷酰胺所致中性粒细胞减少的小鼠应用本剂后，可防止外周血中的中性粒细胞减少，骨髓中的幼稚细胞到成熟中性粒细胞依顺序有显著性的增加。

给大鼠应用本剂时，推测可促进骨髓中的成熟中性粒细胞向外周血中释放。

(2) 对中性粒细胞减少动物模型的药理作用

给采用小鼠、大鼠、犬及猴制成的中性粒细胞减少动物模型（给予抗癌药物、造血干细胞移植、遗传性中性粒细胞减少症）应用本剂，结果表明具有促进中性粒细胞数增加的效果。

2) 增强中性粒细胞功能

在采用小鼠进行的体外（in vitro）及活体外（ex vivo）实验中，给予本剂后可以增强中性粒细胞的吞噬杀菌能力，在采用大鼠进行的体外及活体外实验中，给予本剂后可以增强中性粒细胞的游走能力。

另外，将健康人外周血中的中性粒细胞与本剂共同培养时，证实可以增加 FMLP 刺激引起的过氧化物的产生（体外）。恶性淋巴瘤患者接受化疗后，给予本剂，在分离的外周血中性粒细胞中，证实可以增加 FMLP 刺激引起的过氧化物的产生（体外）。

2. 作用机理

根据对小鼠骨髓细胞、人中性粒细胞进行的受体结合实验推断本剂的作用机理为：本剂能特异性地与存在于中性粒细胞祖细胞开始到成熟中性粒细胞的各细胞上的受体结合，并能促进中性粒细胞祖细胞的分化、增殖，提高成熟中性粒细胞的功能。

3. 毒理作用

1) 急性毒性

惠尔血的半数致死量（LD₅₀）在小鼠、大鼠（口服、静注、腹腔注射和皮下）和猴子（静注）均大于 3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

2) 亚急性毒性

大鼠给药后 4 周（静脉和皮下）和 13 周（静脉）的无效应剂量为 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 。在 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 或更大剂量时，出现后肢骨内膜骨吸收、再生，ALP 升高，脾重增加。在给药（静脉）4 和 13 周研究中，这些变化随撤药而恢复。猴子静脉给药 4 或 13 周，无效应剂量分别是 10 和 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 。每日给药 $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ ，4 周后，出现大脑出血而死亡，这种现象可能为突发性白细胞增多（为给药前 15~28 倍）所致。另外，在给药 13 周 $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 则无此现象。

另外，发现给药 13 周骨髓原红细胞减少，脾增大，并且随撤药而恢复。在未成熟和成熟大鼠间药理作用或毒性方面无差异。

3) 慢性毒性

大鼠（腹腔）和猴子（静脉）给药 52 周后无效剂量分别是 0.5 和 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 。大鼠给药 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 或更大剂量，后肢肿胀与骨吸收、新生同时出现。在给药 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 或更大剂量的猴子，肿胀增加，骨髓原红细胞减少。

4) 生殖毒性

惠尔血静脉给予孕前、孕早期及重要器官发育关键期的大鼠，对父体、生殖功能、胎鼠和幼鼠出生的无效应量大于 $500\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 。在分娩前、后给药，对母体、生殖、幼鼠出生的无效应量分别为 100 和 $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 。 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 或更大剂量，抑制新生鼠的生长。在兔的重要器官发育关键期给予惠尔血，对母体生殖完成和胎兔的无效应量分别是 20 和 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 。每天 $80\mu\text{g}/\text{kg}$ ，母体伴随尿生殖出血而流产。 $20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 或更大剂量，活胎数量减少。在上述研究中，无致畸作用的证据发现。

5) 抗原性

当与免疫增强剂（FCA 或氢氧化铝凝胶）合用于豚鼠、兔和小鼠时，惠尔血表现出抗原性，而在其单用时无抗原性发现。在应用兔异种大肠杆菌蛋白的抗原性研究中，随 FCA 的应用，出现抗体滴度增强，而单用惠尔血则无抗体滴度的增强作用。临床研究结果表明，无对惠尔血反应的抗体产生，但涉及大肠杆菌异种蛋白的抗体滴度增强。

6) 其它

经任何变性研究（反向，染色体畸变和核红试验），局部刺激强度研究（肌刺激和眼结膜刺激）和热原性研究，没获得明显所见。

【药代动力学】

1. 血浆浓度

给健康成年男子单次静脉滴注或皮下注射本剂 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ ，其血浆浓度的变化如下：静脉滴注后（30 分钟）的半衰期为 1.40 小时，AUC 为 $21.6\text{ng}/\text{hr}/\text{mL}$ ，皮下注射后的半衰期为 2.15 小时，AUC 为 $11.7\text{ng}/\text{hr}/\text{mL}$ ，生物利用度为 0.54。

另外，连续 6 天静脉滴注或皮下注射本剂后，开始给药日与第 6 日的血浆药物浓度变化无显著性差异，无蓄积现象。

2. 尿中排泄

给健康成年男子静脉滴注本剂 $3.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 或皮下注射 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}$ 后，测定 24 小时尿中的药物浓度，结果

均在检测限以下。

【贮藏】

2℃~8℃，禁冻结。

【包装】

惠尔血 75：10 支/盒

惠尔血 150：10 支/盒

惠尔血 300：10 支/盒，1 支/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

JS20160094

【批准文号】

惠尔血 75：进口药品注册证号：S20171033；S20171034

分装批准文号：国药准字 J20180062

惠尔血 150：进口药品注册证号：S20171035；S20171036

分装批准文号：国药准字 J20180048

惠尔血 300：进口药品注册证号：S20171037；S20171038

分装批准文号：国药准字 J20180063

【生产企业】

企业名称：Kyowa Kirin Co., Ltd.

企业地址：1-9-2 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

邮政编码：100-0004

电话号码：0081-03-5205-7200

生 产 厂：Nipro Pharma Corporation ISE Plant

生产厂地址：647-240, Ureshinotengeji-cho, Matsusaka-shi, Mie 515-2302, Japan

分 装 企 业：协和发酵麒麟（中国）制药有限公司

分装企业地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 970 号

邮 政 编 码：201203

联 系 电 话：021-50800909

传 真：021-50800026

网 址：<http://www.kyowa-kirin.com.cn>