

新藥介紹- Pegfilgrastim (Neulasta®) 倍血添注射劑

李書琪 程思偉

一、前言

嗜中性白血球減少症(Neutropenia)是化學治療中常見的副作用，可能增加病人的感染風險、產生嗜中性白血球減少症合併發燒、導致住院或住院時間延長、使生活品質下降！除此之外，也常因白血球數目降低，而延後化學治療或是降低化學治療之劑量。對於化學療法後引發的嗜中性白血球減少症合併發燒，預防性給予顆粒性白血球聚落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)，可降低因接受化學治療而引起嗜中性白血球減少的風險。

臨床上常使用的顆粒性白血球聚

落刺激因子有filgrastim，filgrastim是含有175個胺基酸的蛋白質，由*Escherichia coli*合成，分子量約為19千道爾頓(kD)，院內有75mcg/0.3ml/amp及300mcg / 0.7ml /amp兩種規格，可以皮下或靜脈注射，半衰期為1.8至3.5小時。本次介紹的新藥Neulasta®，即是filgrastim與單甲氧基聚乙二醇的共價結合物，平均分子量為39kD，運用結構上的變異，減少腎臟清除率、增加排除半衰期而延長作用，而且Neulasta®是以填充針筒、皮下注射使用，跟傳統的filgrastim相比，操作上方便許多。

二、適應症與作用機轉

Pegfilgrastim為群落刺激分子，作用在造血細胞上，經由與專一性的細胞表面受體結合後，能刺激增生、分化、活化細胞功能適用於非骨髓性癌症患者在接受易

引起臨床上有顯著發生率的嗜中性白血球減少症合併發燒之骨髓抑制性抗癌藥物治療時，以降低嗜中性白血球減少症合併發燒為表現之感染發生率。

三、用法用量

Neulasta®是裝在供皮下注射之0.6ml的預充填針筒內，每一針筒含有6mg的pegfilgrastim。成人建議劑量為每一化學療

法週期單一皮下注射6mg，請勿再使用細胞毒性化學療法前14天到細胞毒性化學療法後24小時的期間給予Neulasta®。

四、藥物動力學

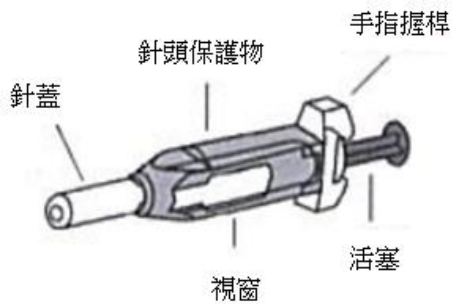
Pegfilgrastim的藥物動力學為非線性，在血清中與嗜中性白血球受體結合，皮下注射後的半衰期為15到80個小時，變異性

很大，而在性別、年齡、腎功能不全者的比較上，藥物動力學沒有明顯差異。

五、注射方式

1. 使用前將Neulasta[®]從冷藏區取出，置於室溫約30分鐘，並清潔雙手。
2. 由包裝及托盤中取出針筒，確認藍色塑膠針頭保護物是覆蓋在玻璃針筒的筒管上，經由針頭保護物的視窗握住針筒，並讓針筒朝上，小心拉出針蓋後，平放在清潔的檯面。
3. 檢查針筒內的氣泡。假如有氣泡，用手指輕敲針筒直到氣泡上升至針筒的頂端，緩慢地推活塞直到氣泡跑出針筒。
4. 選擇注射部位。4個建議部位為上臂外部、腹部(避開肚臍周圍2英吋)、大腿中央前方與臀部的上外部，並以酒精消毒此部位。
5. 用一手在已消毒的注射部位捏起對折的皮膚，另一手以拇指及食指抓住針頭保護物的兩側、拿起預填充針筒，注射時握住針頭保護物的視窗，將針頭以90度角或45度角刺入皮膚。

6. 針頭刺入後，放開皮膚，稍微回抽活塞，假如沒有血液，慢慢地一直向下推活塞直到所有的Neulasta[®]被注入。假如有血液出現在針筒，請勿注射，因為針筒已穿入血管，此時將針筒抽回並棄置在防止穿刺的容器中，以新的預填充針筒重複前述步驟。
7. 當針筒變成空的，抽回皮膚上的針頭，在注射部位放置一個棉花球或紗布並緊壓數秒。
8. 注射完畢後，請勿重新蓋回針頭，雙手請保持在針頭後面，用一隻手握住塑膠手指握桿，另一隻手抓住藍色針筒保護物、並滑動藍色保護物直到針頭完全被蓋住，且發出喀擦聲。
9. 準備容器放置用過的Neulasta[®]預填充針筒及針筒保護物，並予以標示，放在孩童拿不到的地方。



圖一、Neulasta®預填充針筒。



圖二、注射完畢後，滑動藍色保護物之圖示。

六、警語及注意事項

常見的不良反應有骨痛、肌肉痛，通常可使用非aspirin的口服止痛藥緩解，而嚴重不良反應包括脾臟破裂、急性呼吸道窘迫症候群、嚴重過敏反應與微血管滲漏症候群(全身性水腫、低蛋白血症、低血壓、體重增加、血液濃縮，嚴重時可發生多器官功能衰竭)，若注射後出現左上腹疼痛、呼吸急促、臉紅、暈眩、起疹子及其他嚴重反應，應與醫師聯絡。

對於患有鐮狀細胞疾病(sickle-cell disease, SCD)的病人，使用Neulasta®可能會發生嚴重甚至致死性的鐮狀細胞危象，症狀包含胸部、腹部、雙臂和雙腿的劇烈

疼痛，導因於大量的鐮狀細胞黏在一起、聚集在血管裡；因為pegfilgrastim與filgrastim作用的G-CSF受體也存在於腫瘤細胞株上，若用於骨髓癌症及骨髓發育不良症候群，有刺激腫瘤生長、惡化疾病的可能。

對於pegfilgrastim或filgrastim有嚴重過敏反應病史的患者禁用Neulasta®；加拿大仿單額外加註另一則禁忌症：對由*E. coli*合成的蛋白質過敏者也應禁用。此外，單次使用預填充針筒上的針蓋含有乾的自然橡膠(乳膠)，對該物質過敏者也不可使用的。

七、特殊族群的使用

1. 懷孕、哺乳、小兒

目前缺乏對於懷孕婦女、哺乳婦女、小於18歲的兒童或青少年的研究，安全性與有效性尚未確立。假如已懷孕、計畫生育、可能哺乳，在使用Neulasta®前請告知醫師。

2. 腎功能不全

Neulasta®的藥物動力學不受到腎功能不良的影響，因此不須調整劑量。

3. 老年人

臨床試驗中，65歲及以上的老年人，與較年輕者相比，未觀察到安全性與有效性的差別。

八、保存

Neulasta®應置於盒中避光、冷藏(2~8°C)保存，避免震搖，直到使用前才拆封，若放置於室溫超過48小時需丟棄；若意外冰凍，在給藥前放於冷藏，若再次

冷凍，則需丟棄。

Neulasta®的溶液是透明無色的，若預充填針筒中的溶液變色或混濁、或呈現塊狀、顆粒，請勿使用。[4]

九、結論

Pegfilgrastim (Neulasta®)是由filgrastim與單甲基聚乙二醇的共價結合物，在安全性和有效性來看，與filgrastim差異不大，皆能預防化學療法引發中性球低下造成的併發症，而就使用方式與藥物動力學來

看，Neulasta®除了方便外，顯著延長的半衰期使得作用時間更長，也減少了以往施打藥物的頻率，在病人的照護上是有助益的。

十、參考資料

1. John R Wingard, MD : Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia in high-risk adults. In : Uptodate.(Accessed on Sep 13, 2016.)
2. Aapro MS BJ, et; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011;47:8-32
3. Neulasta中文仿單
4. Lexicomp
5. 倍血添注射劑Neulasta®醫藥科技評估報告