

Rare but Strong Together



罕见 但彼此坚强.....

II

罕见病 治疗药物

刘书春 刘昌治 主编

**NEW AND ORPHAN DRUGS
FOR RARE DISEASE THERAPEUTICS**

本书为介绍罕见病治疗药物系列用书的第2册，收录的治疗药物中，同时包括了广大中老年人用于治疗亦可用于预防绝经后妇女和男子的骨质疏松症的药物。这类药品国外于2011年正式定义为“骨改良药”，主要有：阿仑膦酸钠维D₃、阿仑膦酸钠维D₃钙、利塞膦酸钠钙、利塞膦酸钠、唑来膦酸、伊班膦酸钠、米诺膦酸、地诺单抗等，可提高患者的骨质量、减少骨折的发生率，服用方便，依从性好。例如其中阿仑膦酸钠只需每周服用一次，利塞膦酸钠只需每月服药一次即可，地诺单抗只需每6个月皮下注射一次，唑来膦酸只需每年静脉输注一次。内容新颖翔实，颇值一读。

江苏科学技术出版社

Rare but Strong Together

罕见 但彼此坚强.....

NEW AND ORPHAN DRUGS FOR RARE DISEASE THERAPEUTICS

罕见病 治疗药物 II

主 编 刘书春 刘昌治

副主编 陈 跃 王继业

编写人员(以姓氏拼音为序)

陈 跃 丁溥一 刘昌治

刘书春 刘正昉 卢亦鲁

帅武平 王继业 徐蕙芬

余建恒 赵振卿 周旭炜

江苏科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

罕见病治疗药物. Ⅱ / 刘书春等主编. —南京:江苏科学技术出版社, 2012. 12

ISBN 978-7-5537-0254-4

I. ①罕… II. ①刘… III. ①疑难病—药理学 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 267681 号

罕见病治疗药物 Ⅱ

主 编	刘书春 刘昌治
责任编辑	庞啸虎
责任校对	郝慧华
责任监制	曹叶平 方 晨

出版发行	凤凰出版传媒股份有限公司 江苏科学技术出版社
出版社地址	南京市湖南路 1 号 A 楼, 邮编: 210009
出版社网址	http://www.pspress.cn
经 销	凤凰出版传媒股份有限公司
照 排	南京紫藤制版印务中心
印 刷	江苏凤凰数码印务有限公司

开 本	880 mm×1 230 mm 1/32
印 张	10.75
字 数	375 000
版 次	2012 年 12 月第 1 版
印 次	2012 年 12 月第 1 次印刷

标 准 书 号	ISBN 978-7-5537-0254-4
定 价	40.00 元

图书如有印装质量问题,可随时向我社出版科调换。

Rare but Strong Together

罕见 但彼此坚强

NEW AND ORPHAN DRUGS FOR RARE DISEASE THERAPEUTICS

内 容 提 要

随着生物学的发展,人们进入了基因时代,推动了现代医学的进步。过去很多疑难病症特别是临床少见的罕见病,通过基因检测等方法认清了病因所在。同样,通过重组DNA技术、化学合成,生产了数以百计的新药,过去许多不治之症,在今天有了希望。为此,本书就近些年来对于罕见病使用的罕用药,做了比较详细的介绍。目前,我国罕见病患者估计至少有几百万人,渴望着药物治疗。本书可作为基层医务工作者案头参考书,亦可为广大罕见病患者全面了解、正确使用及选购罕用药的良师益友。

本书为介绍罕见病治疗药物系列图书的第2册。第1册已于2011年12月由江苏科学技术出版社出版。

寄 语 期 盼

作为罕见病患者及其亲属,首先要科学地认识和对待遗传性疾病,配合医师积极治疗,提高生活质量。正确处理好患者婚姻与生育问题,应该破除传宗接代、多子多孙的陈旧观念。对那些严重遗传性疾病,特别是有家族史者必须禁止生育,已妊娠者必须立即终止,不能姑息迁就,不能存在侥幸心理。绝不要让我们的子孙后代重蹈覆辙,再次患上罕见病,重演那种悲惨的一幕,导致患者终生遭受折磨,陷入沉重的痛苦深渊;家庭支离破碎,生活拮据,给自己和社会带来沉重的经济负担。为了明天,为了下一代,共同努力从严治理环境污染、食品污染,共同构建绿色生活,切实稳定低生育水平,注重优生优育,远离罕见病。让我们家庭的每个成员、让我们社会的每个家庭都能永远健康、幸福地生活在阳光灿烂的春天里。

摘自《罕见病治疗药物I》概述。

序

许多罕见病的诊断和治疗,仍是目前全球医学界长期以来存在的一大难题。近三十年来,部分国家在行政部门的关注和相关政策的倾斜下,有了很大的进步和改善。但是,如今大多数罕见病患者仍然处于“缺医少药”或“不堪重负”的状况,未能获得及时的诊断和治疗。甚者,人们对罕见病的知晓率也很低,且相关的著作亦属罕见。尤其自21世纪以来,至今我也从未见到此类书籍。而《罕见病治疗药物》的编者们率先撰写了国内第一本属于罕见病的新药手册,为临床从事罕见病患者这一庞大弱势群体医疗康复的医务工作者,提供了内容比较新颖详细的资讯。该书主编刘昌治是我的同学,他亦体弱多病,在这种情况下编写此书,我很感动,患者也应感谢他们。

中国科学院院士 周俊

前 言

本书收录的罕见病治疗药物,主要是指对罕见病具有特定治疗作用的罕用药(或称孤儿药, orphan drug),有关罕见病对症治疗使用的占有一定地位的少数新药亦一并纳入,至于其他一般药品则未予收录,需要了解时请参阅《中国国家处方集》(CNF1)2010 版,或其他药物手册。这次收录的罕用药绝大多数是新药,包括美国 FDA 于 2011、2012 年新批准上市的新药,例如治疗 I 型戈谢病的他利苷酶 α (Elelyso), 治疗囊性纤维化的特异性 CFTR 增效剂、靶向 G551D 突变的新药埃卡托 (Kalydeco) 和囊性纤维化引起的胰腺分泌功能障碍的替代治疗药胰脂酶 (Ultresa、Pertzye), 治疗遗传性血管性水肿急性发作的埃卡替班 (Firazyr), 治疗基底细胞癌综合征的维莫德吉 (Erivedge), 治疗骨质疏松等症药物新制剂阿仑膦酸钠泡腾片 (Binosto) 每周只需服用一次即可。

本书罕见病的排列顺序主要是参考我国台湾地区罕见病病种与分类(《罕见病治疗药物 I》附录 1)的代码排序。疾病名称的中文名词,主要依据王晓鹰、章宜华主编的《英汉医学词典》。

本书选入的罕见病的依据:一是社会民生关注较多的一些疾病;二是这些疾病目前在国外已经有了批准上市或个别已经进入 II、III 期临床试验有望即将上市的罕用药。本书为第二册(《罕见病治疗药物 II》),今后还将陆续编写出版。

本书收录的疾病均有一般简介,以期能与药物治疗相呼应。

本册收录的五十多种药物,做了比较详细的介绍。每个品种具体内容包括:名称与一般描述、临床药理(作用及其机制、药动学、药效学)、适应证、注意事项(包括警告、孕期危险等级、药物过量、药物相互作用)、禁忌证、不良反应、用法与用量、制剂与规格(包括贮存)、制造商或销售商。

本系列图书自第 2 册起,每册书均在书末附有已出图书收录的药品总目录,以便读者检索。

本书列有制造商或销售商,主要为该产品的原研发和投产单位,收录的目的是为了给罕见病患者遇需求时,可通过慈善机构等部门与厂家直接联系提供服务。至于国内外仿制药的商品名和生产厂商,可查阅国内其他有关书籍或资料,一般未予收录。

自本册起凡小分子化合物的新药包括可能有望上市的且已进入 II、III 期临床试验的新的小分子实体(NME),其化学结构式均予列出。目的是期望国内医药界、化工界同道,通过化学结构与药理作用之间的必然联系,运用化学修饰/改构等手段,寻找出疗效相似或更好,或者不良反应更少的药物,服务于罕见病患者。

罕用药大多是经相关国家“绿色通道”按特殊审批程序被快速批准上市的,因为是“罕见”,能纳入临床试验的病例数受限,且病情不尽相同,亦有不同地域等条件差别。因此,临床试验是在广泛不同条件下进行的,某一药临床试验观察到的不良反应率,不能与另一药的临床试验发生率直接相比较,而且可能不完全反映实践中观察到的发生率。所以本书在“不良反应”一项中提及的发生率仅供参考。

本书对药物用法、计算等的表达,采用当今国际共识的、用斜线表示的简明格式,该斜线(/)作“每”(per)解。例如:0.3 mg/kg/周,表示每周每千克体重用量为 0.3 mg。

值得提出的一点是,如今在国际上开发的新药(包括罕用药)属于生物制品的品种愈来愈多,其中有的已过了保护期,列入仿制范围,成为仿制药。但是由于生物制品的特殊性,其安全、有效性和质量控制与其系统的生产工艺过程密切相关,所以与化学药品不同的是,生物制品没有真正的仿制药。临床医师在选用新的仿制药时,必须注意仿制药与原研药之间,应具有同质性,即药学等效与生物等效,才能确保具有相同临床疗效,不产生新的可能的不良反应,方具有原研药的可替代性。如是才能确立药品的安全性和有效性。

承蒙我国著名科学家、中国科学院周俊院士为本书作序和指导,表示衷心感谢。在编写中,分子生物学部分王继业博士给予热忱相助,谨致谢意。

本书的编写宗旨,是愿通过这本小册子向罕见病患者和临床医疗工作者提供一些安全有效的治疗线索和对策。限于水平,不妥之处在所难免,望读者不吝指正。

刘书春 刘昌治
2012 年 12 月于杭州

医学遗传学概述

一、遗传学研究范围

遗传学(genetics)的研究范围包括遗传物质的本质、遗传物质的传递和遗传信息的实现三个方面。遗传物质的本质包括它的化学本质、它所包含的遗传信息、结构、组织和变化等;遗传物质的传递包括遗传物质的复制、染色体的行为、遗传规律和基因在群体中的数量变迁等;遗传信息的实现包括基因的原始功能、相互作用、调控,以及个体发育中的基因的作用机制等。

从 1953 年美国分子生物学家沃森等人提出 DNA 的双螺旋结构开始,20 世纪 50 年代只是在 DNA 分子结构和复制方面取得了一些成就,而遗传密码、mRNA、tRNA、核糖体的功能等则几乎都是 20 世纪 60 年代才得以初步阐明。

分子遗传学是在微生物遗传学和生物化学的基础上发展起来的。分子遗传学的基础研究工作都以微生物,特别是以大肠杆菌和它的噬菌体作为研究材料完成的;它的一些重要概念,如基因和蛋白质的线性对应关系、基因调控等也都来自微生物遗传学的研究。分子遗传学在原核生物领域取得上述许多成就后,才逐渐在真核生物方面开展起来。

遗传工程是在细菌质粒和噬菌体以及限制性内切酶研究的基础上发展起来的,它不但可以应用于工、农、医各个方面,而且还进一步推进了分子遗传学的研究。免疫学在医学上极为重要,已有相当长的历史。按照一个基因一种酶假设,一个生物为什么能产生无数种类的免疫球蛋白,这本身就是一个分子遗传学问题。自从澳大利亚免疫学家伯内特在 1959 年提出了克隆选择学说以后,免疫机制便吸引了许多临床遗传学家的注意。目前,免疫遗传学既是遗传学中比较活跃的领域之一,也是分子遗传学的活跃领域之一。

二、遗传学的基本内容

一个受精卵通过有丝分裂而产生无数具有相同遗传组成的子细胞,它们怎样分化成为不同的组织是一个遗传学课题,有关这方面的研究属于发生遗传学。由一个受精卵产

生的免疫活性细胞能够分别产生各种不同的抗体球蛋白,这也是遗传学的一个课题,它的研究属于免疫遗传学。

从噬菌体到人,生物界有基本一致的遗传和变异规律,所以遗传学原则上不以研究的生物对象划分学科分支。人类遗传学的划分是因为研究人的遗传学与人类的幸福密切相关,而系谱分析和双生儿法等又几乎只限于人类的遗传学研究。

更多的遗传学分支学科是按照所研究的问题来划分的。例如,细胞遗传学是细胞学和遗传学的结合;发生遗传学所研究的是个体发育的遗传控制;行为遗传学研究的是行为的遗传基础;免疫遗传学研究的是免疫机制的遗传基础;药物遗传学则专门研究人对药物反应的遗传规律和物质基础。

从应用角度看,医学遗传学是人类遗传学的分支学科,它研究遗传性疾病的遗传规律和本质;临床遗传学则研究遗传病的诊断和预防;优生学则是遗传学原理在改良人类遗传素质中的应用。生物化学方法几乎为任何遗传学分支学科的研究所普遍采用,更是分子遗传学所必需的。分子遗传学中的重组 DNA 技术或遗传工程技术已逐渐成为遗传学研究中的有力工具。

三、医学相关的遗传学研究

医学遗传学的目的是了解基因变异与人类健康和疾病的关系。当寻找一个可能与某种疾病相关的未知基因时,研究者通常会用遗传连锁和遗传系谱来定位基因组上与该疾病相关的区域。在群体水平上,研究者会采用孟德尔随机法来寻找基因组上与该疾病相关的区域,这一方法也特别适用于不能被单个基因所定义的多基因性状。一旦候选基因被发现,就需要对模式生物中的对应基因(直系同源基因)进行更多的研究。对于遗传性疾病的研究,越来越多发展起来的研究基因型的技术也被引入到药物遗传学中,来研究基因型如何影响药物反应。

癌症虽然不是传统意义上的遗传病,但被认为是一种遗传性疾病。癌症在机体内的产生过程是一个综合性事件。机体内的细胞在分裂过程中有一定几率会发生突变。这些突变虽然不会遗传给下一代,但会影响细胞的行为,在一些情况下会导致细胞更频繁地分裂。有许多生物学机制能够阻止这种情况的发生:信号被传递给这些不正常分裂的细胞并引发其死亡,但有时更多的突变使得细胞忽略这些信号。这时机体内的自然选择和逐渐积累起来的突变使得这些细胞开始无限制生长,从而成为癌症性肿瘤(恶性肿瘤),并侵犯机体的各个器官。

四、相关研究技术

琼脂平板上的大肠杆菌菌落是细胞克隆的一个例子,常用于分子克隆。研究人员可以在实验室中对 DNA 进行操纵。限制性内切酶是一种常用的剪切特异性序列的酶,用于制造预定的 DNA 片断。然后利用 DNA 连接酶将这些片断重新连接,通过将不同来源的 DNA 片断连接到一起,就可以获得重组 DNA。重组 DNA 技术通常被用于在质粒(一种短的环形 DNA 片断,含有少量基因)中,这常常与转基因生物的制造有关。将质粒转入细菌中,再在琼脂平板培养基上生长这些细菌,然后研究者们就可以用克隆菌落来扩增插入的质粒 DNA 片断,这一过程就被称为分子克隆。

DNA 还能够通过一个被称为聚合酶链反应(PCR)的技术来进行扩增。利用特定的短的 DNA 序列,PCR 技术可以分离和扩增 DNA 上的靶区域。因为只需要极少量的 DNA 就可以进行扩增,该技术也常常被用于 DNA 检测,即检测特定 DNA 序列的存在与否。

五、DNA 测序与基因组

DNA 测序技术是遗传学研究中发展起来的一个最基本的技术,它使得研究者可以确定 DNA 片段的核苷酸序列。由桑格和他的同事于 1977 年发展出来的链终止测序法现在已经是 DNA 测序的常规手段,在这一技术的帮助下,研究者们能够对与人类疾病相关的 DNA 序列进行研究。

由于测序已经变得相对廉价,而且在计算机技术的辅助下,可以将大量不同片断的序列信息连接起来,因此许多生物(包括人类)的基因组测序已经完成。这些技术也被用在测定人类基因组序列,使得人类基因组计划得以在 2003 年完成。随着新的高通量测序技术的发展,DNA 测序的费用被大大降低,许多研究者希望能够将测定一个人的基因组信息的价格降到 1 000 美元以内,从而使大众测序成为可能。

大量测定的基因组序列信息催生了一个新的研究领域——基因组学(genomics),研究者可以利用计算机软件查找和研究生物的全基因组中存在的规律。基因组学也能够被归类为生物信息学,即利用计算的方法来分析生物学数据。

六、医学遗传学的实践

遗传学研究同人类本身密切相关。由于医学遗传学研究的开展,特别是应用体细胞

遗传学和生化遗传学方法所取得的进展,对于遗传性疾病的种类和原因已经有了很多的了解;产前诊断和婴儿的遗传性疾病诊断已经逐渐推广;某些遗传性疾病的药物治疗也在研究中。药物遗传学和药物学有密切的关系,毒理遗传学关系到药物的安全使用 and 环境保护。遗传工程技术对遗传性疾病进行基因治疗正在探索中,人类遗传学研究也是优生学的基础。

遗传学研究为致癌物质的检测提供了一系列的方法。虽然目前治疗癌症还没有十分有效的方法,但在环境污染日益严重的今天能够有效地检测环境中的致癌物质,便是一个重大的进展。癌症患病的倾向性是遗传的,癌症的起因又同 DNA 损伤修复有关;近年来,癌基因的发现进一步说明了癌症和遗传的密切关系,从长远的观点来看,遗传学研究必将为全面控制癌症做出贡献。

许多遗传学分支的研究都采用了分子遗传学手段,特别是重组 DNA 技术。即使是有关群体的遗传学研究也受分子遗传学的影响。随着基因组研究向各学科的不断渗透,这些学科的进展达到了前所未有的高度。在法医学上,STR 位点和单核苷酸(SNP)位点检测分别是第二代、第三代 DNA 分析技术的核心,是继限制性片段长度多态性(RFLPs)、可变数量串联重复序列多态性(VNTRs)研究而发展起来的检测技术。作为最前沿的刑事生物技术,DNA 分析为法医物证检验提供了科学、可靠和快捷的手段,使物证鉴定从个体排除过渡到了可以做同一认定的水平。随着 DNA 技术的发展和应用,DNA 标志系统的检测将成为破案的重要手段和途径。此方法作为亲子鉴定已经是非常成熟的,也是国际上公认的最好的一种方法。

浙江大学医学院附属第一医院主任医师



目 录

- 0303 **戈谢病** 001
他利苷酶 α Taliglucerase alfa 001
- 0314 **线粒体缺陷** 005
左卡尼汀 Levocarnitine 012
艾地苯醌 Idebenone 017
- 0405 **囊性纤维化** 022
链道酶 α Dornase alfa 024
埃卡托 Ivacaftor 026
阿特鲁仑 Ataluren 033
妥布霉素 Tobramycin 035
氨曲南 Aztreonam 039
左氧氟沙星 Levofloxacin 042
阿托伐醌 Atovaquone 043
胰脂酶 Pancrelipase(Ultresa) 048
胰脂酶 Pancrelipase(Creon) 051
胰脂酶 Pancrelipase(Zenpep) 053
胰脂酶 Pancrelipase(Pancreaze) 055
胰脂酶 Pancrelipase(Pancrecarb) 057
胰脂酶 Pancrelipase(Pertzye) 059
- 0602 **X-连锁低磷酸盐血症佝偻病** 061
磷酸钠口服溶液 Oral Sodium Phosphate Solution 063
阿法骨化醇 Alfacalcidol 065
- 0703 **脊髓小脑性共济失调** 068
他替瑞林 Taltirelin 074

- 0711 **肌萎缩侧索硬化** 077
盐酸乙哌立松 Eperisone Hydrochloride 080
利鲁唑 Riluzole 082
依达拉奉 Edaravone 087
奥利索西 Olesoxime 090
右普拉克索 Dexpramipexole 091
- 0717 **先天性痛不敏感症合并无汗症** 093
盐酸纳洛酮 Naloxone Hydrochloride 094
- 0902 **迪谢内肌营养不良** 102
屈沙培森钠 Drisapersen Sodium 109
依替利森 Eteplirsen 111
- 0910 **贝克尔肌营养不良** 113
- 0906 **强直性肌营养不良** 114
莫达非尼 Modafinil 117
阿莫达非尼 Armodafinil 125
- 0911 **先天性副肌强直** 129
- 0912 **安德森-泰维综合征** 132
- 1001 **成骨不全症** 135
唑来膦酸 Zoledronic Acid 146
米诺膦酸 Minodronic Acid 159
地诺单抗 Denosumab 160
- 1002 **软骨发育不全** 168
特立帕肽 Teriparatide 171
- 1003 **骨硬化症** 177
骨化三醇 Calcitriol 180
- 1004 **进行性骨化性纤维发育不良** 189
- 1005 **原发性变形性骨炎** 191
依替膦酸二钠 Etidronate Disodium 192
氯膦酸二钠 Clodronate Disodium 195
帕米膦酸二钠 Pamidronate Disodium 199
-

- 阿仑膦酸钠 Alendronate Sodium 204
- 阿仑膦酸钠维 D₃ Alendronate Sodium/Cholecalciferol 209
- 阿仑膦酸钠维 D₃ 钙 Alendronate Sodium/Cholecalciferol and Calcium Carbonate 214
- 替鲁膦酸二钠 Tiludronate Disodium 215
- 伊班膦酸钠 Ibandronate Sodium 218
- 利塞膦酸钠 Risedronate Sodium 220
- 利塞膦酸钠钙 Risedronate Sodium with Calcium Carbonate 227
- 1008 **脊椎骨骺发育不全** 228
- 1101 **马方综合征** 230
- 1402 **假性甲状旁腺功能减退症** 233
- 〔附〕继发性甲状旁腺功能亢进症** 236
- 帕立骨化醇 Paricalcitol 238
- 多西骨化醇 Doxercalciferol 246
- 马沙骨化醇 Maxacalcitol 249
- 盐酸西那卡塞 Cinacalcet Hydrochloride 252
- 盐酸司维拉姆 Sevelamer Hydrochloride 257
- 碳酸司维拉姆 Sevelamer Carbonate 261
- 碳酸镧 Lanthanum Carbonate 263
- 1406 **拉伦综合征** 266
- 美卡舍明复合物 Mecasermin Rinfabate 266
- 1410 **1 α -羟化酶缺乏症** 271
- ICD—10 **C44 基底细胞癌综合征** 273
- 维莫德吉 Vismodegib 274
- 氨基酮戊酸甲酯 Methyl Aminolevulinate 278
- ICD—10 **D84.1 遗传性血管性水肿** 282
- C1 酯酶抑制物(人) C1 Esterase Inhibitor(human), (Cinryze) 284
- C1 酯酶抑制物(人) C1 Esterase Inhibitor(human), (Berinert) 288
- 依卡兰肽 Ecallantide 291
- 埃卡替班 Icatibant 293

ICD—10 M35.2 白血病 298

沙利度胺 Thalidomide 299

英夫利西单抗 Infliximab 305

附录 1 药品名称中文索引 312

附录 2 药品名称英文索引 315

附录 3 疾病名称中文索引 319

附录 4 疾病名称英文索引 322

《罕见病治疗药物 I》、《罕见病治疗药物 II》收载药品索引 325

酶 α 为一单体糖蛋白, 含有 4N-连接的糖基化位点, $M_r = 60\ 800\ Da$ 。本品与天然存在的人葡糖脑苷脂不同之处是在 N-末端有两个氨基酸和 C-末端增至 7 个氨基酸。他利苷酶 α 是一个在糖基化位点有末端甘露糖的低聚糖侧链的糖基化蛋白。他利苷酶 α 的甘露糖-末端的低聚糖侧链, 能被具胞吞作用的巨噬细胞碳水化合物受体(carbohydrate receptors)特异性地识别, 而该细胞的溶酶体正是戈谢病大量糖脂蓄积处。

[临床药理] 本品能催化葡糖脑苷脂水解, 生成葡萄糖和神经酰胺。临床试验, 本品可使肝、脾缩小, 改善贫血和血小板减少症。

临床给戈谢病患者($n=29$)静脉注射 30 U/kg 或 60 U/kg, 于第 1 周和第 38 周测定药动学参数。30 U/kg 和 60 U/kg 两个剂量组的中位数清除率(CL)分别为 30 U/h 和 20 U/h, 中位数稳态分布容积(V_{ss})在 7.30~11.7 L, 至输注末了时血清浓度迅速下降, 两种剂量组的中位数终末半衰期为 18.9~28.7 分钟。本品于大剂量时参数呈非线性。两种剂量组重复给药, 男女之间参数亦无明显差异。重复用药无显著蓄积作用。

[适应证] 本品为供静脉输注的具水解溶酶体内葡糖脑苷脂的特异性酶。用于 I 型戈谢病成年患者长期酶替代治疗(ERT)。

[注意事项] 过敏性(anaphylaxis): 像所有静脉输注蛋白制品一样, 都有可能产生严重变态反应(allergic reaction)。已有报告患者使用本品治疗产生过敏反应。一旦发生, 必须立即停药, 并开始给予对症治疗。输液反应(包括变态反应)的定义是反应发生在输液的 24 小时内。临床试验中有 44%~46% 患者出现反应, 最常见的症状是: 头痛 16%、胸痛或不适 6%、乏力 7%、疲劳 5%、荨麻疹 7%、红斑 5%、血压升高 5%、背痛及关节痛 7%、脸红 6%。其他输液或变态反应包括: 血管性水肿、喘息、气短、咳嗽、紫绀及低血压。这些反应大多数是轻微的, 无需介入治疗。此外, 根据输液反应的反应类型和严重程度, 在处置方面, 可减慢输注速度或采用药物治疗, 如抗组胺药和退热药。对于某些患者需要对症治疗时, 亦可考虑用抗组胺药预处理和/或糖皮质激素, 预防随后输注时的反应, 但没有必要作为常规处置。

孕期危险等级: B 级。

妊娠期妇女使用本品, 仅限于有明确诊断必需时。哺乳期妇女的用药尚无研究资料, 亦未知其是否自乳汁排泄。因此, 当哺乳期妇女使用本品时需慎重。

儿童用药的安全性和有效性尚未确立, 曾有 1 例 8 岁儿科患者出现严重不良反应(胃肠炎)。

药物过量: 未经历过药物过量。

药物相互作用:目前尚未见报道。

[禁忌证] 无。

[不良反应] 据Ⅲ期临床试验,戈谢病患者 60 例(男 31 女 29),年龄 13~74 岁,给予本品静脉输注 11~73 U/kg,每 2 周注射一次。其中 24 例治疗超过 2 年、4 例超过 3 年。重要的不良反应是过敏反应、变态反应和输液反应。有 1 例患者出现Ⅲ型免疫介导的皮肤反应。最常见的需要干预的不良反应是输液反应。

本品治疗中患者($n=32$)发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应有:输液反应 44%、上呼吸道感染/鼻咽炎 22%、咽炎/喉部感染 19%、头痛 19%、关节痛 13%、流感 13%、尿路感染/肾盂肾炎 9%、背痛 3%。临床试验中报告的其他不常见的不良反应($>2\%$)包括:疲劳、疼痛、咽喉痛、皮肤瘙痒、腹泻、头晕、恶心、骨痛、腹痛、红斑、面红、外周水肿、肌痉挛、感觉异常、气短、咽喉刺激、乏力、胸部不适、输注部位疼痛、肌肉骨骼不适、肌肉骨骼疼痛、失眠、皮疹、皮肤刺激及丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高。

与其他所有蛋白质制剂一样,输注后患者对本品产生 IgG 抗药物抗体(ADA)。

[用法与用量] 静脉输注推荐剂量为 60 U/kg,每 2 周一次,每次用 60~120 分钟输完。剂量的调整应个体化,根据每个患者治疗达标和维持的需要来确定。据临床研究的评定,剂量范围在 11~73 U/kg,每隔 1 周输注一次。

患者正在使用伊米苷酶治疗 I 型戈谢病时,可改用他利苷酶 α 继续治疗,如果患者使用稳定剂量的伊米苷酶,用他利苷酶 α 替换时,可给予相同剂量。

具体使用时,取本品冻干粉用灭菌注射用水复溶后,再用 0.9%氯化钠注射液稀释至最终容量为 100~200 mL。供静脉输注时,初始输注速度应为 1.3 mL/min,待患者耐受后,输注速度可增至 2.3 mL/min。输液的总容量输完的时间,不得少于 1 小时。具体操作时,本品每瓶 200 U 用灭菌注射用水 5.1 mL 溶解成容量为 5.3 mL 的复溶液,抽取 5 mL(含量为 40 U/mL)再用 0.9%氯化钠注射液稀释至 100~200 mL,供用。

本品每瓶 200 U,仅供一次性注射用,不可分作多次使用。复溶和稀释操作应遵守无菌技术。制备时应使用低蛋白结合(low-protein-binding)的容器和输注装置,包括其中应配备有低蛋白结合的 0.2 微米孔径的滤器。

本品自冰箱取出后,于室温下放置至复溶不得超过 24 小时。本品不可加热或微波加热。

本品不含防腐剂,产品复溶后应立即一次用完。如果不能立即使用,这时的复溶液或稀释液可贮于冰箱 2~8℃最多 24 小时,应避光并不得冻结。未用完的药液应予丢弃。