

核准日期: 2006年12月08日
修改日期: 2010年10月01日
修改日期: 2013年09月07日

样品 QA审核

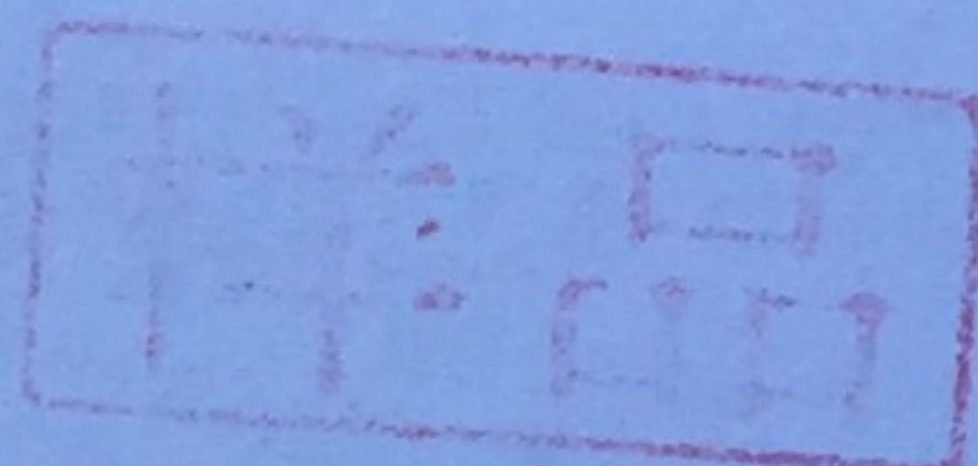
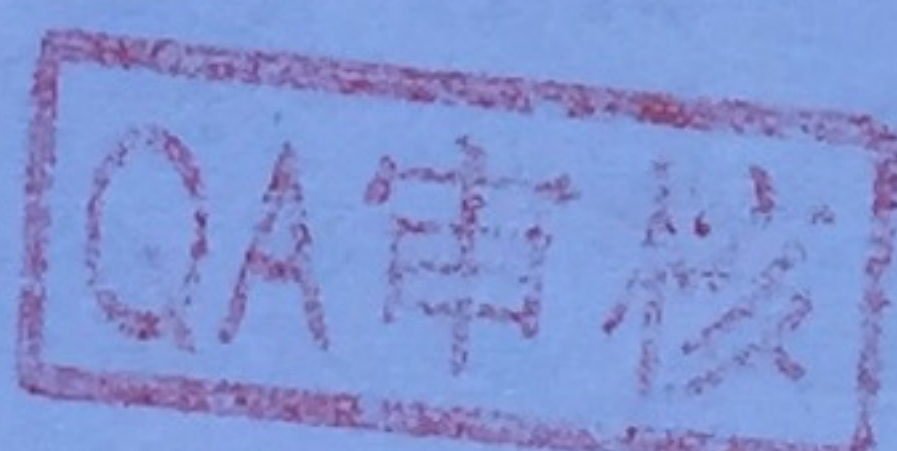
重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)注射液使用说明书 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【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: 特尔津® 英文名称: Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Injection 汉语拼音: Chongzu Ren Lixibao Cijiyinzi Zhushuye
【成份】	活性成份: 重组人粒细胞刺激因子, 来源于含有高效表达人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)基因的大肠杆菌。 非活性成份: 甘露醇、醋酸钠、醋酸、吐温-80。
【性状】	澄明液体。
【适应症】	1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症; 癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化疗药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。 2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。 3. 骨髓发育不良综合征引起中性粒细胞减少症, 再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症, 先天性、特发性中性粒细胞减少症, 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症, 周期性中性粒细胞减少症。
【规格】	75 µg (600万IU) /支; 标示装量0.5ml 150 µg (1200万IU) /支; 标示装量1.0ml 300 µg (2400万IU) /支; 标示装量1.0ml 100 µg (800万IU) /支; 标示装量0.67ml 200 µg (1600万IU) /支; 标示装量0.67ml 480 µg (3840万IU) /支; 标示装量1.6ml
【用法用量】	本品的渗透压摩尔浓度范围为250~370mOsmol/kg。 1. 肿瘤 用于化疗所致中性粒细胞减少症等。成年患者化疗后, 中性粒细胞数降至1000/mm ³ (白细胞计数2000/mm ³)以下者, 在开始化疗后2~5 µg/kg, 每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。儿童患者化疗后中性粒细胞数降至500/mm ³ (白细胞计数1000/mm ³)以下者, 在开始化疗后2~5 µg/kg, 每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。当中性粒细胞数回升至5000/mm ³ (白细胞计数10000/mm ³)以上时, 停止给药。 2. 急性白血病化疗所致中性粒细胞减少症 白血病患者化疗后白细胞计数不足1000/mm ³ , 骨髓中的原粒细胞明显减少, 外周血中未见原粒细胞的情况下, 成年患者2~5 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注); 儿童患者2 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。当中性粒细胞数回升至5000/mm ³ (白细胞计数10000/mm ³)以上时, 停止给药。 3. 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症 成年患者其中性粒细胞不足1000/mm ³ 时, 2~5 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。中性粒细胞数回升至5000/mm ³ 以上时, 停止给药。 4. 再生障碍性贫血所致中性粒细胞减少 成年患者其中性粒细胞低于1000/mm ³ 时, 2~5 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。中性粒细胞数回升至5000/mm ³ 以上时, 酌情减量或停止给药。 5. 周期性中性粒细胞减少症、自身免疫性中性粒细胞减少症和慢性中性粒细胞减少症 成年患者中性粒细胞低于1000/mm ³ 时, 1 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。儿童患者中性粒细胞低于1000/mm ³ 时, 1 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。中性粒细胞数回升至5000/mm ³ 以上时, 酌情减量或停止给药。 6. 用于促进骨髓移植患者中性粒细胞增加 成人在骨髓移植的第2日至第5日开始用药, 2~5 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。儿童在骨髓移植的第2日至第5日开始用药, 2 µg/kg每日1次皮下或静脉给药(包括静脉滴注)。中性粒细胞回升至5000/mm ³ (白细胞计数10000/mm ³)以上时, 停止给药。
【不良反应】	1. 严重的不良反应 1) 休克(发生率不明): 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理。 2) 间质性肺炎(发生率不明): 有发生间质性肺炎或促使其加重的可能, 应密切观察, 如发现发热、咳嗽、呼吸困难和胸部X线检查异常时, 应停药并予肾上腺皮质激素等适当处置。 3) 急性呼吸窘迫综合征(发生率不明): 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、两肺弥漫性浸润影等胸部X线异常时, 应停药, 并进行呼吸道症状的控制等适当处置。 4) 幼稚细胞增加(发生率不明): 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, 应停药。 2. 其他不良反应 1) 皮肤: 中性粒细胞浸润性红斑, 伴有发热的皮肤损害(sweet综合征等)(发生率不明), 皮疹、潮红。 2) 肌肉骨骼系统: 有时会有肌肉酸痛、骨痛、腰痛、胸骨、关节痛的现象。 3) 消化系统及肝脏: 有时会出现食欲不振的现象, 恶心、呕吐、或肝功能异常, 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高。 4) 其他可能的不良反应有: 碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、尿素、血清肌酐、血清肌酐、C-反应蛋白(CRP)升高, 头痛、发热、乏力、心悸、口腔炎、胸膜炎、腹膜炎、腹痛、脾脏增大、脾脏破裂、注射部位反应、骨质疏松症、脉管炎、血管炎、牙槽出血、鼻衄、咳血、毛细血管渗漏综合征等。
【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. 骨髓中幼稚粒细胞未显著减少的骨髓性白血病或外周血中检出幼稚粒细胞的骨髓性白血病患者。
【注意事项】	1. 本品应在化疗药物给药结束后24~48小时开始使用。 2. 使用本品过程中应定期每周监测血象2次, 特别是中性粒细胞数目变化的情况。 3. 对粒细胞系统的恶性增殖(急性粒细胞性白血病等)本品应慎重使用。 4. 长期使用本品的安全性有效性尚未建立, 曾有报导可见脾脏增大。

审 虽然本品临床试验未发生过过敏反应病例, 但国外同类制剂曾发生少数过敏反应(发生率<1/4000), 可表现为皮疹、荨麻疹、颜面浮肿、呼吸困难、心动过速及低血压, 多在使用本品30分钟内发生, 应立即停用, 经抗组织胺、皮质激素、支气管解痉剂和(或)肾上腺素等处理后症状能迅速消失。这些病例不应再次使用致敏药物。
5. 本品仅供在医生指导下使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】	孕期安全性尚未建立。当证明孕妇用药潜在利益大于对胎儿的潜在危险, 应予以使用。哺乳期妇女用药前应停止哺乳。
【儿童用药】	儿童患者慎用, 并给予适当监测; 由于该药对新生儿和婴幼儿的安全性尚未确定, 建议不用该药。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】	老年患者的生理机能比较低下, 需观察患者的状态, 注意用量及间隔, 慎重给药。其安全性和有效性尚未建立。
【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。
【药理毒理】	药理: 本品为利用基因重组技术生产的人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)。与天然产品相比, 生物活性在体内、外基本一致。rhG-CSF是调节骨髓中粒系造血的主要细胞因子之一, 选择性作用于粒系造血细胞, 促进其增殖、分化, 并可增加粒系终末分化细胞的功能。 毒理: 急性毒性: 小鼠尾静脉一次注射5040 µg/kg本品, 相当于一般临床注射用剂量的1000倍。连续观察10天, 未观察到中毒反应。 亚急性毒性: 对小鼠给药4周(静脉、皮下注射), 13周(静脉注射)的无作用剂量为1 µg/kg/日。给予10 µg/kg/日以上时, 可见鼠后肢股骨内膜的骨吸收与骨形成、ALP上升、脾脏重量增加等现象。在4周、13周给药(静脉注射)试验中, 这些现象在停药后消失。对猴给药4周、13周(静脉注射)的无作用剂量分别为10 µg/kg/日、1 µg/kg/日以上。用1000 µg/kg/日的剂量给药4周后发生急性的白细胞数增加(为给药前的15~28倍), 被认为是发生脑出血死亡的原因, 而用100 µg/kg/日的剂量给药13周未出现死亡。另外, 在各个有效剂量组可见骨髓中的原粒细胞减少、脾脏肿大等现象。13周给药试验在停药以后, 上述现象恢复正常。幼鼠的试验结果与成年鼠的结果一样, 药理作用及毒性均未见差异。 慢性毒性: 180 µg/kg给Beagle狗连续皮下注射rhG-CSF 29天可产生较明显的毒副反应, 主要表现为间歇性体温升高、食欲减退, 部分动物心电图II导T波倒置加深, 注射部位皮肤增厚或出现红斑, 皮下组织高度水肿, 炎性细胞大片浸润, 疏松结缔组织坏死, 部分动物骨髓原始细胞增生, 脾脏增大, 脾脏细胞增殖活跃, AST和T-B11一过性增高, 个别动物骨髓细胞有病理改变。但上述变化在停药30天可恢复正常。60 µg/kg剂量长期给药可产生轻度的毒性反应, 主要表现为部分动物发热、食欲减退, 对注射局部皮肤组织的刺激性损伤, 对骨髓和脾脏产生比180 µg/kg剂量较轻的可逆性病理变化。20 µg/kg剂量长期给药未见对Beagle狗产生明显的毒性反应。rhG-CSF 20 µg/kg长期皮下注射对Beagle狗是安全剂量, 该剂量为本品临床常用剂量5 µg/kg的4倍。rhG-CSF连续皮下注射90天对大鼠的毒性剂量随剂量的增加有明显的毒效关系。500 µg/kg是有明显毒性的剂量, 在此剂量下, 动物体重1周后增长速度低于对照组, 雄性动物直到试验结束仍未恢复到正常水平, 且差异显著。AST于30天时一过性增高, 超出正常范围。与造血有关的指标中, 骨髓象和30天的粒系比例较对照组升高, 红系相对降低, 粒红比差异显著。脾脏系数在30、60天时明显高于对照组和其他各组。网织红细胞也高于对照组。其他指标未见明显异常。100 µg/kg可认为是基本无毒性反应的剂量, 为临床常用剂量的20倍。该组动物给药3周、4周时, 动物有短时的体重降低, 30天时网织红细胞一过性较对照组升高, 骨髓象中粒红比明显高于对照组, 可能是该药对粒系的药反应所致。20 µg/kg为安全剂量, 是临床常用剂量的4倍。在90天连续给药过程中均未见本品对动物有明显的毒性影响, 仅骨髓象中粒红比例较对照组高, 考虑为制品本身的药效作用。 生殖毒性: 分别在鼠妊娠前、妊娠初期和器官形成期给药(静脉注射), 对亲代动物的生殖能力、胎儿、新生鼠的无作用剂量均为500 µg/kg/日以上。在围产期、哺乳期给药, 对亲代动物的生殖能力、新生鼠的无作用剂量分别为100 µg/kg/日以上、4 µg/kg/日, 在20 µg/kg/日以上时可见新生鼠的发育抑制。另外, 在兔器官形成期给药(静脉注射), 对亲代动物的生殖能力、胎儿的无作用剂量分别为20 µg/kg/日、5 µg/kg/日, 在80 µg/kg/日时出现母体动物的泌尿生殖器出现伴产, 在20 µg/kg/日以上时存活的胎儿数减少, 所有的试验中均未见致畸作用。抗原性: 给豚鼠、兔及豚鼠同时用免疫增强剂(FCA或氢氧化铝凝胶)时出现抗原性, 而在单独给药时未见抗原性。用兔做大肠杆菌异种蛋白抗原性试验, 并用FCA时可见抗体效价升高, 而单独用本药时未见抗体效价的升高。另外, 在临床试验中, 未发现针对本药的抗体产生及来源于大肠杆菌的异种蛋白的抗体效价的升高。其他: 全身过敏反应试验、致突变试验、局部刺激性试验及致热试验均未见异常。
【药代动力学】	本品经静脉或皮下注射后主要分布在肾脏、骨髓和血浆中, 以氨基酰代谢途径被降解, 并主要由尿排泄。经皮下注射时, 半衰期为3.5小时, 清除率为0.5~0.7ml/min/kg。
【贮藏】	于2~8℃避光贮藏。
【包装】	直接接触药品的包装材料和容器为: 硼硅玻璃管制注射剂瓶, 药用氯化丁基橡胶塞, 每小盒1支, 每中盒10支。
【有效期】	36个月
【执行标准】	《中国药典》2010年版三部、注册标准
【批准文号】	75 µg (600万IU) /支; 国药准字S19990040 150 µg (1200万IU) /支; 国药准字S19990041 300 µg (2400万IU) /支; 国药准字S19990042 100 µg (800万IU) /支; 国药准字S20033050 200 µg (1600万IU) /支; 国药准字S20033047 480 µg (3840万IU) /支; 国药准字S20033046
【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番角路330号 邮政编码: 361022 电话: 0592-6889111 传真: 0592-5156558 网址: http://www.amoytop.com

核准日期: 2006年12月08日
修改日期: 2010年10月01日
修改日期: 2013年09月07日
修改日期: 2015年12月01日
修改日期: 2016年09月19日



1BS0002

重组人粒细胞刺激因子 (rhG-CSF) 注射液使用说明书

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: 特尔津®
英文名称: Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Injection
汉语拼音: Chongzu Ren Lixibao Cijiyinzi Zhushuye

[成份]

活性成份: 重组人粒细胞刺激因子, 来源于含有高效表达人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)基因的大肠杆菌。
非活性成份: 甘露醇、醋酸钠、醋酸、吐温-80。

[性状]

澄明液体。

[适应症]

1. 癌症化疗等原因导致中性粒细胞减少症; 癌症患者使用骨髓抑制性化疗药物, 特别在强烈的骨髓剥夺性化学药物治疗后, 注射本品有助于预防中性粒细胞减少症的发生, 减轻中性粒细胞减少的程度, 缩短粒细胞缺乏症的持续时间, 加速粒细胞数的恢复, 从而减少合并感染发热的危险性。
2. 促进骨髓移植后的中性粒细胞数升高。
3. 骨髓发育不良综合征引起的中性粒细胞减少症, 再生障碍性贫血引起的中性粒细胞减少症, 先天性、特发性中性粒细胞减少症, 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症, 周期性中性粒细胞减少症。

[规格]

125 μg (1000万IU) /0.5ml/支
200 μg (1600万IU) /0.5ml/支
300 μg (2400万IU) /0.5ml/支

[用法用量]

本品的渗透压摩尔浓度范围为250~370mOsmol/kg。

1. 肿瘤

用于化疗所致的中性粒细胞减少症等。成年患者化疗后, 中性粒细胞数降至 $1000/\text{mm}^3$ (白细胞计数 $2000/\text{mm}^3$) 以下者, 在开始化疗后 $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$, 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。儿童患者化疗后中性粒细胞数降至 $500/\text{mm}^3$ (白细胞计数 $1000/\text{mm}^3$) 以下者, 在开始化疗后 $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$, 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。当中性粒细胞数回升至 $5000/\text{mm}^3$ (白细胞计数 $10000/\text{mm}^3$) 以上时, 停止给药。

2. 急性白血病化疗所致的中性粒细胞减少症

白血病患者化疗后白细胞计数不足 $1000/\text{mm}^3$, 骨髓中的原粒细胞明显减少, 外周血液中未见原粒细胞的情况下, 成年患者 $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注); 儿童患者 $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。当中性粒细胞数回升至 $5000/\text{mm}^3$ (白细胞计数 $10000/\text{mm}^3$) 以上时, 停止给药。

3. 骨髓增生异常综合征伴中性粒细胞减少症

成年患者在其中性粒细胞不足 $1000/\text{mm}^3$ 时, $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。中性粒细胞数回升至 $5000/\text{mm}^3$ 以上时, 停止给药。

4. 再生障碍性贫血所致中性粒细胞减少

成年患者在其中性粒细胞低于 $1000/\text{mm}^3$ 时, $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。中性粒细胞数回升至 $5000/\text{mm}^3$ 以上时, 酌情减量或停止给药。

5. 周期性中性粒细胞减少症、自身免疫性中性粒细胞减少症和慢性中性粒细胞减少症

成年患者中性粒细胞低于 $1000/\text{mm}^3$ 时, $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。儿童患者中性粒细胞低于 $1000/\text{mm}^3$ 时, $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。中性粒细胞数回升至 $5000/\text{mm}^3$ 以上时, 酌情减量或停止给药。

6. 用于促进骨髓移植患者中性粒细胞增加

成人在骨髓移植的第2日至第5日开始用药, $2\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。儿童在骨髓移植的第2日至第5日开始用药, $2\mu\text{g}/\text{kg}$ 每日1次皮下或静脉给药 (包括静脉滴注)。中性粒细胞回升至 $5000/\text{mm}^3$ (白细胞计数 $10000/\text{mm}^3$) 以上时, 停止给药。

[不良反应]

1. 严重的不良反应

- 1) 休克 (发生率不明): 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理。
- 2) 间质性肺炎 (发生率不明): 有发生间质性肺炎或促使其加重的可能, 应密切观察, 如发现发热、咳嗽、呼吸困难和胸部X线检查异常时, 应停药并给予肾上腺皮质激素等适当处置。
- 3) 急性呼吸窘迫综合征 (发生率不明): 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、两肺弥漫性浸润影等胸部X线异常时, 应停药, 并进行呼吸道症状的控制等适当处置。
- 4) 幼稚细胞增加 (发生率不明): 对急性髓性白血病及骨髓异常增生综合征的患者, 有可能促进幼稚细胞增多时, 应停药。

2. 其他不良反应

- 1) 皮肤: 中性粒细胞浸润性红斑, 伴有发热的皮肤损害 (sweet综合征等) (发生率不明), 皮疹、潮红。
- 2) 肌肉骨骼系统: 有时会有肌肉酸痛、骨痛、腰痛、胸痛、关节痛的现象。
- 3) 消化系统及肝脏: 有时会出现食欲不振的现象, 恶心、呕吐、或肝功能异常, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 升高。
- 4) 其他可能的不良反应有: 碱性磷酸酶 (ALP)、乳酸脱氢酶 (LDH)、尿素、血清肌酐、C-反应蛋白 (CRP) 升高, 头痛、发热、乏力、心悸、口腔炎、胸膜炎、腹膜炎、腹痛、脾脏增大、脾脏破裂、注射部位反应、骨质疏松症、脉管炎、血管炎、牙槽出血、鼻衄、咳血、毛细血管渗漏综合征等。

[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. 骨髓中幼稚粒细胞未显著减少的骨髓性白血病患者或外周血中检出幼稚粒细胞的骨髓性白血病患者。

[注意事项]

1. 本品应在化疗药物给药结束后 $24\sim 48$ 小时开始使用。
2. 使用本品过程中应定期每周监测血象2次, 特别是中性粒细胞数目变化的情况。
3. 对髓性细胞系统的恶性增殖 (急性粒细胞性白血病等) 本品应慎重使用。

4. 长期使用本品的安全有效性尚未建立，曾有报导可见脾脏增大。虽然本品临床试验未发生过敏反应病例，但国外同类制剂曾发生少数过敏反应（发生率 $<1/4000$ ），可表现为皮疹、荨麻疹、颜面浮肿、呼吸困难、心动过速及低血压，多在使用本品30分钟内发生，应立即停用，经抗组织胺、皮质激素、支气管解痉剂和（或）肾上腺素等处理后症状能迅速消失。这些病例不应再次使用致敏药物。
5. 本品仅供在医生指导下使用。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

孕期安全性尚未建立。当证明孕妇用药潜在利益大于对胎儿的潜在危险，应予以使用。哺乳期妇女用药前应停止哺乳。

[儿童用药]

儿童患者慎用，并给予适当监测；由于该药对新生儿和婴幼儿的安全性尚未确定，建议不用该药。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]

老年患者的生理机能比较低，需观察患者的状态，注意用量及间隔，慎重给药。其安全性和有效性尚未建立。

[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。

[药理毒理]

药理：本品为利用基因重组技术生产的人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）。与天然产品相比，生物活性在体内、外基本一致。rhG-CSF是调节骨髓中粒系造血的主要细胞因子之一，选择性作用于粒系造血祖细胞，促进其增殖、分化，并可增加粒系终末分化细胞的功能。

毒理：急性毒性：小鼠尾静脉一次注射5040 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 本品，相当于一般临床注射剂量的1000倍。连续观察10天，未观察到中毒反应。

亚急性毒性：对小鼠给药4周（静脉、皮下注射），13周（静脉注射）的无作用剂量为1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 。给予10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上时，可见鼠后肢股骨内膜的骨吸收与骨形成、ALP上升、脾脏重量增加等现象。在4周、13周给药（静脉注射）试验中，这些现象在停药后消失。对猴给药4周、13周（静脉注射）的无作用剂量分别为10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上，用1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 的剂量

给药4周后发生急剧的白细胞数增加（为给药前的15~28倍），被认为是发生脑出血死亡的原因，而用100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 的剂量给药13周末出现死亡。另外，在各个有效剂量内可见骨髓中的原红细胞减少、脾脏肿大等现象。13周给药试验在停药以后，上述现象恢复正常。幼鼠的试验结果与成年鼠的结果一样，药理作用及毒性均未见差异。

慢性毒性：180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 给Beagle狗连续皮下注射rhG-CSF 29天可产生较明显的毒副作用，主要表现为间歇性体温升高，食欲减退，部分动物心电图II导T波倒置加深，注射部位皮肤增厚或出现红斑，皮下组织高度水肿，炎性细胞大片浸润，局灶性片状坏死，部分动物骨髓原始细胞增生，脾脏增大，脾细胞增长活跃，AST和T-Bil一过性增高，个别动物肝细胞有病理改变。但上述变化在停药30天可恢复正常。60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量长期给药可产生轻度的毒性反应，主要表现为部分动物发热，食欲减退，对注射局部皮肤组织的刺激性损伤，对骨髓和脾脏产生比180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量较轻的可逆性病理变化。20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量长期给药未见对Beagle狗产生明显的毒性反应。rhG-CSF 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 长期皮下注射对Beagle狗是安全剂量，该剂量为本品临床常用剂量5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的4倍。rhG-CSF连续皮下注射90天对大鼠的毒性随剂量的增加有明显的毒效关系。

500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 是有明显毒性的剂量，在此剂量下，动物体重1周后增长速度低于对照组，雄性动物直到试验结束仍未恢复到正常水平，且差异显著。AST于30天时一过性增高，超出正常范围。与造血有关的指标中，骨髓象30天的粒系比例较对照组升高，红系相对降低，粒红比差异显著。脾脏脏器系数在30、60天时明显高于对照组和其他各组。网织红细胞也高于对照组。其他指标未见明显异常。100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 可认为是基本无毒性反应的剂量，为临床常用剂量的20倍。该组动物给药3周、4周时，动物有短时的体重降低，30天时网织红细胞一过性较对照组升高，骨髓象中粒红比明显高于对照组，可能是该药对粒系的药效反应。20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 为安全剂量，是临床常用剂量的4倍。在90天连续给药过程中均未见本品对动物有明显的毒性影响，仅骨髓象中粒红比例较对照组高，考虑为制品本身的药效作用。

生殖毒性：分别在鼠妊娠前、妊娠初期和器官形成期给药（静脉注射），对亲代动物的生殖能力、胎儿、新生鼠的无作用剂量均为500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上。在围产期、哺乳期给药，对亲代动物的生殖能力、新生鼠的无作用剂量分别为100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上、4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ，在20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上时可见新生鼠的发育抑制。另外，在兔器官形成期给药（静脉注射），对亲代动物的生殖能力、胎儿的无作用剂量分别为20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ，在80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 时出现母体动物的泌尿生殖器出血伴流产，在20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上时存活的胎儿数减少。所有的试验中均未见致畸作用。

抗原性：给豚鼠、兔及鼠同时用免疫增强剂（FCA或氢氧化铝凝胶）时出现抗原性，而在单独给药时未见抗原性。用兔做大肠杆菌异种蛋白抗原性试验，并用FCA时可见抗体效价升高，而单独用本药时未见抗体效价的升高。另外，在临床试验中，未发现针对本药的抗体产生及来源于大肠杆菌的异种蛋白的抗体效价的升高。

其他：全身过敏反应试验、致突变试验、局部刺激性试验及致热试验均未见异常。

[药代动力学]

本品经静脉或皮下注射后主要分布在肾脏、骨髓和血浆中，以氨基酸代谢途径被降解，并主要由尿排泄。经皮下注射时，半衰期为3.5小时，清除率为0.5~0.7ml/min/kg。

[贮藏]

于2~8℃避光贮藏。

[包装]

直接接触药品的包装材料和容器为：预灌封注射器；每小盒1支。

[有效期]

36个月

[执行标准]

《中国药典》2015年版三部、注册标准

[批准文号]

125 μg (1000万IU) /0.5ml/支：国药准字S20033047
200 μg (1600万IU) /0.5ml/支：国药准字S20033047
300 μg (2400万IU) /0.5ml/支：国药准字S19990042

[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
电话：0592-6889111
传真：0592-5156558
网址：<http://www.amoytop.com>