

❖修訂: N/A

120 µg/0.2 mL, 300 µg/0.5 mL 衛部菌疫輸字第 001099 號

480 µg/0.5 mL 衛部菌疫輸字第 001100 號

本品 Nivestim 為惠爾血添之生物相似性藥品

本藥限由醫師使用

G-CSF 製劑

奈維血添 注射/輸注液 120 µg/0.2 mL, 300 µg/0.5 mL, 480 µg/0.5 mL

Nivestim solution for injection/infusion 120 µg/0.2 mL, 300 µg/0.5 mL, 480 µg/0.5 mL

Filgrastim (基因重組) 注射/輸注液

【成分·性狀】

每支預先充填的奈維血添注射/輸注液注射針筒中含有下列成分

品名	成分· 含量						pH	性狀
	主成分		賦形劑					
奈維血添注射/ 輸注射液 120 µg/0.2 mL (0.2 mL)	Filgrastim (基因重組)	120 µg	Polysorbate 80	0.008 mg	Acetic acid, glacial	0.12 mg	3.8 ~ 4.2	本品為 澄清無 色液體
			Sorbitol	10.0 mg	Sodium hydroxide	Appropriate amount		
300 µg		Polysorbate 80	0.02 mg	Acetic acid	0.30 mg			
		Sorbitol	25 mg	Sodium hydroxide	Appropriate amount			
480 µg		Polysorbate 80	0.02 mg	Acetic acid	0.30 mg			
		Sorbitol	25 mg	Sodium hydroxide	Appropriate amount			

奈維血添注射/輸注液 劑量 (溶液體積)

Nivestim Volume	Filgrastim 劑量		
	120 µg/0.2mL 預充填注射針筒	300 µg/0.5mL 預充填注射針筒	480 µg/0.5mL 預充填注射針筒
0.1 mL	60 µg	60 µg	96 µg
0.2 mL	120 µg	120 µg	192 µg
0.3 mL	-	180 µg	288 µg
0.4 mL	-	240 µg	384 µg
0.5 mL	-	300 µg	480 µg

【適應症、用法及用量】本藥限由醫師使用

適應症	用法·用量			
動員造血幹細胞至周邊血中	異體及自體周邊血幹細胞收集時利用 Nivestim 的單獨投與來動員。	成人·小兒	通常，Nivestim 400 µg/m ² 1 日 1 次或分為 2 次，連續 5 天或至周邊血幹細胞收集終了為止，施與皮下注射。此時，周邊血幹細胞收集在 Nivestim 投與開始後 4~6 日實施。	但是，若周邊血幹細胞收集終了前的白血球數增加到 50,000/mm ³ 以上時，需減量。減量後，白血球數達到 75,000/mm ³ 時，需中止投藥。
	癌症化學療法後的自體周邊血幹細胞收集，利用 Nivestim 的投與來動員。	成人·小兒	通常，癌症化學療法後的隔天或因癌症化學療法所引起之嗜中性白血球數的最低值經過後，Nivestim 400 µg/m ² 1 日 1 次或分為 2 次，至周邊血幹細胞收集終了為止，連續施予皮下注射。	

此外，無論何種情況，皆須觀察症狀而加以適當的減量。

適應症	用法·用量		
促進造血幹細胞移植時嗜中性白血球數的增加	成人·小兒	通常，造血幹細胞移植實施翌日或 5 日後，開始以 Nivestim 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ，1 日 1 次，點滴靜脈注射。	但是，嗜中性白血球數增加到 5,000/ mm^3 以上時，需觀察症狀而中止投藥。
	此外，做為是否中止投與本劑指標之嗜中性白血球數，基於緊急狀況而無法確認時，應以白血球數之一半來推斷其嗜中性白血球數。		
癌症化學療法所引起之嗜中性白血球減少症	急性白血病	成人·小兒 通常，在投與癌症化學療法後(第二天後)，骨髓中芽球十分稀少，而且無法認出周邊血液中之骨髓芽球時，可以給予 Nivestim 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ，1 日 1 次，靜脈注射(含點滴)。若無出血傾向等問題(造成皮下注射困難)，則可投與 Nivestim 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ，1 日 1 次，皮下注射。	但是，嗜中性白血球數經過最低值時期後，上升到 5,000/ mm^3 以上時，須停止投藥。
	惡性淋巴瘤、小細胞肺癌、胚細胞腫瘤(睪丸及卵巢腫瘤等)、神經母細胞瘤及小兒癌症	成人·小兒 通常在投與癌症化學療法後(第二天後)，給予 Nivestim 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ，1 日 1 次，皮下注射。如有出血傾向等導致皮下注射困難時，可改為靜脈注射(含點滴) Nivestim 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ，1 日 1 次。	

此外，無論何種情況，皆須依年齡·症狀而加以適當的增減。

適應症	用法·用量		
癌症化學療法所引起之嗜中性白血球減少症	其他癌症腫瘤	成人・小兒	通常，因癌症化學療法導致的嗜中性白血球少於1,000/mm ³ ，而且發燒(38.0℃以上為標準)，或是觀察發現到嗜中性白血球少於500/mm ³ ，給予Nivestim 50 μg/m ² ，1日1次，皮下注射。如有出血傾向等導致皮下注射困難時，可改為靜脈注射(含點滴) Nivestim 100 μg/m ² ，1日1次。此外，因癌症化學療法導致的嗜中性白血球少於1,000/mm ³ ，而且發燒(38.0℃以上為標準)，或是觀察發現到嗜中性白血球少於500/mm ³ ，而必須持續同一化學治療之病人，再下一次以後的化學治療進行時，觀察發現到嗜中性白血球少於1,000/mm ³ 時，給予Nivestim 50 μg/m ² ，1日1次，皮下注射。如有出血傾向等導致皮下注射困難時，可改為靜脈注射(含點滴) Nivestim 100 μg/m ² ，1日1次。
		但是，嗜中性白血球數經過最低值時期後，上升到5,000/mm ³ 以上時，須觀察症狀，停止投藥。	
此外，做為是否中止投與本劑指標之嗜中性白血球數，基於緊急狀況而無法確認時，應以白血球之一半來推斷其嗜中性白血球數。			
先天性・特異性嗜中性白血球缺乏症	成人	通常，嗜中性白血球低於1,000/mm ³ 時，Nivestim 50 μg/m ² ，1日1次，皮下注射。	但是，嗜中性白血球數增加到5,000/mm ³ 以上時，需觀察症狀而減量或停止投藥。
	小兒	嗜中性白血球低於1,000/mm ³ 時，Nivestim 50 μg/m ² ，1日1次，皮下注射。	

此外，無論何種情況，皆須依年齡·症狀而加以適當的增減。

〈用法及用量的使用上之注意〉

- 癌症化學療法引起的嗜中性白血球缺乏症
- 1. 胚細胞腫瘤之卵巢腫瘤包括未成熟畸形腫瘤、未分化胚細胞腫瘤及卵巢囊腫。
- 2. 癌症化學療法引起的嗜中性白血球缺乏症中，提到的同一化學治療，就是使用相同的抗腫瘤藥物種類及劑量之同一化學治療方案。
- 3. 投予本劑後，雖然一般應在嗜中性白血球數經過最低值時期且上升達 5,000/ mm^3 時，停止投與。

但是嗜中性白血球回復到 $2,000/\text{mm}^3$ 以上，且無疑似感染之症狀時，在已判斷本劑效用，可確保病人安全的前提下，應檢討是否減低劑量或是停止投與。

- 本產品為預充填注射針筒，最小刻度為 0.1 mL (60 μg)，因此對於某些須使用精確劑量之病人不建議使用本產品。

另由於 300 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ 及 480 $\mu\text{g}/0.5\text{ mL}$ 注射筒內彈簧會影響 0.1 mL 及 0.2 mL 刻劃度線之可讀性 (visibility)。在直接給藥時，這些刻度線的可讀性在精確給予使用劑量少於 0.3 mL (180 μg) 的情況下是必要的。因此對於使用劑量低於 0.3 mL (180 μg) 之病人亦不建議使用本產品此兩種包裝劑量。但 120 $\mu\text{g}/0.2\text{ mL}$ 包裝劑量則無彈簧裝置。

對於以上不建議使用本產品病人，建議使用其他適當產品。

【使用上的注意】

1. 禁忌

- (1) 對本劑中的成分及其他顆粒球集落形成因子製劑過敏的病人。
- (2) 骨髓中芽球未有效減少，或由周邊血液中可以觀察到骨髓芽球[骨髓芽球可能增加]之骨髓性白血病的病人。

2. 謹慎投與(對下列病人，須小心投與)

- (1) 有藥物過敏症病歷的病人。
- (2) 有過敏傾向的病人。

3. 重要的基本注意事項

(1) 對於全部的效能·效果的注意

- 1) 注射本液時，須定期進行血液的檢查，須特別注意不可讓嗜中性白血球增加到必須數量以上。如嗜中性白血球已增至必要數量以上時，須採取適當的減藥或停藥措施。
- 2) 本劑有引起過敏的可能性，發生時就需要立即停止用藥，給予適當的處置。而且為了防止過敏性反應發生，使用前須充分的問診，必要時宜預先施行皮膚反應試驗。
- 3) 本劑的投與有引起骨痛、腰痛等的可能性，這時就需要投與非麻藥性鎮痛劑等給予適當的處置。而且，動員捐贈(捐贈者)的周邊血幹細胞時，因本劑的投與有引起高頻率的骨痛、腰痛等的可能性，因此需要投與非麻藥性鎮痛劑等給予適當的處置。伴隨周邊血幹細胞採集會引起一時的血小板減少等情形，須特別注意使用阿斯匹靈等有血小板凝集抑制作用的藥劑。
- 4) 與所有治療性蛋白質製劑一樣，有引發免疫原性(immunogenicity)的風險。產生抗 filgrastim 抗體的機率通常為低。如同所有生物製劑預期會產生的結合性抗體(binding antibodies)，確實會發生；然而，目前並未顯示這些結合性抗體與中和活性有關。
- 5) Nivestim 含有 sorbitol，患有罕見遺傳性果糖不耐症的病人不應使用此藥。

(2) 對動員周邊血中造血幹細胞的注意

- 1) 對捐贈者動員周邊血中幹細胞時，請參考相關規範後適當的實施。周邊血幹細胞採集時會伴隨有全身倦怠、四肢麻痺、血管迷走神經反應等現象，因此必需注意血壓等全身狀態的變化，一但發現異常，立即採取適當的處置。
- 2) 對捐贈者使用本劑時，須對捐贈者或捐贈者無充分能力時對代言者，對關於本劑長期使用的安全性尚未確認以及目前仍在收集科學的數據，須充分的說明並取得同意後使用。
- 3) 本劑的投與須考慮捐贈者的全身狀態，須特別加以觀察，慎重的投與。
- 4) 對捐贈者投與本劑時，為避免對接受者的感染，建議應先實施 HBs 抗原、HBc 抗體、HCV 抗體、HIV-1、-2、HTLV-1 抗體及梅毒血清檢查，確認皆為陰性。此外，最好進行 CMV，Herpes 血清學的檢查。
- 5) 使用本劑時，有作用過剩發生脾臟破裂的可能。(請參考「(1)較大的不良反應」5)脾臟破裂一項)

- 6) 自體周邊血幹細胞採集時的癌症化學療法後，使用本劑採集造血幹細胞情況時，最好在白血球數經過最低時期後，上升到 5,000~10,000/mm³ 再開始周邊血幹細胞採集。
 - 7) 本劑投與後及周邊血幹細胞採集後，有可能會出現血小板減少的情況，須特別注意。若出現血小板嚴重減少時，則由周邊血幹細胞採集後的血中，進行自體血小板回輸的適當處理。
 - 8) 周邊血幹細胞採集後 1~2 週後，有可能會出現白血球(嗜中性白血球)減少的情形，須特別注意。
- (3) 對造血幹細胞移植時，促進嗜中性白血球的增加及癌症化學療法後的嗜中性白血球缺乏症的注意
- 1) 對進行癌症化學療法的嗜中性白血球缺乏症病人，在投與化學療法製劑之前、後 24 小時之內，應避免投與本劑。
 - 2) 對急性骨髓白血球病人(進行化學療法或骨髓移植時)投與本劑前，建議應先採樣細胞，確認，經過體外試驗後沒有芽球集落增加的情形。此外，定期的進行血液檢查及骨髓檢查，若有芽球增加的情況時應停止投藥。

4. 不良反應 (本項目包含無法計算出發生頻率的不良反應報告)

以下段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據

動員周邊血幹細胞的捐髓者

51 例中全有不良反應發生(包含臨床檢查值異常變動)。主要的不良反應是腰痛 24 件(47.1%)、頭痛 10 件(19.6%)、關節痛 8 件(15.7%)、發燒 6 件(11.8%)等。主要的臨床檢查值異常為 LDH 上升 44 件(86.3%)、Al-P 上升 35 件(68.6%)、白血球減少·嗜中性白血球減少 15 件(29.4%)、尿酸上升 12 件(23.5%)、血小板減少 7 件(13.7%)、CRP 上升 6 件(11.8%)等。〔適應症追加時〕

嗜中性白血球缺乏症的對象病人

總共 7,175 例中有 935 例(13.0 %)不良反應發生(包含臨床檢查值異常變動)。主要的不良反應是骨痛(胸部、腰部、骨盆部等) 124 件(1.7 %)、發燒者 117 件(1.6%)、腰痛 108 件(1.5%)、肝功能異常 40 件(0.6%)等。主要的臨床檢查值異常為 LDH 上升 348 件(4.9%)、Al-P 上升 264 件(3.7%)、ALT (GPT)上升 89 件(1.2%)、AST (GOT)上升 68 件(0.9%)及 CRP 上升 45 件(0.6%)等。〔統計至 2004 年再審查結束時〕

(1) 較大的不良反應

- 1) 休克、全身性過敏反應(anaphylaxis)(頻率不明):有發生休克、全身性過敏反應(anaphylaxis)的可能，須細心觀察，當發現異常時應停止用藥並給予適當的處理。
- 2) 間質性肺炎(頻率不明):有間質性肺炎或促使其惡化的情形發生，須細心觀察。如發現有發燒、咳嗽、呼吸困難及胸部 X 光檢查異常時，應停止投用本劑，並給予副腎皮質荷爾蒙等適當處置。
- 3) 急性呼吸窘迫症候群(頻率不明):因有發現急性呼吸窘迫症的發生，所以需細心觀察。如發現有急速的呼吸困難，低氧血、兩側瀰漫性肺浸潤影像等的 X 光檢查異常時，應停止投與本劑，並作呼吸治療等適當的處理。
- 4) 芽球的增加(頻率不明):對急性骨髓性白血病和骨髓發育不良症候群病人，有促使芽球增加的可能，如發現芽球增加時，應停止投藥。
- 5) 脾臟破裂(頻率不明):以動員造血幹細胞至周邊血中為目的，對捐贈者及病人投與本劑時，可能會有作用過剩伴隨脾臟破裂的情形發生，因此除了留意血液學的檢查值之外，仍需藉由腹部超音波等仔細觀察，若有脾臟急速腫大的情形發生時，應停止投與本劑並加以適當的處理。
- 6) 微血管滲漏症候群(0.01%):可能發生微血管滲漏症候群，需小心監測病人。若觀察到低血壓、低白蛋白血症、浮腫、肺水腫、肋膜積液、腹水及血液濃縮等症狀，應採取適當治療措施，如停止投藥。

(2) 其他的不良反應

	不良反應的頻率(%)			
	5%以上	1~5%未滿	1%未滿	頻率不明
皮膚			發疹、潮紅	嗜中性白血球浸潤、疼痛性紅斑、發熱等皮膚症狀(如：Sweet's Syndrome)
肌肉、骨骼		骨痛、腰痛	胸痛、關節痛、肌痛	四肢疼痛
消化器官			噁心、嘔吐	
肝臟		ALT(GPT)上升	肝功能異常、AST(GOT)上升	
血液				血小板減少
腎臟				腎絲球腎炎
其他	LDH 上升	發燒 Al-P 上升	頭痛、倦怠感、心悸、尿酸上升、血清中 creatinine 上升、CRP 上升	脾腫，浮腫

Filgrastim 藥品的全球臨床試驗及自發性報告有額外通報下列不良反應：

- 針對所有適應症的上市後報告中，曾有帶有鎌狀細胞特性(sickle cell trait)或鎌狀細胞疾病者發生鎌刀型貧血危機。
- 在臨床試驗以及上市後報告中，皮膚血管炎發生於癌症病人以及重度慢性嗜中性白血球缺乏症 (severe chronic neutropenia, SCN) 病人。
- 在 filgrastim 的隨機分配臨床試驗報告中，觀察到腹瀉及禿髮 (癌症病人及 SCN)。
- 在臨床試驗以及上市後報告中，有白血球增多症及類風溼性關節炎惡化 (癌症病人及動員周邊血幹細胞 (PBPC) 的捐贈者)。
- 在 filgrastim 的隨機分配臨床試驗中，觀察到便秘、食慾降低、無力、疲倦及口咽疼痛 (癌症病人)。
- 在 filgrastim 的隨機分配臨床試驗中，觀察到流鼻血 (SCN)；在 filgrastim 的臨床試驗及上市後報告中，觀察到貧血 (SCN)。
- 在臨床試驗及上市後報告中，曾出現接受 filgrastim 治療的先天性嗜中性白血球缺乏症病人發生骨髓再生不良症候群 (Myelodysplastic syndromes, MDS) 或白血病。
- 在臨床試驗及上市後報告中，曾報告接受 filgrastim 長期治療重度慢性嗜中性白血球缺乏症病人發生骨密度降低及骨質疏鬆症。
- 上市後報告中也曾報告接受異體骨髓移植後使用 G-CSF 的病人發生移植物抗宿主疾病 (GvHD)。

5. 對高齡病人的投與

高齡者一般的生理功能(造血功能、肝功能、腎功能等)

均較弱，投與間隔及用量應特別留意，依病人之臨床症狀審慎投與。

6. 對產婦、孕婦或授乳婦女的投與

孕婦使用本劑的安全性尚未確立，所以不宜對孕婦或有懷孕可能者注射本劑。

7. 對兒童之投與

- (1) 對早產兒、新生兒、嬰兒投與的安全性尚未確立，所以不推薦投與(使用經驗少)。
- (2) 對兒童的投與應注意觀察，謹慎使用。特別是對動員周邊血幹細胞捐贈者的使用經驗少。本劑的投與需考慮捐贈者的全身狀態，細心觀察謹慎投與。

8. 使用上的注意

- (1) 如有必要，Nivestim 可稀釋於 50 mg/ml (5%)葡萄糖輸注液中。

除非稀釋於 50 mg/ml (5%) 注射用葡萄糖溶液，否則稀釋之 Nivestim 可能會吸附至玻璃及塑膠材料上。當稀釋於 50 mg/ml (5%) 注射用葡萄糖溶液時，Nivestim 可與玻璃及多種塑膠相容，包括聚氯乙烯 (PVC)、聚烯烴（一種聚丙烯及聚乙烯的共聚物）與聚丙烯。

任何時候都不建議將最終濃度稀釋至低於每毫升 2 微克。對於接受稀釋至低於每毫升 15 微克 Nivestim 治療的病人，應添加人體血清白蛋白 (Human serum albumin, HSA)，使最終濃度達到 2 mg/ml。範例：若最終注射容積為 20 毫升，而 Nivestim 總劑量不到 300 微克時，應添加 0.2 毫升的 20% 人體血清白蛋白溶液。

除了上述的注射用葡萄糖溶液及人體血清白蛋白，本藥品不得與其他藥品混合。

Nivestim 絕不可與氯化鈉溶液混合稀釋。

- (2) 使用之前，應目視檢查溶液狀況。只有確認為不含顆粒的透明溶液，方可使用。
- (3) 投與時，在靜脈注射時，要儘量放慢注射速度。
- (4) Nivestim 不含防腐劑。依微生物污染的潛在風險考量，Nivestim 注射針筒僅供單次使用。
- (5) 任何未使用的藥品或廢棄物質，皆應按照當地規定丟棄處理。

9. 其他注意事項

- (1) 有報告指出，對再生不良性貧血或先天性嗜中性白血球缺乏症病人，有因投與顆粒球集落形成刺激因子製劑而轉變為骨髓發育不良症候群或急性骨髓性白血病之病例。
- (2) 對再生不良性貧血，骨髓發育不良症候群或先天性嗜中性白血球缺乏症病人，投與顆粒球集落形成刺激因子製劑，曾有發生染色體異常的病例。
- (3) 有報告指出，對於投與顆粒球集落形成刺激因子製劑以動員周邊血幹細胞的捐贈者而言，曾發生骨髓增殖性疾病及急性骨髓性白血病。
- (4) 除不良反應項目中所記載之外，雖然因果關係仍不明確，但有報告指出，國外的動員周邊血幹細胞捐贈者，因投與顆粒球集落形成刺激因子製劑而發生心不全、血管炎、腦血管障礙、偏頭痛、下痢、重聽、地中海型貧血、鎌狀紅血球貧血、痛風、高血糖、軟骨障礙、虛血性心疾患、心肌炎、無月經、肺出血及腎癌等有害事件。
- (5) 有報告指出，乳癌、惡性淋巴腫瘤及骨髓腫瘤病人，採集的自體周邊血幹細胞中有腫瘤細胞的混入。
- (6) 有報告指出，顆粒球集落形成因子在 *in vitro* 或 *in vivo* 試驗中，對數種人體膀胱癌細胞株和骨肉腫瘤細胞株有促進增殖的傾向。

【藥物動力學】

一項在 46 位健康自願者進行的隨機分配、開放性、單一劑量、控制對照、雙向交叉試驗顯示，以皮下及靜脈投予 Nivestim 後，其藥物動力學特性與國外原開發廠藥品的藥物動力學特性相當。

另一項在 50 位健康自願者進行的隨機分配、雙盲、多劑量、控制對照、雙向交叉試驗顯示，以皮下投予 Nivestim 後，其藥物動力學特性與國外原開發廠藥品的藥物動力學特性相當。

皮下及靜脈投藥後，顯示 filgrastim 廓清率遵循一級藥物動態。Filgrastim 血清排除半衰期為約 3.5 小時，廓清率約為 0.6 mL/min/kg。從自體骨髓移植復原的病人連續輸注 filgrastim 原開發廠藥品長達 28 天的結果顯示沒有藥物積累證據且排除半衰期相當。無論以靜脈或皮下投藥，filgrastim 的劑量及血清濃度之間具有正向線性關係。皮下投與建議劑量後，血清濃度維持 10 ng/mL 以上持續 8 至 16 小時。血液中分佈量約為 150 mL/kg。

【臨床成績】

1. 動員造血幹細胞至周邊血中

[本段落來自原開發廠藥品之臨床試驗數據]

對動員周邊血幹細胞的捐贈者，以皮下注射投與本劑時，開放性試驗為捐贈者體重比例的 CD34⁺細胞數($3 \times 10^6/\text{kg}$ 以上)的收集可能的捐贈者為 85.7% (6/7)、國外隨機比較試驗(投與量 10 $\mu\text{g/kg}$)中病人體重比例的 CD34⁺細胞數($3 \times 10^6/\text{kg}$ 以上)的收集可能的病人為 88.0% (88/100)。另外，在動員病人的自體周邊血幹細胞時，以乳癌為對象的開放性試驗中，單獨使用本劑及合併癌症化學療法製劑的 CD34⁺細胞數($2 \times 10^6/\text{kg}$ 以上)的收集可能的病人分別為 57.1% (4/7)、100% (6/6)。

2. 促進造血幹細胞移植時的嗜中性球增加

(1) 周邊血幹細胞移植

[本段落來自原開發廠社內資料]

異體周邊血幹細胞移植中，以急性白血病為對象的國外隨機比較試驗(投與量 5 $\mu\text{g/kg}$ 、皮下注射)，此外，自體周邊血幹細胞移植中，以乳癌為對象的開放性試驗及以惡性淋巴瘤為對象的國外隨機比較試驗(投與量 5 $\mu\text{g/kg}$ 、皮下注射或點滴靜脈注射)，有促進周邊血幹細胞移植後，嗜中性白血球增加的效果。異體及自體周邊血幹細胞移植時，嗜中性白血球數($\geq 500\text{mm}^3$)回復日數的中間值分別為 13 日、9~11 日。

(2) 骨髓移植

[本段落依據文獻記載]

以同種、同系骨髓移植病人為對象，用 Placebo 為對照藥的雙盲比較試驗結果，本劑點滴靜注組比 Placebo 組的嗜中性白血球數有顯著增加。其有效率為，本劑投與組 78.1% (25/32)、Placebo 組 35.3% (12/34)。

此外，以自體骨髓移植病人為對象的開放性臨床試驗，也同樣有促進嗜中性白血球增加的效果，其有效率為 90.6% (29/32)。

3. 由癌症化學療法所引起的嗜中性白血球缺乏症

[本段落依據文獻記載]

以惡性淋巴瘤病人為對象，用 Placebo 為對照藥的雙盲比較試驗結果，本劑皮下注射組比 Placebo 組的嗜中性白血球回復有顯著性促進效果。其有效率為，本劑投與組 89.3% (25/28)、Placebo 組 13.8% (4/29)。

以乳癌病人為對象，用 adenine 為對照藥的雙盲比較試驗結果，本劑皮下注射組比 adenine 組的嗜中性白血球回復有顯著性促進效果。其有效率為，本劑投與組 93.1% (27/29)、adenine 組 14.2% (4/28)。

以急性白血病病人為對象的非盲檢比較試驗結果，本劑點滴靜注組比非投與組，有顯著增加嗜中性白血球的效果及減少感染症的發生。

[Nivestim 臨床試驗]

以接受 doxorubicin (1 次注射 60 mg/m²)與 docetaxel (1 小時輸注 75 mg/m²) 併用療法之成年侵襲性乳癌女性病人為對象的一項隨機、多中心(10 個國家共 37 個試驗中心)、雙盲試驗，比較 Nivestim 相較於與對照藥品 Neupogen 的安全性與療效，為療效相等性(therapeutic equivalence)試驗。共有 279 位病人以 2:1 比例隨機分配，分別接受 5 µg/kg Nivestim (n=183)或 5 µg/kg 對照藥品 Neupogen (n=95)。每個療程為期 3 週，最多 6 個療程。每個療程在病人接受化療後至少 24 小時才能開始給予試驗藥物。每個療程之試驗藥物在每天大約同一時間以皮下注射方式給予，直到下列兩種情況之一發生：絕對嗜中性白血球的數量已回升至超過紀錄到的最低值，且其數量大於 3x10⁹/L，或達到最長治療天數 14 天。試驗結果顯示 Nivestim 與對照藥品 Neupogen 針對主要療效指標「第一個療程發生嚴重嗜中性白血球低下的時間(duration of severe neutropenia, DSN)」達到療效相等性，Nivestim 組的平均 DSN 為 1.85 天，Neupogen 組的平均 DSN 為 1.47 天，兩組差異值為 0.38 天(95%信賴區間：0.08, 0.68)。

4. 先天性·特異性嗜中性球減少症

[本段落依據文獻記載]

開放性臨床試驗的結果，以本劑 25~200 µg/m²(通常 50 µg/m²)皮下注射後，有嗜中性白血球增加的效果，其有效率為 78.0% (32/41)。

【藥效·藥性】

1. 藥理作用 [本段落依據文獻記載]

(1) 嗜中性球數增加作用

- 1) 促進嗜中性白血球前驅細胞分化·增殖之作用，及促進成熟的嗜中性白血球由骨髓釋出的作用於活體外進行集落形成試驗，小鼠的骨髓細胞於本劑存在下培養時，本劑有嗜中性白血球前驅細胞的分化·增殖作用。此外，對注射 Cyclophosphamide 引起嗜中性白血球減少的小鼠，投與本劑時，防止了周邊血液中嗜中性白血球數的減少，骨髓的檢驗結果表現從最不成熟的骨髓芽球細胞到成熟的嗜中性白血球的順序上均能看到顯著性的增加。

對大白鼠投與本劑時，可估計有促進骨髓中成熟的嗜中性白血球向周邊血流釋出。

- 2) 動員造血幹細胞至周邊血中

對正常以及抗癌劑投與的小鼠投與本劑時，會增加周邊血中的 CFU-GM、BFU-E、CFU-Mk 以及 CFU-Mix。

- 3) 於嗜中性白血球缺乏動物 Model 的藥理作用

對於小鼠、大白鼠、狗及猴子的嗜中性球缺乏動物 Model(抗癌劑投與、造血幹細胞移植、遺傳性嗜中性白血球缺乏症)，有嗜中性白血球增加的效果。

(2) 嗜中性白血球機能亢進作用

用小鼠進行生體外及生體內試驗，投與本劑後可看到貪食殺菌作用的亢進。用大白鼠進行生體外及生體內試驗，投與本劑後可看到嗜中性白血球的趨化性亢進。

健康人的末梢嗜中性白血球在本劑存在下培養後，用 FMLP 加以刺激，會有增加 Super oxide 的產生(in vitro)。

對惡性淋巴瘤病人施行癌化學療法後，投與本劑，於分離出周邊血嗜中性白血球中，用 FMLP 加以刺激，Super oxide 的產生有顯著地增加(ex vivo)。

2. 作用機轉 [本段落依據文獻記載]

對於小鼠骨髓細胞，人類嗜中性白血球細胞的受體結合試驗中，本劑會與存在於嗜中性白血球前驅細胞至成熟嗜中性白血球細胞上的受體產生特異的結合，對於嗜中性白血球前驅細胞有促進其分化、增殖，而對成熟嗜中性白血球則有亢進其機能之作用。

【有效成分的物理、化學性質】

一般名：Filgrastim (Genetical recombination)基因重組

本質：Filgrastim 是經基因重組產出的人類顆粒球集落形成刺激因子，含有 175 個氨基酸 (C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉;分子量 18,798.61)，於 N 端帶有甲硫氨酸的蛋白質。

【儲存】

請於冷藏狀態下（2°C 至 8°C）儲存及運送。

請勿冷凍。

請將針筒裝注射劑存放於外盒內，以避免光線照射。

不慎將本品存放於冷凍溫度下最長達 24 小時，不會影響 Nivestim 的穩定性。冷凍後的針筒裝注射劑解凍後，接著可冷藏供未來使用。如果 Nivestim 冷凍時間超過 24 小時或冷凍不只一次，則不應使用。

在其有效期限內，基於隨身使用之目的，病人可將本品自冷藏設備中取出並存放於室溫下（不超過 25°C），但僅可取出一次且最長為 15 天。至 15 天時，不得將本品放回冷藏設備中，而應予以丟棄。

【架貯期】

預充填注射針筒

超過包裝上標注的有效期後不得使用。

稀釋液

已證實稀釋後的輸注液之化學和物理安定性在 2°C 至 8°C 下可穩定持續 24 小時。從微生物學的觀點來看，本品應立即使用。如未立即使用，使用者應負責確認使用期間的儲存時間和使用前的狀況，且除非稀釋是在受管控和經驗證的無菌條件下完成，否則儲存時間通常不得超過 24 小時（2°C 至 8°C 溫度下）。

【包裝】

奈維血添注射/輸注液 120 µg/0.2 mL: 預充填注射針筒，每盒 100 支以下

奈維血添注射/輸注液 300 µg/0.5 mL: 預充填注射針筒，每盒 100 支以下

奈維血添注射/輸注液 480 µg/0.5 mL: 預充填注射針筒，每盒 100 支以下

版本：MOH 201711-4

製造廠：Hospira Zagreb d.o.o.

地 址：Prudnička cesta 60, 10291 Prigorje Brdovečko, Croatia.

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址：新北市淡水區中正東路二段 177 號